

# Indikacije za lumbalnu punkciju u dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC-a Split u jednogodišnjem razdoblju

---

**Tomašević, Nikolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:740142>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-30**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikolina Tomašević**

**INDIKACIJE ZA LUMBALNU PUNKCIJU U DNEVNOJ BOLNICI KLINIKE  
ZA NEUROLOGIJU KBC SPLIT U JEDNOGODIŠNJEM RAZDOBLJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Ivica Bilić**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Lumbalna punkcija .....	2
1.2. Analiza cerebrospinalnog likvora .....	5
1.2.1. Fiziologija cerebrospinalnog likvora.....	5
1.2.2. Analiza cerebrospinalnog likvora .....	6
1.3. Stanja s patološkim nalazom cerebrospinalnog likvora.....	8
1.3.1. Intrakranijalna hipotenzija i hipertenzija.....	8
1.3.2. Meningitis .....	9
1.3.3. Imunološke bolesti živčanog sustava .....	11
1.3.4. Subarahnoidalno krvarenje .....	21
1.4. Nuspojave lumbalne punkcije .....	23
1.5. Kontraindikacije za lumbalnu punkciju .....	26
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....	28
3. ISPITANICI I METODE.....	30
3.1. Ustroj i protokol istraživanja .....	31
3.2. Subjekti istraživanja.....	31
3.3. Statistička analiza .....	31
4. REZULTATI.....	32
5. RASPRAVA .....	39
6. ZAKLJUČCI .....	45
7. LITERATURA .....	47
8. SAŽETAK .....	54
9. SUMMARY .....	56

## ZAHVALA

*Zahvaljujem obitelji i prijateljima na podršci, ljubavi i razumijevanju tijekom studiranja.*

*Također, zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Ivici Biliću na uloženom trudu, vremenu i pomoći tijekom pisanja ovog rada.*

**POPIS KRATICA**

LP – lumbalna punkcija (engl. *lumbar puncture*)

CSL – cerebrospinalni likvor (engl. *cerebrospinal fluid*)

SŽS – središnji živčani sustav

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. *computerized tomography*)

PMN – polimorfonuklearni leukocit (engl. *polymorphonuclear leukocyte*)

PCR – lančana reakcija polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*)

ICP – povišeni intrakranijalni tlak (engl. *increased intracranial pressure*)

HSV – herpes simpleks virus (engl. *herpes simplex virus*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

TBM – tuberkulozni meningitis (engl. *tuberculous meningitis*)

MS – multipla skleroza (engl. *multiple sclerosis*)

MR – magnetska rezonanca (engl. *magnetic resonance*)

CIS – klinički izolirani sindrom (engl. *clinically isolated syndrome*)

RRMS – relapsno remitentna multipla skleroza (engl. *relapsing-remitting multiple sclerosis*)

SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza (engl. *secondary progressive multiple sclerosis*)

PPMS – primarno progresivna multipla skleroza (engl. *primary progressive multiple sclerosis*)

OCB – oligoklonalna vrpca (engl. *oligoclonal band*)

FLC – slobodni laki lanac (engl. *free light chain*)

IEF – izoelektično fokusiranje (engl. *isoelectric focusing*)

ADEM – akutni diseminirani encefalomijelitis (engl. *acute disseminated encephalomyelitis*)

MOG – mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (engl. *myelin oligodendrocyte glycoprotein*)

NMOSD – spektar bolesti optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*)

AQP4 – akvaporin 4 (engl. *aquaporin 4*)

AQP4-Ab – akvaporin 4 antitijela (engl. *aquaporin 4 antibodies*)

ON – optički neuritis (engl. *optic neuritis*)

LETM – longitudinalno ekstenzivni transverzalni mijelitis (engl. *longitudinally extensive transverse myelitis*)

APS – sindrom area postrema (engl. *area postrema syndrome*)

MOG-Ab – protutijela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (engl. *myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies*)

GBS – Guillain-Barréov sindrom (engl. *Guillain-Barré syndrome*)

SAH – subarahnoidalno krvarenje (engl. *subarachnoid hemorrhage*)

IA – intraarterijska aneurizma (engl. *intra-arterial aneurysm*)

DSA – digitalna suptrakcijska angiografija (engl. *digital subtraction angiography*)

SSH – spinalni subarahnoidalni hematom (engl. *spinal subarachnoid hematoma*)

AIDP – akutna upalna demijelinizirajuća polineuropatija (engl. *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*)

CIDP – kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija (engl. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Lumbalna punkcija

Lumbalna punkcija tehnika je uzorkovanja cerebrospinalnog likvora (CSL) koja se primjenjuje u dijagnostičke i terapijske svrhe. Lumbalnu je punkciju u kliničkoj praksi prvi primijenio engleski liječnik Walter Essex Wynter u 19. stoljeću. U bolesnika s tuberkuloznim meningitisom napravio je rez i zatim umetnuo tanku cjevčicu u spinalni kanal, ali nažalost sva četiri pacijenta su preminula (1,2). Godine 1891., njemački internist i fiziolog Heinrich Irenaeus Quincke izvršio je lumbalnu punkciju pomoću igle, na sličan način na koji se danas izvodi. Quincke je bio prvi koji je analizirao sastav likvora i izmjerio njegov tlak manometrom. Primijetio je da su razine glukoze u cerebrospinalnom likvoru bile niže u bolesnika s bakterijskim meningitisom. Većina povjesničara medicine smatra Quinkeu ocem lumbalne punkcije, dok drugi navode da ovo priznanje treba podijeliti s Wynterom (2).

Analiza CSL-a dijagnostička je pretraga za brojna stanja koja zahvaćaju središnji i periferni živčani sustav. Najčešća indikacija za lumbalnu punkciju je sumnja na infekciju središnjeg živčanog sustava (SŽS-a), budući je bakterijski meningitis hitno stanje koje zahtjeva brzu dijagnozu i liječenje (3). Upalne i demijelinizacijske bolesti živčanog sustava poput multiple skleroze, encefalitisa, mijelitisa, i polineuritisa u akutnom ili kroničnom obliku također zahtjevaju lumbalnu punkciju kao dijagnostičku pretragu (4,5). Iako je kompjutorizirana tomografija (CT) metoda izbora za dijagnozu subarahnoidalnog krvarenja, lumbalna se punkcija izvodi pri nejasnim i urednim nalazima CT-a, kao i u pacijenata koji se nisu javili unutar prvih nekoliko sati od nastanka simptoma (6). Nadalje, lumbalna se punkcija koristi za mjerenje tlaka CSL-a i postavljanje dijagnoze idiopatske intrakranijalne hipertenzije kao i spontane intrakranijske hipotenzije (7,8). Konačno, sve je veća važnost analize likvora u dijagnostici neurodegenerativnih bolesti, posebno kod Alzheimerove demencije (4,9).

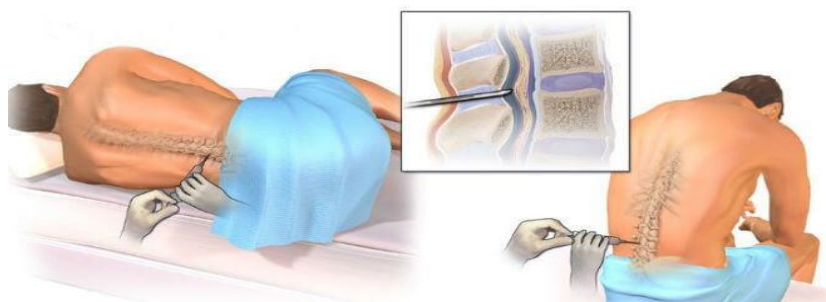
Kao terapijska metoda, lumbalna se punkcija primjenjuje pri spinalnoj anesteziji tijekom koje se mala količina lokalnog anestetika ubrizgava u cerebrospinalnu tekućinu i omogućuje anesteziju, analgeziju te simpatički i motorički blok za izvođenje operativnih zahvata u donjem dijelu tijela (10). Primjena kontinuirane spinalne anestezije gotovo je stoljeće stara tehnika koja nije u široj upotrebi zbog mogućnosti infekcije, ozljede živca i stalnog "curenja" cerebrospinalne tekućine. Većinom se koristi u starijih osoba i u određenim skupinama poput opstetričkih pacijenata sa srčanim bolestima, pacijenata s morbidnom pretilošću i kod prethodne operacije kralježnice (11). Također, tehnika lumbalne punkcije koristi se za intratekalnu primjenu lijekova, primjerice kolistina i vankomicina za liječenje ventrikulitisa, nusinersena za spinalnu mišićnu atrofiju i kemoterapeutika kod



leptomeningealne karcinomatose (12,13). U pacijenata s idiopatskom intrakranijskom hipertenzijom koju prati pogoršanje vidne funkcije, privremeno se postavlja lumbalni dren do konačnog neurokirurškog zbrinjavanja ugradnjom ventrikuloperitonealnog šanta (14). Među pacijentima s normotenzivnim hidrocefalusom potrebno je odabrati one koji su kandidati za operativno liječenje. Nakon početne procjene hoda, kognitivnih funkcija i urinarne kontinencije, izvodi se lumbalna punkcija kojom se uklanja velik volumen likvora nakon čega slijedi ponovno testiranje istih funkcija. Pacijentima koji pokažu klinički značajno poboljšanje nakon uklanjanja likvora može se ponuditi trajna operacija preusmjerenja likvora ventrikuloperitonealnim, lumboperitonealnim ili ventrikuloatrijalnim šantom (15).

Lumbalna se punkcija može izvoditi u dva položaja, ležećem i sjedećem (Slika 1). Preferira se položaj u kojem pacijent leži na lijevom boku s nogama flektiranim u koljenima i privučenim prsima. Vrat također treba biti maksimalno flektiran. Leđa moraju biti savijena prema naprijed tako da je pacijent gotovo u fetalnom položaju. Radi udobnosti se ispod pacijentove glave i/ili između nogu može staviti jastuk. Uspravni ili sjedeći položaj se koristi kada punkcija u bočnom položaju nije uspjela. Pacijent sjedi na rubu kreveta, noge su mu oslonjene na stolicu postavljenu tako da približi bedra trbuhu, a ramena i gornji dio leđa trebaju biti savijeni prema naprijed (16). Mjesto punkcije određuje se pomoću zamišljene suprakristalne linije koja spaja gornje rubove ilijačnih grebena. U pacijenta koji leži u bočnom položaju ova okomita linija prelazi preko spinoznog nastavka L4 kralješka. Ako se povuče horizontalna linija duž vrhova spinoznih nastavaka svakog kralješka, mjesto gdje se ove dvije linije sijeku označava L4 spinozni nastavak. Kranijalno od ovog mjesta nalazi se međuprostor L3/L4, a kaudalno međuprostor L4/L5, oba prikladna mjesta za lumbalnu punkciju (17). Anatomski je ključno da se lumbalna punkcija izvodi ispod završetka conus medullaris kako bi se izbjegle ozbiljne ozljede. Conus medullaris je posljednji segment kralježnične moždine iz kojeg izlaze korijenovi lumbosakralnog živca. Na razinu na kojoj conus medullaris završava mogu utjecati dob, spol, visina, lumbalna stenoza i bolesti kralježnice, ali u većine osoba razina završetka je između T12 i L3. U studiji R.R.Khasawneh koja je uključivala 462 sudionika različitog spola, životne dobi i visine, kao i sudionike s lumbalnom stenozom, razina završetka conus medullaris bila je najzastupljenija na razini L1, potom na razini L1/L2 (18). Poslije određivanja mjesta punkcije, kožu je potrebno očistiti antiseptikom i injicirati lokalni anestetik prvo potkožno, a zatim u dublje slojeve kako bi se omogućila šira distribucija. Nakon što je anestetik djelovao, za što je obično potrebno 1-2 min, punkcijska se igla uvodi u željeni međuprostor. Kako bi se smanjio rizik od postpunkcijske glavobolje preferira se atraumatska igla ili pak, ako ona nije dostupna, potrebno je koristiti Quinckeovu

iglu malog promjera. Osim smanjenja učestalosti postpunkcijske glavobolje, upotrebom igala manjeg promjera (24G i više) smanjuje se učestalost bolova u leđima i nelagode pacijenta, kao i kontaminacije uzorka likvora krvlju u prvoj epruveti. S druge strane, prednosti igala velikog promjera su brži protok CSL-a i kraće vrijeme potrebno za mjerenje tlaka CSL-a. Igla se umeće iznad gornjeg ruba donjeg spinoznog nastavka i usmjerava prema pupku. Ako je igla postavljena u središnju liniju trebala bi proći kroz kožu, potkožno tkivo, supraspinozni ligament, interspinozni ligament, žuti ligament, epiduralni prostor, duru, arahnoideju te potom ući u subarahnoidalni prostor koji se nalazi približno 4-5 cm ispod površine kože. Prilikom prolaska kroz spinalne ligamente i duru osjeća se otpor, a nakon ulaska u subarahnoidalni prostor doći će do istjecanja likvora. Ako je likvor krenuo istjecati, mandren se izvlači i procjenjuje se protok. Ukoliko nije došlo do istjecanja likvora ili je igla udarila u kost, potrebno ju je lagano povući u potkožno tkivo i podesiti kut. Ponekad pacijent osjeća probadajuću bol u nozi što sugerira da je igla postavljena previše bočno i dodiruje korijen živca. U tom slučaju potrebno je promijeniti položaj igle izbjegavajući više uboda na različitim mjestima tijekom postupka jer to može uzrokovati lokalno oticanje, modrice i mišićni spazam što je povezano s većim rizikom bolova u leđima. Konačno, ukoliko je pokušaj izvođenja lumbalne punkcije neuspješan, kao pomoćno sredstvo može se koristiti ultrazvuk koji uvelike pomaže preciznijoj orijentaciji i većoj uspješnosti samoga postupka. U pretelih pacijenata dostupne su duže spinalne igle koje često mogu postupak izvođenja lumbalne punkcije učiniti težim obzirom da su dulje igle fleksibilnije. Stoga se preporuča korištenje standardnih igala kada god je to moguće. Tijekom cijelog postupka bitno je održavati komunikaciju s pacijentom, objašnjavajući mu svaki korak koji se radi. Objašnjenje i suosjećanje pomoći će u uspostavljanju povjerenja između liječnika i pacijenta kako bi se smanjili anksioznost i strah pacijenta (16,17,19).

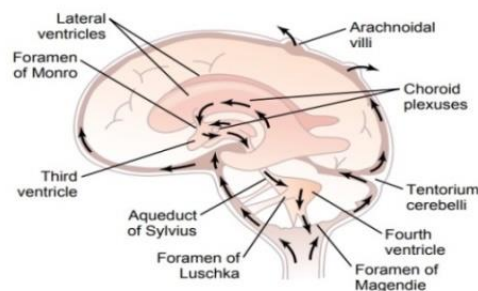


**Slika 1. Izvođenje lumbalne punkcije.** Preuzeto s (20).

## 1.2. Analiza cerebrospinalnog likvora

### 1.2.1. Fiziologija cerebrospinalnog likvora

Cerebrospinalna tekućina ispunjava moždane komore te moždani i spinalni subarahnoidalni prostor. Srednji volumen likvora je 150 ml, od čega se 25 ml nalazi u moždanim komorama, a 125 ml u subarahnoidalnom prostoru uz prisutne individualne razlike. Većinu likvora proizvode stanice koroidnog pleksusa ventrikula brzinom od približno 0,35 ml/min odnosno 500 ml/dan, što je tri do četiri puta više od ukupnog volumena likvora. Ependimalne stanice ventrikula i arahnoidne membrane također proizvode male količine. CSL nastao u lateralnim ventrikulima prvo cirkulira kroz foramen Monroe u treći ventrikul, a zatim kroz Sylviusov akvedukt ulazi u četvrti ventrikul. Iz četvrtog ventrikula teče lateralno kroz Luschkin i medijalno kroz Magendijev otvor u subarahnoidalni prostor. Izlazak likvora kroz Magendijev otvor rezultira punjenjem spinalnog subarahnoidalnog prostora, odakle se likvor drenira lumbalnom punkcijom (Slika 2). Likvor koji prolazi kroz Luschkin otvor ulijeva se u cisternu magnu, a zatim cirkulira prema gore u subarahnoidalni prostor koji prekriva cerebralni korteks. Odatle se apsorbira u venske sinuse preko arahnoidnih resica i konačno vraća u sistemska cirkulaciju. Cirkulacija likvora od mjesta sekrecije do mjesta apsorpcije uvelike ovisi o arterijskom pulsnom valu. Dodatni čimbenici kao što su disanje, jugularni venski tlak i fizički napor također moduliraju dinamiku protoka i tlak likvora. CSL se obnavlja 4-5 puta u 24 sata kod mladih odraslih osoba. Starenje je obilježeno cerebralnom atrofijom i povećanjem moždanih komora što dovodi do smanjenja učestalosti izmjene likvora na 3 puta dnevno u dobi od 77 godina. Volumen CSL-a od 10-15 ml koji se dobiva lumbalnom punkcijom nadoknađuje se otprilike u pola sata vremena kod zdravog, normalno hidriranog pacijenta (12,21). Uobičajeni testovi CSL-a uključuju razine proteina i glukoze, broj stanica i njihovu diferencijaciju, mikroskopski pregled i kulturu. Dodatni testovi kao što su tlak otvaranja, boja supernatanta, lateks aglutinacija i lančana reakcija polimeraze također se mogu provesti. Pravilno indiciranje pretraga i točna interpretacija rezultata omogućuju liječnicima da koriste likvor kao ključno dijagnostičko sredstvo u raznim bolestima (22).



**Slika 2. Cirkulacija likvora.** Preuzeto s (23).

### 1.2.2. Analiza cerebrospinalnog likvora

Tlak otvaranja je prvi parametar koji se mjeri pri izvođenju lumbalne punkcije. Za mjerenje tlaka otvaranja likvora pacijent mora biti u bočnom položaju. Meniskus će varirati između 2 i 5 mm ovisno o pacijentovom pulsu i između 4 i 10 mm ovisno o disanju. Pacijenta treba savjetovati da se ne napreže jer naprezanje može povećati tlak otvaranja i upozoriti ga da ne hiperventilira jer će hiperventilacija sniziti pritisak otvaranja. Normalni tlak kreće se od 10 do 100 mm H<sub>2</sub>O u male djece, od 60 do 200 mm H<sub>2</sub>O u odraslih i djece starije od 8 godina, a vrijednosti do 250 mm H<sub>2</sub>O mogu se pronaći u pretilih pacijenata.

Normalan likvor je bistra i bezbojna tekućina, međutim samo 200 bijelih krvnih stanica po mm<sup>3</sup> ili 400 crvenih krvnih stanica po mm<sup>3</sup> uzrokovat će zamućenje likvora. Ksantokromija je žuta, narančasta ili ružičasta diskoloracija likvora, najčešće uzrokovana lizom eritrocita (22). U bolesnika s iznenadnom glavoboljom, ksantokromija ukazuje na subarahnoidalno krvarenje ili meningitis. Oksihemoglobin, koji se oslobađa lizom crvenih krvnih stanica, može se otkriti u supernatantu unutar 2 sata nakon subarahnoidalnog krvarenja, dostiže maksimum u prvih 36 sati i postupno nestaje tijekom sljedećih 7 do 10 dana. Enzim hem-oksidaza pretvara oksihemoglobin u bilirubin dok bilirubin in vivo proizvode leptomeningealne stanice nakon hemolize eritrocita. Bilirubin je prvi put otkriven oko 10 sati nakon početka subarahnoidalnog krvarenja. Doseže maksimum nakon 48 sati i može perzistirati 2 do 4 tjedna nakon opsežnog krvarenja (24,25). Stoga se lumbalna punkcija izvodi u pacijenata s negativnim nalazom CT-a najranije 12 sati nakon početka glavobolje kako bi se omogućilo stvaranje bilirubina. Bilirubin u likvoru također može biti povećan zbog povećanog bilirubina u serumu ili ukupnih proteina. Analiza stoga može zahtijevati mjerenje serumskog bilirubina i ukupnih proteina uz analizu ksantokromije u likvoru kako bi se omogućilo odgovarajuće tumačenje rezultata (26). Krvav likvor može biti znak traumatske lumbalne punkcije ili subarahnoidalnog krvarenja. Kako bi se razlikovala traumatska lumbalna punkcija od subarahnoidalnog krvarenja, likvor treba prikupiti u najmanje tri odvojene epruvete. Kod traumatskih punkcija likvor se obično izbistri između prvog i trećeg skupljanja. Ova promjena je vidljiva golim okom i trebala bi se potvrditi brojanjem stanica. Kod subarahnoidalnog krvarenja krv je ravnomjerno pomiješana u sve tri epruvete (25).

Normalni likvor sadržava manje od 5 limfocita ili mononuklearnih stanica/mm<sup>3</sup> u odraslih, dok je u novorođenčadi vrijednost manja od 20 normalna. Postotak leukocita koji se vidi u normalnom likvoru odrasle osobe sastoji se od približno 70% limfocita i 30% monocita. Prisutnost krvi u subarahnoidalnom prostoru uzrokuje sekundarni upalni odgovor, što dovodi do neproporcionalnog povećanja broja leukocita. Veći broj bijelih krvnih stanica

patognomoničan je za bolesti SŽS-a ili moždanih ovojnica. Povremeno se u normalnom likvoru mogu vidjeti pojedinačni eozinofili ili polimorfonuklearni leukociti (PMN). Limfocitoza se vidi kod virusnih, gljivičnih i tuberkuloznih infekcija središnjeg živčanog sustava, iako prevlast PMN-a može biti prisutna u ranim fazama ovih infekcija. Za diferencijaciju stanica potrebno je pripremiti obojeni razmaz sedimenta, ali sama stanična diferencijacija ne može razlikovati bakterijski od nebakterijskog meningitisa (22).

Citološka analiza malignih stanica korisna je kod nekih neoplazmi SŽS-a. Iako citologija likvora ima visoku specifičnost (do 95%), njezina je osjetljivost općenito manja od 50%. Suvremene tehnologije kao što su protočna citometrija, molekularna genetika i noviji biomarkeri poboljšali su dijagnostičku osjetljivost i specifičnost, što je omogućilo raniju dijagnozu zahvaćenosti SŽS-a, učinkovitu profilaksu i uspješno liječenje. Citologija likvora može biti osobito korisna za otkrivanje leptomeningealnog širenja nekih vrsta raka kao što je meduloblastom, limfom te metastatski karcinom i melanom. U intrakranijalnim tumorima zametnih stanica, razine  $\alpha$ -fetoproteina i  $\beta$ -humanog korionskog gonadotropina u serumu i likvoru važni su biomarkeri. U bolesnika s primarnim limfomom središnjeg živčanog sustava, razine proteina i glukoze u likvoru, protočna citometrija i studije preraspodjele gena teškog lanca imunoglobulina od dijagnostičke su i prognostičke važnosti (27).

Koncentracija proteina u likvoru jedan je od najosjetljivijih pokazatelja patologije unutar SŽS-a. Novorođenčad ima do 1,5 g/L proteina. Raspon za odrasle od 0,18 do 0,58 g/L doseže se između šestog i dvanaestog mjeseca starosti. Iako povišena razina proteina nije specifična, ona je pokazatelj neurološke bolesti jer odražava patološko povećanje propusnosti endotelnih stanica. Znatno povećane razine proteina, 5 g/L i više, vidljive su kod meningitisa, krvarenja ili tumora leđne moždine sa spinalnim blokom. Polineuritis, multipla skleroza, dijabetička radikuloneuropatija i miksedem također mogu povećati razinu na 1 do 3 g/L. Niske razine proteina, ispod 0,15 g/L, javljaju se najčešće kod curenja likvora uzrokovanog prethodnom LP ili traumatskom duralnom fistulom. Iako se mnogi proteini mogu mjeriti u likvoru, samo je povećanje imunoglobulina od dijagnostičke važnosti. Povišena razina imunoglobulina ukazuje na upalni odgovor u SŽS-u i javlja se u imunološkim poremećajima te bakterijskim, virusnim, spirohetalnim i gljivičnim bolestima. Imunoglobulinski testovi su najkorisniji u dijagnozi multiple skleroze, drugih demijelinizirajućih bolesti i vaskulitisa SŽS-a.

Normalni raspon ne može se odrediti za glukozu u likvoru. Kao opće pravilo, glukoza u likvoru je oko dvije trećine glukoze u serumu izmjerene tijekom prethodna dva do četiri sata u normalne odrasle osobe. Taj se omjer smanjuje s povećanjem razine glukoze u serumu.

Razine glukoze u likvoru općenito ne prelaze 300 mg/dL, odnosno 16,7 mmol/L, bez obzira na razine u serumu. Glukoza u likvoru novorođenčadi varira mnogo više nego u odraslih, a omjer glukoze u likvoru i serumu općenito je viši nego u odrasle osobe. Hipoglikorahija, odnosno snižena razina glukoze u likvoru, nastaje zbog anaerobne glikolize što dovodi do porasta razine laktata u likvoru. Kemijski meningitis, upalna stanja, subarahnoidalno krvarenje i hipoglikemija uzrokuju hipoglikorahiju. Povišene razine glukoze u krvi jedini su uzrok povišene razine glukoze u likvoru. Ne postoji patološki proces koji uzrokuje povišene razine glukoze u likvoru.

Kulture se rade pri sumnji na infekciju, dok se lateks aglutinacija koristi za brzo otkrivanje bakterijskih antigena u likvoru. Osjetljivost se uvelike razlikuje među bakterijama, dok je specifičnost pretrage niska pa se ne izvodi rutinski.

Za razliku od lateks aglutinacije, lančana reakcija polimerazom (PCR) ima visoku osjetljivost i specifičnost za mnoge infekcije SŽS-a, brza je i može se izvesti s malim količinama likvora. Iako je testiranje skupo, postoji potencijal za uštedu troškova smanjenjem ukupnog dijagnostičkog testiranja i intervencija. PCR je posebno koristan u dijagnostici virusnog meningitisa (22,25).

### **1.3. Stanja s patološkim nalazom cerebrospinalnog likvora**

#### **1.3.1. Intrakranijalna hipotenzija i hipertenzija**

Intrakranijalna hipotenzija definira se kao tlak manji od 60 mm H<sub>2</sub>O što je rijedak nalaz, osim u bolesnika s poviješću traume koja je uzrokovala curenje likvora, poslije izvođenja lumbalne punkcije, kod postojanja fistula CSL-a ili kod dehidriranih pacijenata (22). Spontana intrakranijalna hipotenzija posljedica je curenja likvora na razini kralježnice i rezultirajućeg gubitka likvora koji opskrbljuje mozak i leđnu moždinu. Zahvaćeni su muškarci i žene svih dobnih skupina, no dijagnoza je češća u žena. Najčešće rezultira novonastalom pozicijskom glavoboljom koja se pogoršava u uspravnom položaju, a smanjuje u ležećem položaju zajedno s drugim neurološkim znakovima i simptomima. S vremenom se položajni aspekt glavobolje smanjuje i može čak nestati. Lokalizacija glavobolje je najčešće u stražnjem dijelu glave ili bazi lubanje, ali se također može pojaviti sprijeda, sa strane ili po cijeloj glavi. Pacijenti mogu biti minimalno pogođeni ili duboko onespobljani s ograničenim funkcioniranjem dok su u uspravnom položaju (28).

Tlak otvaranja iznad 250 mm H<sub>2</sub>O definiran je kao intrakranijalna hipertenzija. Povišeni intrakranijalni tlak (ICP) prisutan je u mnogim patološkim stanjima, uključujući edem mozga, meningitis, kongestivno zatajenje srca, intrakranijalno krvarenje i tumore.

Pseudotumor cerebri je stanje povišenog intrakranijalnog tlaka koje se najčešće viđa u pretilih žena u reproduktivnoj dobi. Kliničku sliku karakteriziraju glavobolja koja traje cijeli dan praćena mučninom i povraćanjem, tranzitorni gubitak vida, tinitus i dvoslike (29).

### 1.3.2. Meningitis

Meningitis je upalni proces koji zahvaća moždane ovojnice. Godišnja je incidencija nepoznata zbog nedovoljnog prijavljivanja slučajeva meningitisa, ali europske studije pokazale su 70 slučajeva na 100 000 djece mlađe od jedne godine, 5,2 slučaja na 100 000 djece od jedne do 14 godina i 7,6 na 100 000 odraslih (30).

Aseptični se meningitis, kao najčešći oblik meningitisa razlikuje od bakterijskog ako postoji upala moždanih ovojnica bez porasta bakterija prilikom kultivacije likvora. Ti su slučajevi često virusni, a enterovirus je najčešći uzročnik u imunokompetentnih pojedinaca. *Herpes simplex virus* (HSV) može uzrokovati spektar bolesti od meningitisa do po život opasnog encefalitisa. HSV meningitis može se pojaviti s kožnim lezijama ili bez njih i treba ga uzeti u obzir kao uzročnika u osoba s promijenjenim mentalnim statusom, žarišnim neurološkim ispadima ili napadajima (30).

Bakterijski meningitis se razvija nakon što patogeni mikroorganizam prodre u SŽS hematogenim putem ili izravnim širenjem kao posljedica sinusitisa ili mastoiditisa. Mnoge različite bakterije mogu uzrokovati meningitis, međutim, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip B i *Neisseria meningitidis* najčešći su uzročnici u djece i odraslih, dok je u dojenačkoj dobi najčešći uzročnik *Streptococcus agalactiae*. Prisutnost bakterijskih čestica u subarahnoidalnom prostoru pokreće upalni odgovor uz stalnu migraciju neutrofila kroz krvno-moždanu barijeru i kontinuirano oslobađanje citokina. Meningokok i pneumokok mogu uzrokovati ozbiljna oštećenja središnjeg živčanog sustava i imaju sklonost za uzrokovanje sepse, značajnog uzroka smrtnosti. Međutim, druga komorbidna stanja poput pothranjenosti, imunokompromitiranih pacijenata kao i kasna dijagnoza i liječenje također mogu utjecati na težinu meningitisa i njegovih posljedica. Brojne su komplikacije koje su povezane s bakterijskim meningitisom. Napadaji, žarišni neurološki deficiti i subduralni izljevi su kratkotrajne komplikacije dok su gubitak sluha, kognitivno oštećenje, hidrocefalus, poteškoće pri učenju i epilepsija dugotrajne posljedice meningitisa (31,32).

Klinička prezentacija može biti slična kod aseptičnog i bakterijskog meningitisa, ali pacijenti s bakterijskim meningitisom obično su lošijeg općeg stanja. Vrućica, glavobolja, ukočenost vrata i promijenjeni neurološki status klasični su simptomi meningitisa, a kombinacija dvaju od navedenih simptoma javlja se u 95% odraslih osoba s bakterijskim

meningitisom. Međutim, manje od polovice pacijenata ima sve navedene simptome. Klinička slika ovisna je o dobi. Manje je vjerojatno da će stariji pacijenti imati glavobolju i ukočenost vrata, a veća je vjerojatnost da će imati promijenjen mentalni status i žarišne neurološke ispade. Prezentacija također varira u male djece, s nejasnim simptomima kao što su razdražljivost, letargija ili slabo hranjenje. Fizikalnim pregledom nalaze se znakovi iritacije meningeja koji uključuju pozitivan Kernigov znak, pozitivan Brudzinskijev znak, ukočenost vrata i akcentuaciju glavobolje tj. pogoršanje glavobolje horizontalnom rotacijom glave dva do tri puta u sekundi. Nalazi fizikalnog pregleda pokazuju veliku varijabilnost u njihovoj osjetljivosti i specifičnosti i nisu pouzdani za isključivanje bakterijskog meningitisa (33).

Kriptokokni meningitis vodeći je uzrok gljivičnih infekcija SŽS-a kod ljudi, a većina slučajeva zabilježena je na afričkom kontinentu što je povezano s visokom prevalencijom infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) i smanjenom dostupnošću standardne medicinske skrbi. Kriptokokni se meningitis teško razlikuje od ostalih vrsta meningitisa. Može se dijagnosticirati identifikacijom inkapsuliranih stanica kvasca u CSL-u (34).

Tuberkulozni meningitis (TBM) nastaje hematogenim širenjem tijekom primoinfekcije pluća ili nakon kasne reaktivacije latentne tuberkuloze izvan SŽS-a. Uobičajeni pacijent s TBM-om ima subakutnu, progresivnu febrilnu bolest koja prolazi kroz tri faze. Bolest počinje slabošću, malaksalošću, groznicom i povremenom glavoboljom, ponekad nejasnom nelagodnom u vratu ili leđima i suptilnom promjenom osobnosti. Za 2 do 3 tjedna pojavljuje se jasnije definirana meningitička faza u kojoj pacijent osjeća dugotrajnu glavobolju, meningizam, povraćanje, blagu smetenost i neurološke ispade. Ova faza može brzo napredovati do paralitičke faze koju karakteriziraju delirij praćen soporom i komom, napadaji, višestruki deficiti kranijalnih živaca, hemipareza i hemiplegija. U neliječenih bolesnika smrt obično nastupa unutar 5 do 8 tjedana od početka bolesti (35).

Svi pacijenti sa sumnjom na meningitis trebaju biti podvrgnuti hitnoj LP i analizi CSL-a za postavljanje konačne dijagnoze i početak specifičnog liječenja. U likvoru kod bakterijskog meningitisa tipično dominira prisutnost PMN-a uz sniženu koncentraciju glukoze i povišenu koncentraciju proteina. Međutim, tipični nalazi likvora ne moraju biti prisutni kod svakog pacijenta koji ima bakterijski meningitis i mogu čak pokazati normalne leukocite u likvoru i/ili prevlast limfocita, osobito u ranoj fazi bolesti (36). Pri postojanju tuberkuloznog meningitisa nalaz likvora pokazuje mononuklearnu pleocitozu praćenu visokim koncentracijama proteina i niskim koncentracijama glukoze. U ranom tijeku bolesti nalaz likvora može biti atipičan, s malim brojem stanica, mješovitom pleocitozom ili prolaznom polimorfonuklearnom dominacijom, koja se, na kasnijim pretragama, razvija u smjeru



očekivanog limfocitnog odgovora (35). Eozinofilni meningitis definira se kao više od 10 eozinofila po mm<sup>3</sup> ili ukupni broj stanica u likvoru koji se sastoji od više od 10% eozinofila. Eozinofilija najčešće prati parazitske infekcije, poput cisticerkoze (22). Tipični nalazi cerebrospinalne tekućine kod različitih vrsta meningitisa prikazani su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Nalaz cerebrospinalne tekućine kod različitih vrsta meningitisa

<b>PARAMETRI</b>	<b>bakterijski</b>	<b>virusni</b>	<b>gljivični</b>	<b>tuberkulozni</b>
tlak otvaranja	povišen	normalan	varijabilan	varijabilan
leukociti	>1000/mm <sup>3</sup>	<100/mm <sup>3</sup>	varijabilni	varijabilni
stanice	PMN	limfociti	limfociti	limfociti
proteini	blago povišeni	normalni ili povišeni	povišeni	povišeni
CSL/serum	normalan do	obično	snižen	snižen
glukoza	snižen	normalan		

### 1.3.3. Imunološke bolesti živčanog sustava

#### 1.3.3.1. Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je progresivni neurološki poremećaj SŽS-a koji nastaje kao posljedica autoimunog oštećenja bijele tvari SŽS-a. MS je vodeći uzrok neuroloških simptoma kod mladih odraslih osoba (37). Smatra se da je bolest posljedica složene interakcije između različitih genetskih i okolišnih čimbenika. Oni s oboljelim srodnikom u prvom koljenu imaju 2-4% rizika za razvoj MS-a (u usporedbi s ~0,1% u općoj populaciji), a podudarnost u monozigotnih blizanaca je 30-50%. Genomske studije, temeljene na uzorcima prikupljenim od tisuća ljudi s multiplom sklerozom i odgovarajućih kontrola, identificirale su >200 varijanti gena koje povećavaju rizik od MS-e, od kojih je najznačajniji haplotip ljudskog leukocitnog antigena DRB1\*1501. Većina rizičnih alela povezana je s genima imunološkog odgovora, što je u skladu s idejom da su autoimuni mehanizmi najvažniji u razvoju kliničke MS-e. Što se tiče okolišnih čimbenika, glavni čimbenici rizika uključuju geografsku širinu (veća učestalost u umjerenijim klimatskim područjima), što može odražavati sezonske promjene u izloženosti sunčevoj svjetlosti koja utječe na razinu vitamina D ili patogene koji prevladavaju u tim područjima, iako je moguć i genetski doprinos. Izloženost duhanu, pretilost i mononukleoza također su povezani s povećanim rizikom za razvoj MS-e (38). Prevalencija MS-e raste u cijelom svijetu, s jedne strane zbog ranijeg dijagnosticiranja i produljenog preživljavanja, a s druge strane zbog stvarnog porasta učestalosti bolesti (39).

Lezije MS-e mogu se pojaviti u cijelom SŽS-u, a najlakše se prepoznaju u bijeloj tvari kao žarišna područja demijelinizacije, upale i glijalne reakcije. Nalazi dobiveni magnetnom rezonancom (MR) i analizom bioptata pokazuju da su najraniji stadiji demijelinizacije bijele tvari, poznati kao rane aktivne lezije bijele tvari, heterogeni i da se razvijaju tijekom nekoliko mjeseci. Klinički je tijek obilježen potpuno ili djelomično reverzibilnim neurološkim ispadima, koji obično traju nekoliko dana do nekoliko tjedana. Tipični prezentirajući simptomi uključuju, ali nisu nužno ograničeni na monokularni gubitak vida zbog optičkog neuritisa, slabost udova ili gubitak osjeta zbog transverzalnog mijelitisa, dvoslike zbog disfunkcije moždanog debla ili ataksiju zbog cerebelarne lezije. Nakon tipično 10-20 godina, mnogi od oboljelih razvijaju progresivni klinički tijek koji se naposljetku očituje smanjenom pokretljivošću i gubitkom spoznajnih funkcija (38).

Postoje različiti fenotipovi MS-e. Klinički izolirani sindrom (CIS) početna je prezentacija u 80% slučajeva MS-a. CIS obuhvaća akutni klinički napadaj koji zahvaća jedno ili više središta SŽS-a i može se pretvoriti u relapsno remitentnu MS-u (RRMS). Stopa prelaska iz CIS u RRMS-u nakon 20 godina je 21% u bolesnika s normalnom MR snimkom na početku bolesti naspram 82%, ako postoji jedna ili više klinički tihih lezija bijele tvari na MR-i (40). Kod RRMS-e obično postoji dobar oporavak od svake kliničke epizode ili relapsa. Smatra se da ove rane faze MS-e s temeljnom demijelinizacijom imaju upalni patološki supstrat s migracijom autoreaktivnih limfocita preko krvno-moždane barijere. To pokreće kaskadu upale s klonskom ekspanzijom T- i B-stanica, aktivacijom mikroglije i oksidativnim oštećenjem, oštećenjem mitohondrija i gubitkom energije, što dovodi do razvoja karakterističnog plaka. S vremenom dolazi do akumulacije oštećenja i nepotpunog oporavka od svakog recidiva. Prosječno 10-15 godina nakon dijagnoze RRMS-e, do 80% ljudi razvije sekundarno progresivnu multiplu sklerozu (SPMS) u kojoj postoji daljnja ozljeda aksona i atrofija bijele i sive tvari s blažom upalnom reakcijom, ali jačim neurodegenerativnim oštećenjima. Ove podtipove MS-e treba dodatno definirati kao aktivne ili neaktivne. Ako je riječ o aktivnoj MS-i, mora postojati pojava kliničkog recidiva ili novih lezija na MR-i tijekom najmanje 1 godine. Oko 10-15% pacijenata ima progresivnu nesposobnost od samog početka, obično zbog bolesti leđne moždine. Ovo se definira kao primarno progresivna multipla skleroza (PPMS). Zbog disfunkcije leđne moždine, pacijenti često imaju progresivnu spastičnu paraparezu. Čini se da je patološka osnova difuzniji gubitak moždanih aksona i daljnja aktivacija mikroglije s atrofijom (40).

Dijagnoza MS-e temelji se na McDonaldovim kriterijima, odnosno na dokazivanju diseminacije u prostoru i vremenu. Diseminacija u prostoru podrazumijeva razvoj lezija na

različitim anatomskim mjestima unutar SŽS-a, tj. ukazuje na multifokalni proces SŽS-a dok diseminacija u vremenu označava razvoj ili pojavu novih lezija SŽS-a tijekom vremena (Tablica 2). Međunarodni panel za dijagnosticiranje MS-e revidirao je McDonalddove kriterije iz 2010. godine kako bi se što prije postavila dijagnoza bolesti i započelo liječenje. McDonalddovi kriteriji iz 2017. nastavljaju se primarno primjenjivati na pacijente s tipičnim CIS-om i definiraju što je potrebno za ispunjenje kriterija diseminacije lezija SŽS-a u vremenu i prostoru. U odnosu na kriterije iz 2010.godine učinjene su sljedeće promjene: u bolesnika s tipičnim CIS-om i kliničkim ili MR prikazom diseminacije u prostoru, prisutnost oligoklonalnih vrpca specifičnih za likvor omogućuje dijagnozu MS-e; simptomatske lezije mogu se koristiti za dokazivanje diseminacije u prostoru ili vremenu u bolesnika sa supratentorijalnim, infratentorijalnim ili sindromom leđne moždine; a kortikalne lezije mogu poslužiti za dokazivanje diseminacije u prostoru (41).

**Tablica 2.** McDonalddovi kriteriji diseminacije u prostoru i vremenu

---

**A. Diseminacija u prostoru**

≥1 T2 lezija u najmanje 2 od 4 područja SŽS-a

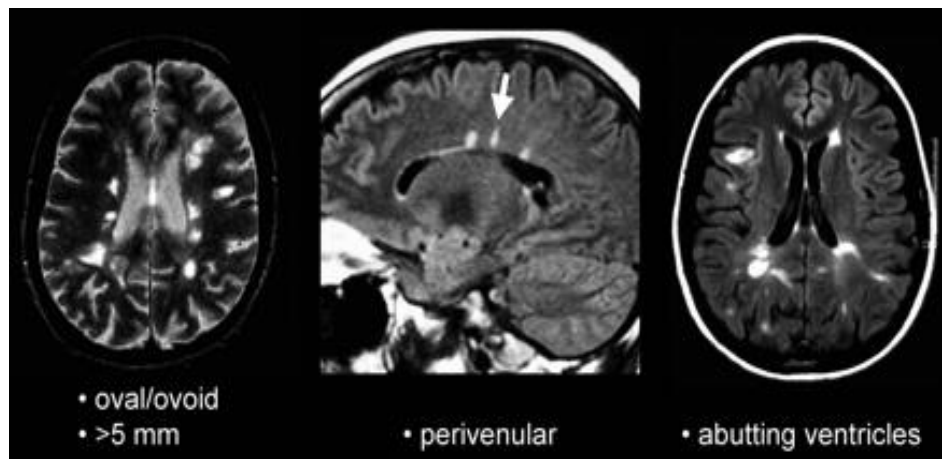
1. jukstakortikalno/intrakortikalno
2. periventrikularno
3. infratentorijalno
4. leđna moždina

**B. Diseminacija u vremenu**

1. nova lezija koja pojačava T2 i/ili gadolinij na kontrolnoj MR-i u odnosu na osnovnu MR-u, bez obzira na vrijeme osnovne MR-e
  2. istovremena prisutnost asimptomatskih lezija koje pojačavaju ili ne pojačavaju gadolinij u bilo kojem trenutku
- 

Najvažniji dijagnostički i prognostički pokazatelj MS-e, osobito u ranom tijeku bolesti, je MR. MR-om je upalna demijelinizacija lako vidljiva, kao i promjene krvno-moždane barijere koje prate njezin rani razvoj. Od 2000. godine MR je ključna dijagnostička pretraga kod pojedinaca s kliničkim sindromom koji upućuje na MS. MR također je ključna u razvoju novih terapijskih metoda koje modificiraju tijek bolesti, budući da su nove lezije vidljive MR-om češće od kliničkih recidiva. Nadalje, nalazi MR-e koji su u skladu s MS-om primijećeni su u zdravih osoba koje su snimale MR-u u druge svrhe, a do 50% osoba s ovim takozvanim "radiološki izoliranim sindromom" u konačnici razvije kliničku MS-u (38). Lezija

u MS-i definirana je kao područje žarišnog hiperintenziteta u T2 i FLAIR sekvencijama. Tipične lezije MS-e su okruglog do jajolikog oblika i promjera od nekoliko milimetara do više od jednog ili dva centimetra (Slika 3). Općenito, trebaju biti promjera najmanje 3 mm kako bi zadovoljili dijagnostičke kriterije, iako treba uzeti u obzir i topografiju. Na primjer, lezija <3 mm smještena na dnu četvrte klijetke treba se smatrati abnormalnom jer se lezije i artefakti povezani s protokom rijetko pojavljuju na ovom mjestu. Lezije MS-e obično se razvijaju u obje hemisfere, ali njihova je distribucija često blago asimetrična u ranim fazama. Najčešće su zahvaćeni periventrikularna i jukstakortikalna bijela tvar, corpus callosum, infratentorijalna područja (osobito pons i mali mozak) i leđna moždina (uglavnom cervikalni segment) (42).



**Slika 3. Lezije mozga kod multiple skleroze.** Preuzeto iz (43).

Analiza likvora ima veliki potencijal kao izvor novih biomarkera za neurodegenerativne bolesti jer nudi mogućnost izravne procjene specifičnih upalnih procesa SŽS-a i identificiranja promjena u imunološkom obrascu zbog progresije bolesti. McDonaldovi kriteriji naglašavaju da je pregled likvora vrijedan dijagnostički test, osobito kada klinička procjena i slikovna obrada ne daju dovoljno dokaza koji podupiru dijagnozu MS-e. Obilježje MS-specifičnih promjena u likvoru je prisutnost oligoklonalnih vrpca (OCB) koje se javljaju kod velike većine pacijenata s MS-om. Nedostatak OCB-i u CSL-u ima vrlo visoku negativnu prediktivnu vrijednost što ukazuje na crvenu zastavu tijekom dijagnostičke obrade, te bi se u takvih pacijenata trebale razmotriti alternativne dijagnoze. Dobro je poznato da se OCB-e u CSL-u ne nalaze isključivo u MS-i. Smatra se da OCB ukazuju na kroničnu imunološku aktivaciju u SŽS-u i stoga se mogu naći u nizu kroničnih upalnih bolesti. Stoga je prilikom interpretacije nalaza CSL-a potrebno uzeti u obzir i druge parametre kao što su albumini i ukupan broj proteina. Npr., kod neuroborelioze se često susreću OCB-e, međutim,

za razliku od MS-e, ukupna koncentracija proteina i broj stanica u likvoru su znatno viši. Nekoliko autora smatra da su OCB-e u likvoru vrlo osjetljiv i specifičan nalaz za MS-u, vjerojatno zbog činjenice da se druge bolesti s OCB u likvoru javljaju relativno rijetko. Međutim, kada se upalne bolesti posebno uzmu u obzir, specifičnost OCB-i za MS značajno pada s 94 na 61%. Osim MS-e, postoji dugačak popis dijagnoza s OCB-a u likvoru kao što su sistemski eritematozni lupus, neurosifilis, neurološki paraneoplastični poremećaji, Behcetova bolest, neuroboreliozna, aseptični meningitis, neurosarkoidoza, HIV infekcija, cerebralni tumori uključujući limfome, Sjögrenov sindrom, herpes encefalitis i drugi. Prisutnost OCB-i u drugim bolestima, subjektivnost pri tumačenju rezultata, dugotrajna analitička obrada i visoki troškovi predstavljaju ograničenja ovog testa. Stoga se posljednjih godina pojavila kvantifikacija slobodnog lakog lanca (FLC) u likvoru kako bi pomogla kliničarima u dijagnozi MS-e (44,45).

Jedan od ključnih testova likvora za dijagnozu MS-e jest metoda izoelektričnog fokusiranja (IEF). Danas je IEF praćen IgG specifičnim imunoblotom preporučeni standard za detekciju OCB-i. Intratekalna sinteza IgG može se procijeniti samo u usporedbi sa serumom. OCB u likvoru se može smatrati intratekalno sintetiziranim samo ako se vrpce selektivno pojavljuju u likvoru ili ako ima više vrpce u likvoru nego u serumu, što se naziva uzorak 2 i 3 prema Freedmanu i sur. Identične vrpce u likvoru i serumu ne odražavaju patološku sintezu imunoglobulina u SŽS-u jer likvorske vrpce potječu iz sistemske cirkulacije. Ovi se nalazi nazivaju obrazac 4 (identičan oligoklonski) i 5 (identičan monoklonski) prema Freedmanu i sur. Tipični nalazi likvor kod MS-e prikazani su u Tablici 3 (45).

**Tablica 3.** Nalaz CSL-a u multiploj sklerozi

PARAMETRI	OČEKIVANI NALAZ
Ukupni proteini/albumini	Normalan, rijetko blago povišen
CSL/serum glukoza	normalan
Leukociti	Blaga pleocitoza u 50% pacijenata, manje od 50 stanica/uL u 98%
Stanice	Dominiraju limfociti (90%), nešto monocita. Rijetko makrofagi, plazma stanice, granulociti
Imunoglobulini kvantitativno	Koncentracija IgG povišena u 60-70% bolesnika, rjeđe sinteza IgA i IgM
Imunoglobulini kvalitativno	Oligoklonske vrpce u 95% definitivnih MS slučajeva, 85% u CIS-u

### 1.3.3.2. Akutni diseminirani encefalomijelitis

Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) je rijetka vrsta upale koja zahvaća mozak i leđnu moždinu, obično u djece. Točan uzrok bolesti se ne zna, ali se smatra da nastaje kao reakcija na infekciju (46). U većini slučajeva, ADEM se razvija otprilike 4 do 14 dana nakon što dijete preboli uobičajenu bolest, poput prehlade ili crijevne infekcije. ADEM ponekad nastaje nakon cjepiva, posebno određenih cjepiva protiv bjesnoće i cjepiva za ospice, zaušnjake i rubeolu, ali istraživanja nisu pokazala izravnu poveznicu između bolesti i cjepiva. U nekim slučajevima ADEM-a nije identificiran prethodni događaj. Smatra se da je ADEM autoimuna bolest u kojoj imunološki sustav pogrešno identificira vlastite zdrave stanice i tkiva kao strane i napada ih. Ovaj napad rezultira upalom. Auto-antitijela usmjerena protiv komponente mijelina koja se zove mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOG) nalaze se u 36-64% djece s ADEM-om (47). Čimbenici rizika za razvoj ADEM-a su dob (više od 80% slučajeva je u djece mlađe od 10 godina), spol (veća učestalost u dječaka nego u djevojčica) i godišnje doba (vrhunac bolesti tijekom zime i proljeća) (46,47).

ADEM ima mnogo sličnosti s MS-om i drugim bolestima koje oštećuju mijelin. Imaju zajedničke simptome, poput slabosti mišića, umora, gubitka vida i ravnoteže. Međutim, za razliku od ADEM-a, MS je rijetka u djece. Djeca s ADEM-om mogu imati groznicu, glavobolju, povraćanje ili smetenost dok su ovi simptomi rijetki kod MS-e iako se mogu vidjeti kod početaka MS-e u pedijatrijskoj dobi, posebno u pacijenata mlađih od 11 godina. Također, bolest se obično javlja ubrzo nakon virusne infekcije dok ne postoji takva veza s MS-om. Napad ADEM-a obično se događa jednom, a MS-a uključuje ponavljane epizode tijekom vremena. Ponekad obrazac MR abnormalnosti pomaže u razlikovanju ova dva poremećaja. U većini slučajeva pacijenti s ADEM-om ne razviju nove lezije nakon ponovljene MR pretrage, dok pacijenti s MS-om obično imaju nove lezije na ponovljenoj MR-i. Naposljetku, većina bolesnika s MS-om na trajnoj je terapiji lijekovima kako bi se spriječili napadi, dok bolesnici s ADEM-om općenito ne trebaju takve lijekove (46,47).

ADEM je prvenstveno klinička i radiološka dijagnoza, bez specifičnih potvrdnih laboratorijskih pretraga ili patognomoničnog slikovnog nalaza. Dijagnoza se temelji na isključivanju drugih uzroka, posebice infekcija i drugih upalnih demijelinizirajućih sindroma. Međunarodna pedijatrijska skupina za proučavanje multiple skleroze predložila je dijagnostičke kriterije za ADEM koji su prikazani u Tablici 4. MR mozga sa i bez kontrasta može se koristiti za procjenu multifokalnih lezija mozga karakterističnih za ADEM. Lezije se obično pojavljuju kao slabo ograničeni i asimetrični hiperintenziteti, u rasponu veličine od <1 cm do višecentimetarskih konfluentnih abnormalnosti bijele tvari i najbolje se vide u T2

sekvenci. Tipično, lezije nastaju u dubokoj i subkortikalnoj bijeloj tvari dok štede periventrikularnu bijelu tvar, za razliku od MS-e. Kod ADEM-a se mogu pojaviti i lezije sive tvari, osobito u talamusu i bazalnim ganglijima. Pri sumnji na ADEM, prvo je potrebno isključiti akutnu bakterijsku ili virusnu infekciju SŽS-a, budući da se ADEM često manifestira kao akutni meningoencefalitis. Stoga je potrebno što prije učiniti serološku analizu i analizu likvora. Likvor može biti normalan ili pokazivati blagu pleocitozu s limfocitnom i monocitnom dominacijom i povišene razine proteina. Tlak otvaranja može biti povišen i zahtijeva pažljivo kontinuirano praćenje znakova povećanog intrakranijskog tlaka. Kulture i PCR likvora pomažu u isključivanju infektivne bolesti. Sve dok se ne isključi infekcija, bolesnici se obično liječe antibioticima širokog spektra i/ili antivirusnim lijekovima (48,49).

**Tablica 4.** Dijagnostički kriteriji za ADEM

- 
- Prvi multifokalni, klinički događaj u SŽS-u s pretpostavljenim upalnim demijelinizirajućim uzrokom
  - Encefalopatija koja se ne može objasniti vrućicom
  - Ne pojavljuju se novi klinički nalazi i nalazi MR-e  $\geq 3$  mjeseca nakon početka
  - MR mozga je abnormalan tijekom akutne (3-mjesečne) faze
- 

### 1.3.3.3. Spektar bolesti optičkog neuromijelitisa

Spektar bolesti optičkog neuromijelitisa (NMOSD) je neuobičajena bolest središnjeg živčanog sustava posredovana antitijelima. Rana dijagnoza i liječenje važni su za smanjenje rizika od dugotrajne invalidnosti i smrti. Sve do nedavno nije bilo jasno je li optički neuromijelitis zasebna bolest ili samo teži oblik 'optiko-spinalne' multiple skleroze. Tek 2004. godine identificiran je antigenski cilj, vodeni kanal akvaporin-4 (AQP4), te su se ove dvije bolesti mogle pouzdano razlikovati otkrivanjem protutijela na akvaporin-4 (AQP4-Ab). Nedavno je otkriven MOG kao još jedan antigenski cilj u bolesnika s NMOSD-om. AQP4 je najizraženiji vodeni kanal u mozgu, leđnoj moždini i optičkim živcima. Unutar mozga, AQP4 je smješten u regijama koje su u kontaktu s CSL-om, a specifično je lokaliziran na astrocitima na krvno-moždanoj barijeri. AQP4 je također prisutan u sabirnim kanalima bubrega, parijetalnim stanicama želuca, dišnih putova, sekretornih žlijezda i skeletnih mišića. Međutim, ti su organi relativno zaštićeni od oštećenja posredovanih protutijelima zbog lokalnih inhibitora komplementa kojih nema u mozgu. AQP4-Ab su pretežno izotipa IgG1.

Jednom kada se vežu na izvanstaničnu domenu receptora AQP4, dolazi do oštećenja astrocita posredovanog komplementom i stanicama te infiltracije granulocita praćene oštećenjem oligodendrocita i demijelinizacijom. Za razliku od MS-e, demijelinizacija koja se vidi kod NMOSD-a je sekundarni događaj i javlja se kao posljedica primarnog oštećenja astrocita. Incidencija i prevalencija NMOSD-a ovise o zemljopisnom položaju i etničkoj pripadnosti. Azijati i Afrikanci izloženi su povećanom riziku za bolest, s visokim stopama smrtnosti. Nedavna studija sekvencije cijelog genoma identificirala je genetske varijante u glavnoj regiji histokompatibilnosti koje pridonose etiologiji NMOSD-a, što govori u prilog složenoj genetskoj predispoziciji za bolest (50).

NMOSD je relapsirajuća bolest kod koje su relapsi praćeni razdobljima djelomičnog oporavka. Recidivi NMOSD-a često su vrlo teški i uzrokuju trajna oštećenja, stoga je sprječavanje napada ranim i kontinuiranim liječenjem važno za sprječavanje dugotrajne invalidnosti. Promjene u vidu (optički neuritis) i simptomi uzrokovani upalom leđne moždine (transverzalni mijelitis) česti su kod NMOSD-a. Simptomi uzrokovani optičkim neuritisom uključuju gubitak ili zamagljenje vida na jednom ili oba oka, gubitak vida za boje i bol u očima. Optički neuritis (ON) kod NMOSD-a tipično je longitudinalno ekstenzivan i ima sklonost prema stražnjim segmentima optičkog živca, osobito optičkoj kiazmi. Bilateralna simultana zahvaćenost i bolni teški gubitak vida često su pokazatelji dijagnoze. Longitudinalno ekstenzivni transversalni mijelitis (LETM) je najspecifičnija prezentacija NMOSD-a. LETM se obično sastoji od upale koja zahvaća središnju sivu tvar, protežući se preko tri ili više susjednih tijela kralježaka. Simptomi uzrokovani transversalnim mijelitisom su slabost, obamrlost ili gubitak osjeta, paraliza, gubitak kontrole crijeva ili mjehura ili poteškoće s pražnjenjem mjehura, spastičnost (povećan tonus mišića ili ukočenost u rukama ili nogama) i probijajuća bol ili trnci u vratu, leđima ili trbuhu. LETM često rezultira paraplegijom ili tetraplegijom, ovisno o zahvaćenoj razini leđne moždine. Sindrom area postrema (APS) rezultira teškom mučninom, povraćanjem i/ili štucanjem kao posljedicom upale u središtu emetičkog centra (50,51). Bolesnici se u početku mogu javiti sa sumnjom na gastroenteritis ili ciklički sindrom povraćanja. APS je početna manifestacija NMOSD-a u približno 12% slučajeva (50). Akutni sindromi moždanog debla preklapaju se s APS-om, ali također uključuju pacijente koji imaju okulomotornu disfunkciju (npr. diplopiju i nistagmus) ili paralizu drugih kranijalnih živaca, ovisno o lokaciji (50,51).

Prisutnost jedne od šest ključnih kliničkih karakteristika (LETM, ON, APS, simptomatski sindrom moždanog debla, diencefalički ili cerebralni sindrom) uz dokaz AQP4-Ab dovoljna je za postavljanje dijagnoze NMOSD. U seronegativnim slučajevima kriteriji su



stroži i moraju se ispuniti i MR zahtjevi. Na primjer, najmanje tri vertebralna segmenta upale/atrofije leđne moždine moraju se dokazati u LETM-u, a u APS-u mora biti prisutna lezija dorzalne medule. U pacijenata sa seronegativnim NMOSD-om otkrivena su protutijela na MOG (MOG-Ab). MOG se eksprimira na površini oligodendrocita i mijelina u SŽS-u. MOG-Ab pozitivna su u približno 40% pacijenata s NMOSD-om koji su seronegativni za AQP4 (50). Stoga je pri sumnji na NMOSD potrebno testiranje i na AQP4-Ab i na MOG-Ab. CSL obično sadrži mješovitu pleocitozu uz prisutnost limfocita, neutrofila i monocita. Testiranje likvora na AQP4-IgG ne preporučuje se rutinski jer je manje osjetljivo od testiranja seruma. Iako dijagnostički kriteriji ne preporučuju testiranje MOG-IgG u likvoru, neke novije studije izvijestile su o pacijentima s MOG-IgG pozitivnim samo u likvoru. Stoga bi seronegativni pacijenti čiji su klinički fenotipovi jako sumnjivi na NMOSD posredovan protutijelima na MOG mogli imati koristi od MOG-IgG testiranja u likvoru, jer 4–7% ovih pacijenata može imati protutijela ograničena na likvor (50,52).

#### **1.3.3.4. Guillain-Barréov sindrom**

Guillain-Barréov sindrom (GBS) i njegove varijante smatraju se postinfektivnim, imunološki posredovanim neuropatijama. Mnoge su infekcije povezane s GBS-om od kojih su najčešće gastrointestinalne ili respiratorne infekcije. Do 70% pacijenata prijavilo je prethodnu infekciju 1 do 6 tjedana prije pojave GBS-a. Istraživanja na životinjskim modelima sugeriraju ključnu ulogu molekularne mimikrije. Primjerice, kod *Campylobacter jejuni* gastrointestinalnih infekcija, lipooligosaharid prisutan u vanjskoj membrani bakterije sličan je gangliozidima koji se nalaze na membranama perifernih živaca. Stoga, imunološki odgovor pokrenut za borbu protiv infekcije može dovesti do unakrsne reakcije na živce domaćina. Drugi mogući uzroci GBS-a uključuju lijekove, operacije, traumu i cjepivo (53).

Pacijenti s GBS-om opisuju fulminantni tijek bolesti koji obično uključuje slabost i senzorne simptome. Simetrična zahvaćenost udova ključna je značajka GBS-a. GBS često počinje trncima i slabošću u stopalima i nogama koji se šire na gornji dio tijela i ruke. Neki pacijenti prve simptome primijete na rukama ili licu. Kako GBS napreduje, slabost mišića može se pretvoriti u paralizu. Bolesnici mogu razviti diplegiju lica zbog zahvaćenosti oba facijalna živca. Oni također mogu razviti disfagiju zbog zahvaćenosti glosofaringealnog, vagusnog i hipoglosalnog živca. Dodatno, zahvaćenost glosofaringealnog, vagusnog i hipoglosalnog živca ili zahvaćenost živaca respiratornih mišića može dovesti do potrebe za umjetnom ventilacijom. Respiratorno zatajenje može se pojaviti u do 30% bolesnika, što obično dovodi do produljene hospitalizacije i oporavka (52). Bol se često javlja i može biti

mišićna, radikularna ili neuropatska. Obično je prisutna arefleksija ili hiporefleksija. Disautonomija je česta i može uključivati nestabilnost krvnog tlaka ili otkucaja srca, disfunkciju zjenica i disfunkciju crijeva ili mjehura. Zahvaćenost autonomnih živaca može dovesti do značajnog morbiditeta, stoga većina liječnika preporučuje praćenje srčanih aritmija ili labilnosti krvnog tlaka u jedinicama intenzivne njege. Disautonomija je primarni uzrok morbiditeta i mortaliteta koji se može pripisati GBS-u (53,54).

Dijagnoza GBS-a temelji se na anamnezi bolesnika te neurološkim, elektrofiziološkim i pretragama CSL-a. Svim bolesnicima sa sumnjom na GBS potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku i krvne pretrage za glukozu, elektrolite, funkciju bubrega i jetrene enzime. Rezultati ovih testova mogu se koristiti za isključivanje drugih uzroka akutne mlohove paralize, kao što su infekcije, metaboličke disfunkcije ili poremećaji elektrolita. Daljnji specifični testovi mogu se provesti s ciljem isključivanja drugih bolesti koje mogu oponašati GBS. Testiranje na prethodne infekcije obično ne pridonosi dijagnozi GBS-a, ali može pružiti važne epidemiološke informacije tijekom izbijanja zaraznih bolesti. Dijagnostička vrijednost mjerenja serumskih razina anti-gangliozidnih protutijela ograničena je i ovisi o testu. Pozitivan rezultat testa može biti od pomoći, osobito kada je dijagnoza dvojbena, ali negativan rezultat testa ne isključuje GBS (53,54).

Pregled likvora uglavnom se koristi za isključivanje drugih uzroka slabosti osim GBS-a i treba ga obaviti tijekom početne procjene pacijenta. Klasični nalaz kod GBS-a kombinacija je povišene razine proteina u likvoru i normalnog broja stanica likvora, poznato kao albumino-citološka disocijacija. Međutim, razine proteina su normalne u 30-50% pacijenata u prvom tjednu nakon početka bolesti i u 10-30% pacijenata u drugom tjednu. Stoga normalne razine proteina u likvoru ne isključuju dijagnozu GBS-a. Izražena pleocitoza ( $>50$  stanica/ $\mu$ l) ukazuje na druge uzroke bolesti, kao što je leptomeningealni malignitet, infektivne ili upalne bolesti leđne moždine ili korijena živaca. Blaga pleocitoza (10-50 stanica/ $\mu$ l), iako je kompatibilna s GBS-om, ipak bi trebala potaknuti kliničare da razmotre alternativne dijagnoze, kao što su infektivni uzroci poliradikulitisa (54).

Za dijagnosticiranje GBS-a nisu potrebne elektrodijagnostičke studije. Međutim, preporučava se da se te studije provode kad god je to moguće jer su korisne u potpori dijagnoze, osobito kod pacijenata s atipičnom kliničkom slikom. Općenito, elektrofiziološki pregled u bolesnika s GBS-om otkriti će senzomotornu poliradikuloneuropatiju ili polineuropatiju, naznačenu smanjenim brzinama provođenja, smanjenim senzornim i motoričkim evociranim amplitudama, abnormalnom temporalnom disperzijom i/ili djelomičnim blokovima motoričkog provođenja. Tipično za GBS je 'suralni štedljivi obrazac'

u kojem je akcijski potencijal suralnog osjetnog živca normalan, dok su akcijski potencijali medianusa i ulnarnog osjetnog živca abnormalni ili ih čak nema. Međutim, elektrofiziološka mjerenja mogu biti normalna kada se provode rano u tijeku bolesti (unutar 1 tjedna od pojave simptoma), u bolesnika s početnom proksimalnom slabošću, blagom bolešću ili sporim napredovanjem bolesti. U ovih bolesnika može biti od pomoći ponovljena elektrodijagnostička studija 2-3 tjedna kasnije (54).

MR nije dio rutinske dijagnostičke evaluacije GBS-a, ali može biti od pomoći, osobito za isključivanje drugih uzroka bolesti kao što su infekcija moždanog debla, moždani udar, upala stanica leđne moždine ili prednjeg roga, kompresija korijena živca ili maligna bolest leptomeninge. Pojačavanje korijena živaca na MR-i uz primjenu gadolinija nespecifična je, ali osjetljiva značajka GBS-a i može poduprijeti dijagnozu GBS-a, osobito u male djece, kod koje i klinička i elektrofiziološka procjena mogu biti izazovne. Novo potencijalno dijagnostičko sredstvo u GBS-u je ultrazvučno snimanje perifernih živaca, koje je otkrilo povećane korijene cervikalnih živaca rano u tijeku bolesti, što ukazuje na važnost upale korijena kralježnice kao ranog patološkog mehanizma. Ova bi tehnika stoga mogla pomoći u postavljanju dijagnoze GBS-a rano u tijeku bolesti, iako je potrebna daljnja validacija (54).

#### **1.3.4. Subarahnoidalno krvarenje**

Subarahnoidalno krvarenje (SAH) jedna je od kritičnih i teških neuroloških bolesti s visokim morbiditetom i mortalitetom. SAH je klinički sindrom koji je uzrokovan pucanjem patoloških krvnih žila na bazi ili površini mozga i izravnim dotokom krvi u subarahnoidalni prostor, što je poznato kao primarno subarahnoidalno krvarenje i čini oko 10% slučajeva akutnog moždanog udara. SAH može nastati i kao posljedica ventrikularnog krvarenja, puknuća epiduralne ili subduralne krvne žile i prodora krvi kroz moždano tkivo u subarahnoidalni prostor, što označava sekundarno subarahnoidalno krvarenje (55).

Etiologija SAH-a može biti netraumatska ili traumatska po prirodi. Većina netraumatskih uzroka SAH-a (~85%) uzrokovana je rupturom intrakranijalne aneurizme. Preostalih 15-20% pacijenata koji imaju SAH nemaju vaskularnu leziju na početnoj digitalnoj subtraksijskoj angiografiji, a mehanizam krvarenja često ostaje nerazjašnjen (56). Najčešća lokalizacija aneurizme je prednja komunikantna arterija (36%), zatim srednja cerebralna (26%), stražnja komunikantna arterija (18%) i unutarnja karotidna arterija (10%). Aneurizme stražnje cirkulacije čine 9% svih slučajeva, dok su multiple aneurizme prisutne u 20% (57). Hipertenzija, pušenje i obiteljska anamneza čimbenici su rizika povezani s nastankom aneurizme i posljedično SAH-a. Ostali čimbenici rizika uključuju alkohol, simpatomimetike i

nedostatak estrogena. Faktori koji doprinose rupturi aneurizme su starija dob (>60 godina), aneurizma locirana u području stražnje cirkulacije, ateroskleroza, hipertenzija i veličina intraarterijske aneurizme (IA) >5 mm. Obiteljska anamneza IA ili SAH, prethodna anamneza SAH ili prisutnost autosomno dominantne policistične bubrežne bolesti povećavaju rizik od rupture IA (56,57).

Tipičan simptom za SAH je glavobolja poput udara groma, koja se obično manifestira kao intenzivna, iznenadna glavobolja koja dostiže maksimalni intenzitet u sekundama ili minutama. Pacijenti je obično opisuju kao "najjaču glavobolju u životu". Glavobolja je često povezana s mučninom, povraćanjem, nuhalnom rigidnošću i fotofobijom. Meningizam je tipično prisutan zbog širenja krvi u četvrtu klijetku. Kako se krv kreće niz leđnu moždinu, iritira okolne živce uzrokujući bol u vratu i ukočenost. Mogu se pojaviti i gubitak svijesti, žarišni neurološki ispadi ili napadaji. Bolesnici sa subarahnoidalnim krvarenjem visokog stupnja često su u stanju kome koje zahtijeva hitnu procjenu i liječenje, budući da kod nekih koma može biti reverzibilna. Važno je naglasti kako ne ukazuju sve iznenadne glavobolje ili glavobolje poput udara groma na SAH, niti se svi slučajevi SAH-a manifestiraju ovom vrstom glavobolje (56,57).

Početna procjena pacijenta za kojeg se sumnja da ima SAH trebala bi uključivati CT mozga. Međutim, ako je početni CT mozga negativan, a postoji jaka sumnja na SAH, radi se lumbalna punkcija. Tijekom vremena, eritrociti prisutni u likvoru podliježu lizi što rezultira produktima razgradnje kao što su bilirubin i oksihemoglobin. Liza eritrocita objašnjava da ksantokromija postaje sve osjetljivija nakon nekoliko sati. Proces pretvorbe iz hema u bilirubin u likvoru traje 6 do 12 sati i može se dogoditi samo in vivo. Stoga je ksantokromiju najbolje identificirati 6 do 12 sati nakon početka krvarenja. Iako je CT pretraga izbora za subarahnoidno krvarenje, gotovo 5% slučajeva neće imati vidljivo krvarenje na CT-u tijekom prva 24 sata. Taj se postotak povećava na 50% do prvog tjedna i oko 30% nakon 2 tjedna. S druge strane, ksantokromija se vidi u svih bolesnika do 14 dana od nastupa krvarenja, a može biti prisutna u 75% bolesnika najmanje 21 dan. CT angiografiju treba učiniti ako se identificira aneurizmatički SAH kako bi se odredio položaj i veličina aneurizme. Ukoliko je CT angiografija negativna, treba napraviti cerebralnu angiografiju ili digitalnu suptrakcijsku angiografiju (DSA) (56,58).

#### 1.4. Nuspojave lumbalne punkcije

Postpunkcijska glavobolja je jatrogeno uvjetovana ortostatska glavobolja uzrokovana niskim tlakom CSL-a. Dijagnostički kriteriji navedeni su u Tablici 5. Važno je napomenuti da se ove glavobolje mogu pojaviti znatno kasnije od pet dana nakon lumbalne punkcije, a da u najgorem slučaju mogu trajati mjesecima, pa čak i godinama (59).

**Tablica 5.** Dijagnostički kriteriji za postpunkcijsku glavobolju

- 
- Glavobolja se javlja unutar pet dana od lumbalne punkcije
  - Glavobolja se pojačava unutar 15 minuta nakon što pacijent sjedne ili ustane iz ležećeg položaja, a nestaje unutar 15 minuta nakon što pacijent legne
  - Glavobolja je praćena barem jednim od sljedećeg:
    - Ukočeni vrat
    - Zujanje u ušima
    - Hiperakuzija
    - Fotofobija
    - Mučnina
  - Glavobolja spontano nestaje unutar tjedan dana ili unutar 48 sati nakon učinkovitog liječenja curenja cerebrospinalne tekućine (obično epiduralnim krvnim flasterom)
- 

Rizik od razvoja glavobolje kao posljedice lumbalne punkcije ovisi o nizu čimbenika, pa stoga incidencija uvelike varira, ovisno o proučavanoj populaciji te iglama i tehnikama koje su korištene. Čini se da su promjer ili debljina (G) igle za lumbalnu punkciju i oblik vrha igle najvažniji pojedinačni čimbenici koji utječu na incidenciju postpunkcijske glavobolje. Strupp i sur. pokazali su da je više od 12 % od ukupno 115 pacijenata koji su bili podvrgnuti dijagnostičkoj lumbalnoj punkciji s 22 G (0,7 mm) atraumatskom iglom patilo od glavobolje nakon lumbalne punkcije, dok je više od 24 % od 115 kojima je izvršena lumbalna punkcija s 22 G traumatskom iglom patilo od glavobolje (59). Na tom je nalazu nastala američka preporuka za korištenje atraumatske igle od 22 G za dijagnostičku lumbalnu punkciju. Incidencija je relativno niska u djece, a obrnuto proporcionalna dobi u odraslih, s najvećom incidencijom u dobnoj skupini od 20 do 40 godina. Postpunkcijska glavobolja rijetko se javlja u osoba starijih od 60 godina. Žene imaju dvostruko viši rizik od muškaraca. Osobe s migrenom ili nekom drugom kroničnom glavoboljom, te osobe koje su prethodno imale

glavobolju nakon lumbalne punkcije, imaju oko tri puta veći rizik da će opet razviti glavobolju (59,60).

Patofiziologija postpunkcijske glavobolje nije u potpunosti razjašnjena. Dobro je poznato da punkcija dure omogućuje istjecanje CSL-a iz subarahnoidalnog prostora, što rezultira smanjenjem volumena i tlaka likvora. Ovaj gubitak volumena likvora može uzrokovati povlačenje prema dolje struktura osjetljivih na bol, što rezultira glavoboljom. Nadalje, gubitak likvora može kompenzatorno uzrokovati povećanje protoka krvi, što rezultira arterijskom i venskom vazodilatacijom i postpunkcijskom glavoboljom. Ulogu u postpunkcijskoj glavobolji ima i supstanca P, neurotransmiter uključen u percepciju boli i regulaciju neurokinin 1 receptora. U kliničkom ispitivanju, Clark i sur. otkrili su da niska razina supstance P rezultira tri puta većim rizikom od razvoja glavobolje nakon lumbalne punkcije (59,60).

Devet od deset pacijenata s glavoboljom nakon duralne punkcije razvije simptome unutar 72 sata od lumbalne punkcije. Glavobolja se javlja ili pojačava kada je bolesnik uspravan, a jenjava ili nestaje kada bolesnik leži. Egzacerbacija nakon što bolesnik ustane obično nastupa unutar 20 sekundi, kao i olakšanje kad bolesnik legne. Mjesto, kvaliteta i intenzitet boli imaju malu dijagnostičku vrijednost. Glavobolja može onesposobiti bolesnika, a nerijetko dovodi do hospitalizacije. Pulsirajuća bol praćena mučninom i preosjetljivošću na svjetlo i zvuk može otežati razlikovanje postpunkcijske glavobolje od napadaja migrene. Kao što pokazuju dijagnostički kriteriji (Tablica 5), gubitak sluha i tinitus nisu neuobičajeni (59).

Glavobolja nakon duralne punkcije u načelu ima samoograničavajući tijek. Konzervativnim pristupom u obliku odmora, dobre hidracije i liječenja simptoma, preko 50% pacijenata se oporavi unutar četiri dana, nešto više od 70% unutar tjedan dana i preko 85% unutar šest tjedana (59). Kofein je prva linija liječenja, a gabapentin, teofilin i hidrokortizon također mogu ublažiti glavobolju, ali ne i skratiti tijek bolesti. Dokazano je da se krv zgrušava u kontaktu s CSL-om pa se u liječenju koristi i epiduralni krvni flaster jer će krv začepiti duralni otvor nastao ubodnom iglom. Postupak se sastoji od ekstrakcije 10–30 ml krvi iz jedne od vena pacijenta i polaganog ubrizgavanja u epiduralni prostor. Nakon zahvata pacijent treba ležati 1–2 sata. Preko 75% pacijenata će se nakon toga izliječiti od glavobolje. Osim navedenog, korisno je i injiciranje fibrinskog ljepila vođeno CT-om ili kirurško zatvaranje (59).

Celulitis, kožni apscesi, epiduralni apscesi, spinalni apscesi ili upala diska mogu biti posljedica kontaminirane spinalne igle. Pridržavanje sterilne tehnike izvođenja zahvata, uključujući rukavice, ogrtače, pokrivače za kosu i maske za lice, kao i temeljito čišćenje i

dezinfekcija kože, trebali bi smanjiti ovaj rizik (61). Spondilodiscitis vidljiv nakon dijagnostičke lumbalne punkcije vrlo je rijedak. Dijagnoza spondilodiscitisa obično kasni zbog visoke učestalosti križobolje i podmuklog početka bolesti. Predisponirajući čimbenici za spondilodiscitis su žarišta lokalnih infekcija, udaljene infekcije, AIDS, uporaba alkohola, kronično zatajenje bubrega, dijabetes melitus, intravenska uporaba droga, zloćudna bolest, anamneza spinalnih operacija, lumbalna kateterizacija, lumbalna punkcija i anamneza spinalne traume. Spondilodiscitis se obično očituje vrućicom, bolovima u donjem dijelu leđa, lokalnom osjetljivošću, neurološkim deficitom ili povišenim parametrima infekcije u krvnoj slici. Na spondilodiscitis treba posumnjati kada bolesnici imaju povišenu tjelesnu temperaturu i bol u donjem dijelu leđa te treba učiniti kliničke, laboratorijske i radiološke pretrage (62).

Epiduralno, subduralno i subarahnoidalno krvarenje rijetke su komplikacije koje mogu dovesti do značajnog morbiditeta i mortaliteta u pacijenata s koagulopatijom. Lumbalnu punkciju treba odgoditi u bolesnika s niskim brojem trombocita ( $< 50 \times 10^9/L$ ) ili bolesnika s drugim koagulopatijama (npr. hemofilija ili supratrapijski međunarodni normalizirani omjer [INR]) dok se abnormalnost ne ispravi. Spinalni subarahnoidalni hematoma (SSH) nakon dijagnostičke lumbalne punkcije vrlo je rijedak. Općenito, vjerojatnije je da će se SSH pojaviti kada pacijent ima koagulopatiju ili je podvrgnut antikoagulantnoj terapiji. U SSH, kako se krv skuplja u subarahnoidnom prostoru, stvaraju se ugrušci, a kako ugrušci pritišću leđnu moždinu i caudu equinu, pojavljuju se neurološki simptomi. Unatoč kirurškoj dekompresiji i aktivnom rehabilitacijskom liječenju, SSH može uzrokovati trajne neurološke poremećaje (61,63).

Iritacija živaca ili korijena živaca spinalnom iglom može uzrokovati različite disestezije donjih ekstremiteta. Izvlačenje igle bez zamjene stileta može uzrokovati aspiraciju živca ili arahnoidnog tkiva u epiduralni prostor. Kako bi se spriječila ova komplikacija, uvijek treba zamijeniti stilet prije pomicanja igle (61).

Cerebralna hernijacija je najteža komplikacija lumbalne punkcije. Vrlo je rijetka, a u literaturi se vodi značajna rasprava o tome je li uzrokovana lumbalnom punkcijom ili osnovnom bolešću. Povećan pritisak unutar lubanje zbog tumora mozga ili druge lezije može dovesti do kompresije moždanog debla nakon uklanjanja cerebrospinalne tekućine. Kako bi se spriječila ova rijetka komplikacija, prije lumbalne punkcije često se izvodi CT ili MR kako bi se pronašli bilo kakvi znakovi lezije koja zauzima prostor što rezultira povećanim intrakranijalnim tlakom. Sve je više dokaza da je dijagnostička lumbalna punkcija sigurna čak i kod pacijenata s povišenim intrakranijalnim tlakom (ICP), kao što je većina pacijenata s meningitisom, ali nema čvrstog konsenzusa o sigurnosti lumbalne punkcije u bolesnika s ICP-

om. Dok ne budu dostupni daljnji podaci, razuman bi pristup bio izbjegavanje lumbalne punkcije kada je bolest uznapredovala do točke gdje se pojavljuju neurološki nalazi povezani s nadolazećom cerebralnom hernijacijom kao što su pogoršanje razine svijesti i znakovi moždanog debila uključujući promjene zjenica, držanje tijela, nepravilno disanje i nedavni napadaj (61,64).

### 1.5. Kontraindikacije za lumbalnu punkciju

Lumbalna punkcija ima nekoliko kontraindikacija, koje se dijele na apsolutne i relativne kontraindikacije. Apsolutne kontraindikacije prikazane su u Tablici 6 (12,65).

**Tablica 6.** Apsolutne kontraindikacije za lumbalnu punkciju

- 
- nekomunicirajući opstruktivni hidrocefalus
  - cerebralna lezija koja uzrokuje pomak mozga
  - kompresija leđne moždine
  - infekcija kože u blizini mjesta lumbalne punkcije (npr. sumnja na spinalni epiduralni apsces)
  - kongenitalne anomalije, kao što su Chiarijeve malformacije, zauzlana leđna moždina i mijelomeningokela
- 

Na temelju konsenzusa (razina dokaza 3) tomografiju ili magnetsku rezonanciju mozga treba napraviti prije LP ako je prisutna intrakranijalna lezija sa učinkom mase, abnormalni intrakranijalni tlak zbog povećanog pritiska likvora ili sumnja na hernijaciju tonzila. Također, CT ili MR treba napraviti kad god pacijent ima žarišne neurološke poremećaje, imunokompromitiran je, ima prethodnu bolest SŽS-a, nedavni napadaj u anamnezi, poremećaj svijesti ili edem papile tijekom fundoskopije (19).

Glavne relativne kontraindikacije uključuju nizak broj trombocita i korištenje antitrombocitnih i antikoagulantnih lijekova. Raspored prekida uzimanja antitrombocitnih i antikoagulantnih lijekova prije lumbalne punkcije koje je predložilo Europsko društvo za anesteziologiju i intenzivnu njegu, kako bi se smanjio rizik od hemoragijskih komplikacija (npr. epiduralni hematoma) je sljedeći: prasugrel 10 dana, klopidoogrel 7 dana, kumarinski derivati (npr. varfarin) 3-7 dana, novi antikoagulansi (npr. dabigatran, apixaban, rivaroxaban) za pacijente s normalnom bubrežnom funkcijom 48 sati, niskomolekularni heparin 24 sata, nefrakcionirani heparin 4 sata, aspirin nije potrebno prekidati. Još uvijek postoji kontroverza oko najnižeg broja trombocita pri kojem se lumbalna punkcija može sigurno izvesti kako bi se izbjeglo izazivanje spinalnog ili epiduralnog hematoma. Konsenzusne smjernice predlažu da



je broj trombocita veći od  $40 \times 10^9/L$  u odraslih prije elektivne lumbalne punkcije siguran. Kod pacijenata s brojem trombocita  $20\text{--}40 \times 10^9/l$  koji zahtijevaju lumbalnu punkciju, treba donijeti individualnu odluku na temelju procjene rizika i koristi samog postupka (12,66).

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je utvrditi najčešće indikacije za lumbalnu punkciju u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2022. do 31. prosinca 2022. godine.

Ostali ciljevi su dobivanje informacija o osnovnim karakteristikama pacijenata kojima je indicirana lumbalna punkcija tijekom navedenog razdoblja, kao što su dob i spol.

Hipoteze:

1. Multipla skleroza je najčešća indikacija za lumbalnu punkciju u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split.
2. Demencija nije indikacija za lumbalnu punkciju.
3. Broj žena s demijelinizirajućim bolestima SŽS-a veći je od broja muškaraca s demijelinizirajućim bolestima SŽS-a.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ustroj i protokol istraživanja**

Vrsta provedenog istraživanja je retrospektivno opažajno istraživanje. Prikupljeni su podaci iz knjige protokola Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Obradeni su podaci o dijagnozi, spolu i dobi pacijenata kojima je bila indicirana lumbalna punkcija kao dijagnostička pretraga.

Istraživanje je provedeno uz suglasnost i odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 500-03/23-01/123, Ur.broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02, Datum odobrenja: 24.svibnja 2023. godine).

### **3.2. Subjekti istraživanja**

U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji su upisani u knjigu protokola Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1. siječnja 2022. do 31. prosinca 2022. godine.

### **3.3. Statistička analiza**

Podaci su kodirani i uneseni u tablicu programa Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Washington, SAD) te statistički obrađeni u programu IBM SPSS Statistics 23 (IBM, New York, SAD). Za dob ispitanika prikazani su aritmetička sredina sa standardnom devijacijom ( $AR \pm SD$ ), medijan sa interkvartilnim rasponom (IQR) i raspon (min-max). Kategorijske varijable prikazane su kao apsolutni broj s postotkom. Za usporedbu kategorijskih varijabli korišten je Hi-kvadrat test, dok je za usporedbu dobi ispitanika korišten T-test za nezavisne uzorke. Razina značajnosti postavljena je na 0,05.

## **4. REZULTATI**

U razdoblju od 1. siječnja 2022. do 31. prosinca 2022. godine lumbalna punkcija indicirana je kao dijagnostička pretraga ukupno 69 pacijenata. U Tablici 7 vidimo da od ukupno 69 pacijenata koji su bili dio ovog istraživanja 48 pacijenata je ženskog spola dok je 21 pacijent muškog spola. U postotcima riječ je o 69,6% žena i 30,4% muškaraca.

**Tablica 7.** Podjela pacijenata po spolu

	n	%
Žensko	48	69,6%
Muško	21	30,4%
Ukupno	69	100,0%

U Tablici 8 prikazana je raspodjela pacijenata po dobnim skupinama. Obzirom da 69 pacijenata ima različit broj godina u svrhu statističkog istraživanja podijeljeni su na skupine u intervalima od deset godina, osim startnog i završnog intervala 0-20 i 81-100. Svega se 2 pacijenata nalaze u prvom dobnom intervalu te imaju između 0 i 20 godina, što čini svega 2,9% ukupnog broja pacijenata. Isto tako vidimo da su oba pacijenta žene. Sljedeći dobní interval je između 21-30 godina. Imamo 14 pacijenata u tom dobnom intervalu, odnosno 20,3% od čega je 11 žena i 3 muškarca. Ukupno 11 pacijenata ili 15,9% ima između 31-40 godina od čega je 7 žena i 3 muškarca. Iz tablice možemo vidjeti da se najviše pacijenata kojima je indicirana lumbalna punkcija nalazi u dobnom intervalu između 41-50 godina, odnosno 23 pacijenta ili 33,3%. Čak 73, 91% pacijenata iz ovog dobnog intervala su žene dok su 23,09% pacijenata muškarci. U intervalu između 51-60 godina ima 10 pacijenata, odnosno 14,5%. Njih 6 se nalazi u intervalu između 61-70 godina, što u postotcima čini 8,7% promatranih pacijenata, od čega je 7 žena i 3 muškarca. Pacijenata u starijoj životnoj dobi od 71-80 ima 2 odnosno 2,9%, a starijih od 80 jedan pacijent. Iz tablice se može zaključiti da je najviše pacijenata u srednjoj životnoj dobi između 41-50 godina, a slijedi ih mlađa generacija između 21-30 godina sa 14 pacijenata u promatranom istraživanju. Iz Tablice 9 vidljivo je da je srednja starosna dob svih pacijenata bila 44 godine (IQR=31,00-51,00). Najmlađi pacijent kojem je indicirana lumbalna punkcija imao je 18 godina, dok je najstariji imao 81 godinu.

**Tablica 8.** Pacijenti prema dobi i spolu

Dob	Žene		Muškarci		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
0-20	2	100%	0	0%	2	2,9%
21-30	11	78,57%	3	21,43%	14	20,3
31-40	7	63,64%	4	36,36%	11	15,9
41-50	17	73,91%	6	26,09%	23	33,3
51-60	7	70 %	3	30 %	10	14,5
61-70	3	50%	3	50%	6	8,7
71-80	1	50%	1	50%	2	2,9
81-100	0	0%	1	100%	1	1,4
Ukupno	48		21		69	100,0

**Tablica 9.** Srednja starosna dob pacijenata

	Prosjek (SD)	Medijan (IQR)	Raspon (min-max)
Dob	43,70 (14,13)	44 (31,00- 51,00)	63 (18-81)

U Tablici 10 prikazana je usporedba dobi ispitanika po spolu. Iako je prosječna dob muškaraca bila  $47,62 \pm 16,07$ , a žena  $41,98 \pm 13,00$ , razlika nije bila statistički značajna ( $P=0,166$ ).

**Tablica 10.** Srednja starosna dob pacijenata po spolu

	Muškarci (n=21)	Žene (n=48)	P-vrijednost*
Dob (AR $\pm$ SD)	47,62 $\pm$ 16,07	41,98 $\pm$ 13,00	0,166

\*T test za nezavisne uzorke



Ukupnom broju od 69 pacijenata indicirana je lumbalna punkcija zbog 35 različitih dijagnoza (Tablica 11). U Tablici 11 možemo vidjeti da se dijagnoze uglavnom ne ponavljaju. Ostale demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava i Demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava, nespecificirana (G37 i G37.9) u ovom se istraživanju svrstavaju u istu skupinu te i najviše pacijenata ima s tom dijagnozom, odnosno njih 15,9%. Slijedi ih Multipla skleroza (G35) koja je bila indikacija za lumbalnu punkciju kod 10 pacijenta, odnosno 14,5%. Među pacijentima, njih 6 ili 8,7% ima dijagnozu Z03, odnosno medicinsko promatranje i praćenje zbog sumnje na bolest i bolesna stanja. Optički neuritis (H46) ima 4 pacijenta ili 5,8%. Glavobolja (R51) i Druga akutna diseminirana demijelinizacija (G36) su dijagnoze koje imaju po 3 pacijenta, odnosno 4,3%. Ostale glavobolje (G44), Vrtoglavica, omaglica (R42) i Vidni poremećaji (M53) su dijagnoze koje ima po 2 pacijenata odnosno po 2,9%. Preostalih 26 dijagnoza ima po jedan pacijent. U ovom istraživanju nije bilo slučaja u kojem je demencija indikacija za lumbalnu punkciju. Stoga iz danih podataka možemo potvrditi tvrdnju da demencija nije bila indikacija za lumbalnu punkciju u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split u promatranom razdoblju.

**Tablica 11.** Podjela pacijenata prema dijagnozi prema MKB-10 klasifikaciji

Dijagnoze	Dijagnoze po MKB-10 klasifikaciji	n	%	Muškarci	Žene
G37 i G37.9	Demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava, nespecificirana i Ostale demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava	11	15,9	2	9
M66	Spontani razdor zglobnih sveza i tetiva	1	1,4	1	0
G35	Multipla skleroza	10	14,5	3	7
L73	Ostali folikularni poremećaji	1	1,4	0	1
G20	Parkinsonova bolest	1	1,4	0	1
G44	Ostale glavobolje	2	2,9	0	2
Z03	Medicinsko promatranje i praćenje zbog sumnje na bolest i bolesna stanja	6	8,7	1	5
G58	Ostale mononeuropatije	1	1,4	1	0
H46	Optički neuritis	4	5,8	1	3
G61.9	Upalna polineuropatija, nespecificirana	1	1,4	1	0
G62	Ostale polineuropatije	1	1,4	0	1
G80	Infantilna cerebralna paraliza	1	1,4	1	0
Q67	Prirođeni mišićno-koštani deformiteti glave,lica,kralježnice i prsnog koša	1	1,4	1	0
R20	Poremećaji osjeta kože	1	1,4	0	1
H52	Poremećaji refrakcije i akomodacije	1	1,4	0	1
R51	Glavobolja	3	4,3	2	1
G25.9	Ekstrapiramidalni poremećaj i poremećaj kretnji, nespecificiran	1	1,4	1	0
Z00	Opći pregled i ispitivanje osoba bez tegoba ili postavljene dijagnoze	1	1,4	0	1
R42	Vrtoglavica, omaglica	2	2,9	0	2
H53	Vidni poremećaji	1	1,4	0	1
H48	Poremećaji vidnog živca (drugoga moždaog živca) i vidnih putova u bolestima svrstanim drugamo	1	1,4	0	1
M53	Ostale dorzopatije, nesvrstane drugamo	2	2,9	0	1
R68	Drugi opći simptomi i znakovi	1	1,4	1	0
F07.9	Organski poremećaji ličnosti i poremećaja ponašanja, uzrokovan bolešću, oštećenjem i disfunkcijom mozga, nespecifičan	1	1,4	1	0
M50	Bolesti cervikalnog diska	1	1,4	0	1
L40	Psorijaza	1	1,4	0	1
G40	Epilepsija	1	1,4	1	0
G36	Druga akutna diseminirana demijelinizacija	3	4,3	1	2
H54.6	Nesvrstan gubitak vida jednog oka	1	1,4	0	1
R40	Somnolencija, stupor i koma	1	1,4	0	1
G72	Ostale miopatije	1	1,4	0	1
G83.2	Monoplegija ruke	1	1,4	1	0
H47	Ostale bolesti vidnog živca (drugog moždanog živca) i vidnih putova	1	1,4	0	1
C72	Zloćudna novotvorina kraježnične moždine i ostalih dijelova središnjeg živčanog sustava	1	1,4	0	1
H81	Poremećaji vestibularne funkcije	1	1,4	1	0
<b>Ukupno</b>		<b>69</b>	<b>100,0</b>	<b>21</b>	<b>48</b>

U Tablici 12 prikazana je usporedba učestalosti pojedinih skupina dijagnoza prema MKB-10 klasifikaciji po spolu. Dijagnoze sa niskom učestalošću su svrstane u zajedničku skupinu pod nazivom ostale dijagnoze. Najčešće dijagnoze koje su bile indikacija za lumbalnu punkciju bile su bolesti živčanog sustava i to kod preko polovine pacijenata (50,7%). Hi – kvadrat testom kojim je uspoređena učestalost skupina dijagnoza po spolu nije utvrđena statistički značajna razlika ( $P=0,581$ ).

**Tablica 12.** Usporedba učestalosti pojedinih skupina dijagnoza prema MKB-10 klasifikaciji po spolu; n (%)

	<b>Muškarci*</b> <b>(n=21)</b>	<b>Žene* (n=48)</b>	<b>Ukupno</b> <b>(n=69)</b>	<b>P-</b> <b>vrijednost</b>
Bolesti živčanog sustava (G00-G99)	12 (57,1%)	23 (47,9%)	35 (50,7%)	0,581
Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (M00-M99)	1 (4,8%)	5 (10,4%)	6 (8,7%)	
Čimbenici s utjecajem na zdravstveni sustav i kontakt sa zdravstvenim ustanovama (Z00-Z99)	1 (4,8%)	6 (12,5%)	7 (10,1%)	
Bolesti oka i adneksa (H00-H59)	1 (4,8%)	6 (12,5%)	7 (10,1%)	
Simptomi, znakovi i abnormalni klinički nalazi, neklasificirani drugdje (R00-R99)	3 (14,3%)	5 (10,4%)	8 (11,6%)	
Ostale dijagnoze (L40, L73, Q67, F07.9, C72, H81)	3 (14,3%)	3 (6,3%)	6 (8,7%)	

\* Hi – kvadrat test

Unutar skupine dijagnoza bolesti središnjeg živčanog sustava, pacijenti su uspoređeni po spolu obzirom boluju li od demijelinizirajućih bolesti središnjeg živčanog sustava ili od neke druge bolesti središnjeg živčanog sustava (Tablica 13). Među muškarcima bila je jednaka učestalost demijelinizirajućih (50,0%) i ostalih bolesti (50,0%), dok je među ženama bilo čak 78,3% oboljelih od demijelinizirajućih bolesti, a 21,7% od ostalih bolesti središnjeg živčanog sustava. Također, vidljivo je da je broj žena s demijelinizirajućim bolestima SŽS-a (n=18) veći od broja muškaraca s demijelinizirajućim bolestima SŽS-a (n=6). Razlika među spolovima je značajna na razini signifikantnosti od 8,7% ( $P=0,087$ ).

**Tablica 13.** Usporedba učestalosti dijagnoza bolesti središnjeg živčanog sustava po spolu; n (%)

	<b>Muškarci (n=12)*</b>	<b>Žene (n=23)*</b>	<b>Ukupno (n=35)</b>	<b>P- vrijednost</b>
Demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava (G35-G37.9)	6 (50,0%)	18 (78,3%)	24 (68,6%)	0,087
Ostale bolesti središnjeg živčanog sustava (G00-G32 i G40-G99)	6 (50,0%)	5 (21,7%)	11 (31,4%)	

\* Hi – kvadrat test

U Tablici 14 prikazana je usporedba učestalosti dijagnoza G35 (Multipla skleroza) te dijagnoza G37 (Ostale demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava) i G37.9 (Demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava, nespecificirana) po spolu te nije utvrđena statistički značajna razlika ( $P=0,525$ ).

**Tablica 14.** Usporedba učestalosti G35 i G37 dijagnoza po spolu; n (%)

	<b>Muškarci (n=5)*</b>	<b>Žene (n=16)*</b>	<b>Ukupno (n=21)</b>	<b>P- vrijednost</b>
G35	3 (60,0%)	7 (43,8%)	10 (47,6%)	0,525
G37 i G37.9	2 (40,0%)	9 (56,3%)	11 (52,4%)	

\* Hi – kvadrat test

## **5. RASPRAVA**

Istraživanjem je obuhvaćeno 69 pacijenata kojima je u razdoblju od 1. siječnja 2022. do 31. prosinca 2022. indicirana lumbalna punkcija kao dio dijagnostičke obrade u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split.

Među pacijentima, čak 69,6% čine žene dok 30,4% čine muškarci što je očekivan podatak ako uzmemo u obzir pretpostavku da je broj žena s demijelinizirajućim bolestima SŽS-a veći od broja muškaraca s demijelinizirajućim bolestima SŽS-a. Iz rezultata je vidljiva i potvrda navedene pretpostavke. Naime, od 24 pacijenta koji imaju dijagnozu demijelinizirajućih bolesti SŽS-a 18 su žene dok je samo 6 muškaraca. Nadalje, vidljivo je da lumbalna punkcija indicirana zbog 35 različitih dijagnoza, što bi značilo da se dijagnoze većim dijelom ne ponavljaju. Najveći broj pacijenata, odnosno njih 11, upućeno je na lumbalnu punkciju zbog sumnje na dijagnoze G37 (Demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava, nespecificirana) i G37.9 (Ostale demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava) po MKB-10 klasifikaciji. Po učestalosti ih slijedi dijagnoza G35 (Multipla skleroza) s ukupno 10 pacijenata. Navedeno dovodi do odbacivanja hipoteze da je multipla skleroza najčešća indikacija za lumbalnu punkciju u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split u jednogodišnjem razdoblju. Najveći broj pacijenata kojima je indicirana lumbalna punkcija nalazi se u dobnoj skupini od 41-50 godina, čak njih 23 od čega 17 pacijenata čine žene, a 6 pacijenata muškarci. Srednja starosna dob svih pacijenata bila je 44 godine. Nadalje, iz podjele pacijenata po dobnim skupinama vidljivo je da se najmanji broj pacijenata nalazi u dobnim skupinama od 0-20, 71-80 i 81-100 što bi značilo da je lumbalna punkcija rjeđe bila indicirana u najmlađim i najstarijim dobnim skupinama tijekom provođenja ovog istraživanja.

Iako se lumbalna punkcija koristi u dijagnostici neurodegenerativnih bolesti, posebno kod Alzheimerove demencije (4,9), u ovom istraživanju nije obuhvaćen niti jedan pacijent kojem je lumbalna punkcija indicirana zbog sumnje na demenciju. Dva dobro provjerena modaliteta, biomarkeri cerebrospinalne tekućine i pozitronska emisijska tomografija (PET), naširoko su korišteni za procjenu patofiziologije Alzheimerove demencije in vivo. Biomarkeri temeljeni na uzorku krvi predstavljaju obećavajući smjer istraživanja biomarkera Alzheimerove demencije i imaju ogroman potencijal transformirati kliničku praksu, jer su krvni testovi globalno dostupni i isplativi u pogledu troškova, resursa i vremena. Međutim, u trenutnoj fazi, biomarkeri koji se temelje na uzorku krvi još uvijek su u razvoju, a potrebna su i analitička validacija i standardizacija, kao i mnogo više istraživanja kako bi se utvrdila njihova korisnost u kliničkim ispitivanjima i kliničkoj praksi. Uspoređujući dva etablirana modaliteta, dok PET nudi jedinstveni uvid u prostornu i vremensku evoluciju patofiziologije Alzheimerove demencije, analiza likvora je isplativija, zahtijeva manje resursa i dostupnija je

globalno u usporedbi s PET snimanjem mozga. Unatoč tim prednostima, analiza biomarkera likvora u bolesnika sa sumnjom na Alzheimerovu demenciju u mnogim je zemljama djelomično ometena niskim stopama preporuka i izvođenja lumbalne punkcije. Regionalne razlike u medicinskoj praksi, osiguranju i kliničkim smjernicama utječu na broj LP-a koje se izvode svake godine u osoba sa sumnjom na Alzheimerovu demenciju. Skandinavske i nekoliko drugih europskih zemalja imaju relativno visoke stope učestalosti LP-e za dijagnostiku Alzheimerove demencije u kliničkoj praksi, dok je u Sjevernoj Americi uporaba LP-e u velikoj mjeri ograničena na akademske kliničke i istraživačke uvjete (67). Nedavna analiza podataka zdravstvenog osiguranja u Njemačkoj izvijestila je da je <1% pacijenata s blagim kognitivnim oštećenjem ili očitom demencijom podvrgnuto LP-i i analizi CSF-a (67). Takvo oklijevanje za indiciranjem LP-e može se pripisati invazivnosti postupka LP-e, nuspojavama te ograničenom korisnošću rane dijagnoze i ograničenim poboljšanjem na trenutno dostupnu terapiju. Posljednje, ali ne i najmanje važno, nedostatak povjerenja i iskustva liječnika u provođenju analize biomarkera CSF-a, kao i mišljenje da postavljanje dijagnoze nije toliko važno obzirom da nedostaje učinkovito liječenje, vjerojatno će igrati ulogu u ograničavanju upotrebe ovog postupka (67).

Isto tako, tijekom promatranog jednogodišnjeg razdoblja lumbalna punkcija nije bila indicirana zbog upalnih polineuropatija. Dijagnostička obrada upalnih polineuropatija uključuje lumbalnu punkciju, koja često pokazuje albuminocitološku disocijaciju iako priličan postotak pacijenata možda neće imati pozitivne nalaze u likvoru sve do tri tjedna od početka bolesti. Manji postotak pacijenata može imati neupadljive rezultate CSF-a. Ukratko, dijagnoza akutnih upalnih demijelinizirajućih polineuropatija (AIDP) zahtijeva temeljitu anamnezu i fizikalni pregled, probir čimbenika rizika, snimanje lumbalne kralježnice, sveobuhvatne studije likvora za odbacivanje alternativnih dijagnoza i pomoćne elektrodijagnostičke studije koje mogu poduprijeti dijagnozu i poslužiti kao prognosički čimbenik kada se sumnja na AIDP. One mogu pomoći u lokalizaciji lezije (npr. bulbarne, periferne, neuromuskularne spojnice, mišića) i razlučiti opseg patologije i etiologiju (npr. autoimune, aksonalne, miopatske, itd.). Smatraju se dijelom proširenog neurološkog pregleda, pružajući vrijedne informacije o živčanoj provodljivosti, vezama mišića i živaca i strukturnom integritetu mijeliniziranih senzornih i motornih vlakana (68). Osim za dijagnosticiranje akutnih upalnih demijelinizirajućih polineuropatija, lumbalna se punkcija koristi i u dijagnostici kroničnih upalnih demijelinizirajućih polineuropatija (CIDP). Tipični CIDP definiran je kronično progresivnom, postupnom ili rekurentnom simetričnom proksimalnom i distalnom slabošću i senzornom disfunkcijom svih ekstremiteta, koja se

razvija tijekom najmanje dva mjeseca. Također postoje odsutni ili smanjeni tetivni refleksi u svim ekstremitetima. Unatoč multifaktorijalnoj prirodi njezine bolesti, dijagnoza CIDP-a još uvijek se može postaviti na temelju kliničkih karakteristika, elektrofizioloških kriterija, biopsije i nalaza likvora, koji, isto kao i kod AIDP, pokazuje albuminocitološku disocijaciju (69). Stoga je bilo za očekivati da ćemo u jednogodišnjem razdoblju imati bar nekoliko pacijenata kojima je indicirana LP preko Dnevne bolnice u sklopu obrade sumnje na navedene bolesti i/ili potvrde dijagnoze.

Iako su rezultati LP-e kod neurosarkoidoze nespecifični, treba ju razmotriti za procjenu intratekalne upale i isključivanje alternativnih dijagnoza. Mnogi pacijenti s neurosarkoidozom imaju abnormalan nalaz CSF-a, uključujući pleocitozu (uglavnom blagu do umjerenu, s predominacijom limfocita), povećanu razinu proteina i rijetko nisku razinu glukoze. Kako je neurosarkoidoza rijetka neinfektivna bolest koja može uzrokovati hipoglikorahiju, može imati dijagnostičku vrijednost nakon isključivanja limfoma, mikobakterijske i gljivične infekcije. To bi moglo biti osobito važno kod sarkoidoze sa zahvaćenošću leđne moždine budući da se hipoglikorahija ne opaža u drugim slučajevima upalnih mijelopatija. Povišeni indeks imunoglobulina G i oligoklonalne vrpce IgG opisane su u otprilike jedne trećine pacijenata s neurosarkoidozom, ali ih treba tumačiti s oprezom jer se javljaju u 95% do 98% pacijenata s multiplom sklerozom. Retrospektivna studija provedena u Belgiji kako bi se pružio detaljan opis kliničkih karakteristika i ishoda liječenja pacijenata s neurosarkoidozom pokazala je da je lumbalna punkcija i analiza likvorske tekućine učinjena u 15/22 bolesnika i nalazi su bili abnormalni u svih bolesnika (70).

Leptomeningealna karcinomatosa javlja se u otprilike 5% bolesnika s karcinomom. Ovaj se poremećaj dijagnosticira sve češće budući pacijenti žive dulje i neuroslikovne pretrage se poboljšavaju. Najčešći karcinomi koji uključuju leptomeninge su rak dojke, rak pluća i melanomi. Tumorske stanice dospiju u leptomeninge hematogenim širenjem ili izravnim širenjem iz već postojećih lezija, a zatim se protokom cerebrospinalne tekućine šire kroz neuro-os. Pacijenti se javljaju sa znakovima i simptomima od ozljede živaca koji prolaze kroz subarahnoidalni prostor, izravne invazije tumora u mozak ili leđnu moždinu, promjena u opskrbi živčanog sustava krvlju, opstrukcije normalnih putova protoka CSF-a ili poremećaja moždanih funkcija. Dijagnoza se najčešće postavlja lumbalnom punkcijom iako je citološki nalaz likvora trajno negativan u oko 10% bolesnika s leptomeningealnom karcinomatozom. Pozitivna citologija likvora nalazi se u početnoj lumbalnoj punkciji u 50% slučajeva bolesnika s leptomeningealnom karcinomatozom te u oko 85% bolesnika koji su podvrgnuti trima lumbalnim punkcijama (71).



Nadalje, važno je istaknuti da se dijagnoze meningitisa i subarahnoidalnog krvarenja moraju postaviti odmah po prijemu pacijenta obzirom da su to hitna stanja koja zahtijevaju brzu dijagnozu i liječenje. Stoga se lumbalna punkcija tim pacijentima izvodi odmah i ne očekujemo pacijente s dijagnozama meningitisa i subarahnoidalnog krvarenja u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju.

Fluoroskopski vođena lumbalna punkcija je opcija ako je standardna lumbalna punkcija bila neuspješna, ali zbog izloženosti rendgenskim zrakama nije prikladna za trudnice ili za ponovljene postupke izvođenja lumbalne punkcije. Nedavni sustavni pregled korištenja ultrazvučnog navođenja i za lumbalnu punkciju i epiduralnu anesteziju zaključio je da su, u usporedbi sa standardnom metodom palpacije, ultrazvučne slike smanjile broj pokušaja uvođenja igle, preusmjeravanja igle i neuspjelih ili traumatskih zahvata (72).

Dnevne bolnice kako za medicinsko osoblje, tako i za pacijente imaju brojne koristi. U dnevnim bolnicama pacijenti se primaju i otpuštaju isti dan kako bi bili podvrgnuti kirurškom, dijagnostičkom ili terapijskom zahvatu. Dobivaju potrebnu skrb u prostorijama same bolnice, ali bez noćenja u njima. Rad u dnevnim bolnicama odvija se u manjim grupama pa tako pacijenti uglavnom dobivaju povratne informacije o liječenju, stručnu edukaciju o svojoj bolesti te su i sami aktivno uključeni u liječenje. Također, imaju mogućnost razmjene informacija i vlastitih iskustava s ostalima unutar grupe koji imaju slične ili iste probleme. Pacijenti se lakše prilagođavaju obliku liječenja preko dnevne bolnice jer je vrlo sličan njihovim svakodnevnim životima. Liječenje traje samo dio dana, dok ostatak vremena ostaje za ostale aktivnosti, što u usporedbi s hospitalizacijom pridonosi boljoj kvaliteti života. Brže je i vrijeme obrade kao i vrijeme oporavka pacijenata, dok je rizik od bolničkih infekcija znatno smanjen. Liječenje preko dnevne bolnice također je i financijski isplativija alternativa od bolničkog liječenja obzirom da je zdravstveni sustav manje opterećen ukoliko je manji broj pacijenata hospitaliziran. Potreban je manji broj osoblja kao i manji broj kreveta i obroka u bolnicama. Za očekivati je u budućnosti sve veći broj pacijenata kojima će dijagnoze biti potvrđene obradom preko Dnevne bolnice, a liječenje provedeno putem dnevnih bolnica. To će svakako umanjiti ukupne troškove zdravstvenog sustava, a istovremeno poboljšati kvalitetu i dostupnost zdravstvenog sustava, a samim tim i kvalitetu života pacijenata.

Nedostatak ovog istraživanja je veličina uzorka, odnosno mali broj pacijenata kojima je tijekom jednogodišnjeg razdoblja indicirana lumbalna punkcija. Također, nedostaju podaci o simptomima koje su pacijenti imali prije indiciranja samog zahvata kako bismo znali je li uopće izvođenje lumbalne punkcije bilo opravdano za postavljanje određene dijagnoze.

Nadalje, da se istraživanje provodilo tijekom dužeg perioda, a ne tijekom jednogodišnjeg razdoblja, podaci bi bili relevantniji i sa većom bismo sigurnošću mogli utvrditi koja je najčešća indikacija za izvođenje lumbalne punkcije obzirom da je u provedenom istraživanju lumbalna punkcija indicirana 11 pacijenata pod dijagnozama G37 i G37.9, a 10 pacijenata pod dijagnozom G35 što čini razliku u samom jednom broju.

Također, možda bi bilo korisno znati rezultate lumbalne punkcije te tako zaključiti koliko su pridonijeli postavljanju ispravne konačne dijagnoze.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Multipla skleroza nije najčešća indikacija za lumbalnu punkciju u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split u jednogodišnjem razdoblju.
2. Demencija nije bila indikacija za lumbalnu punkciju u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split u jednogodišnjem razdoblju.
3. Broj žena s demijelinizirajućim bolestima SŽS-a veći je od broja muškaraca s demijelinizirajućim bolestima SŽS-a.

## **7. LITERATURA**

1. Essex Wynter W. Four cases of tubercular meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed for the relief of fluid pressure [Internet]. *Lancet*; 1891 [citirano 15. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://zenodo.org/record/1683000>
2. Arribas MAT. The history of cerebrospinal fluid: from Classical Antiquity to the late modern period. *Neurosciences and History* 2017;5:105-13.
3. Shahan B, Choi EY, Nieves G. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician*. 2021;103:422-8.
4. Tumani H, Petereit HF, Gerritzen A, Gross CC, Huss A, Isenmann S i sur. S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis". *Neurol Res Pract*. 2020;2:8.
5. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)*. 2020;20:380-3.
6. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B i sur. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:226-36.
7. Moss HE, Margolin EA, Lee AG, Van Stavern GP. Should lumbar puncture be required to diagnose every patient with idiopathic intracranial hypertension? *J Neuroophthalmol*. 2021;41:379-84.
8. Urbach H, Fung C, Dovi-Akue P, Lützen N, Beck J. Spontaneous intracranial hypotension. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117:480-7.
9. Hampel H, Elhage A, Shaw LM, Aisen P, Chen C, Lleó A i sur. The use of lumbar puncture and safety recommendations in Alzheimer's disease: a plain language summary. *Neurodegener Dis Manag*. 2022;12:221-9.
10. Kokki H. Spinal blocks. *Paediatr Anaesth*. 2012;22:56-64.
11. Vadhanan P. Recent updates in spinal anesthesia-A narrative review. *Asian J Anesthesiol*. 2021;59:41-50.
12. Mishra B, Vishnu VY. Lumbar puncture: Indications, challenges and recent advances. *touchREVIEWS in Neurology*. 2021;17:23–31.
13. Srinivasalu VK, Subramaniam N, Philip A, Jose W, Pavithran K. Triple intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis in solid tumors: Treatment outcomes, response and their determinants. *Indian J Cancer*. 2021;58:84-90.
14. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR i sur. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:1088-100.

15. Isaacs AM, Hamilton M. Natural history, treatment outcomes and quality of life in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol India*. 2021;69:561-8.
16. How to perform a lumbar puncture [Internet]. *South Sudan Medical Journal*; 2018 [citirano 15. svibnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.southsudanmedicaljournal.com/archive/november-2016/how-to-perform-a-lumbar-puncture.html>
17. Wright BLC, Lai JTF, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol*. 2012;259:1530–45.
18. Khasawneh RR. Influence of age, sex, height and lumbar stenosis on the position of the conus medullaris in adults. *Int. J. Morphol*. 2019;37:867–71.
19. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M i sur. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement*. 2017;8:111-26.
20. Lumbalna punkcija postupak [Internet]. *Kreni zdravo!*; 2018 [citirano 15. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://krenizdravo.dnevnik.hr/zdravlje/pretrage/lumbalna-punkcija-postupak-kada-i-kako-se-izvodi-posljedice/attachment/lumbalna-punkcija-postupak>
21. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011;128:309-16.
22. Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician*. 2003;68:1103–9.
23. BrainKart. Cerebrospinal fluid system [Internet]. Chennai: Therithal info [citirano 19. svibnja 2023.]. Dostupno na: [https://www.brainkart.com/article/Cerebrospinal-Fluid-System\\_19803/](https://www.brainkart.com/article/Cerebrospinal-Fluid-System_19803/)
24. Williams A. Xanthochromia in the cerebrospinal fluid. *Pract neurol*. 2004;4:174-5.
25. Fishman RA. Lumbar puncture and cerebrospinal fluid examination. U: Rowland LP, urednici. *Merritt's neurology*. 10. izdanje. New York. Lippincott Williams and Wilkins; 2000. Str. 89-92.
26. CSF Xanthochromia [Internet]. *South Tees Hospitals NHS Foundation Trust*; 2022 [citirano 15. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.southtees.nhs.uk/services/pathology/tests/csf-xanthochromia/>
27. Gomes HR. Cerebrospinal fluid approach on neuro-oncology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71:677-80.

28. Spontaneous intracranial hypotension - symptoms, causes, treatment [Internet]. NORD; 2020 [citirano 15. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/spontaneous-intracranial-hypotension/>
29. Brinar V. i sur. Neurologija za medicinare. 2. izdanje. Zagreb. Medicinska naklada; 2019. 227.str.
30. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and bacterial meningitis: Evaluation, treatment, and prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96:314-22.
31. Schiess N, Groce NE, Dua T. The impact and burden of neurological sequelae following bacterial meningitis: A narrative review. *Microorganisms*. 2021;9:900.
32. Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial meningitis in children: Neurological complications, associated risk factors, and prevention. *Microorganisms*. 2021;9:535.
33. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and bacterial meningitis: Evaluation, treatment, and prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96:314-22.
34. Mohamed SH, Nyazika TK, Ssebambulidde K, Lionakis MS, Meya DB, Drummond RA. Fungal CNS infections in Africa: The neuroimmunology of cryptococcal meningitis. *Front Immunol*. 2022;13:804674.
35. Leonard JM. Central nervous system tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0044-2017. PMID: 28281443.
36. Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26:281–317.
37. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:723-30.
38. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378:169-80.
39. Yamout BI, Alroughani R. Multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2018;38:212-25.
40. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med*. 2016;16:53-9.
41. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G i sur. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162–73.
42. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N i sur. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142:1858-75.
43. Bakshi R, Hutton GJ, Miller JR, Radue EW. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and long-term management of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63:S3–11.



44. Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, Bellia C, Ciaccio M. Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis diagnosis: An Update. *Medicina*. 2019;55:245.
45. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019 Apr 12;10:726.
46. ADEM: Symptoms, causes, diagnosis, and treatment [Internet]. WebMD; 2022 [citirano 31. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.webmd.com/brain/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem>
47. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) [Internet]. National Multiple Sclerosis Society; 2023 [citirano 31. svibnja 2023.]. Dostupno na: [https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Related-Conditions/Acute-Disseminated-Encephalomyelitis-\(ADEM\)](https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Related-Conditions/Acute-Disseminated-Encephalomyelitis-(ADEM))
48. Wang CX. Assessment and management of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in the pediatric patient. *Paediatr Drugs*. 2021;23:213-21.
49. Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents. *Children*. 2021;8:280.
50. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med*. 2019;19:169-76.
51. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) [Internet]. National Multiple Sclerosis Society; 2022 [citirano 31. svibnja 2023.]. Dostupno na: [https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Related-Conditions/Neuromyelitis-Optica-\(NMO\)](https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Related-Conditions/Neuromyelitis-Optica-(NMO))
52. Dinoto A, Sechi E, Flanagan EP, Ferrari S, Solla P, Mariotto S i sur. Serum and cerebrospinal fluid biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease. *Front Neurol*. 2022;13:866824.
53. Nguyen TP, Taylor RS. Guillain Barre syndrome [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citirano 31. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335287/>
54. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR i sur. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:671-83.
55. Gou X, He X. Deep learning-based detection and diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *J Healthc Eng*. 2021;2021:9639419.

56. Ziu E, Khan Suheb MZ, Mesfin FB. Subarachnoid hemorrhage [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citirano 31. svibnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/>
57. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F i sur. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurologia*. 2014;29:353-70.
58. Dugas C, Jamal Z, Bollu PC. Xanthochromia [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citirano 31. svibnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526048/>
59. Alstadhaug KB, Odeh F, Baloch FK, Berg DH, Salvesen R. Post-lumbar puncture headache. *Tidsskr Nor Laegeforen*; 2012;132:818-21.
60. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, Muñoz L, Bonfill Cosp X. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD009199.
61. Lumbar puncture technique: Lumbar puncture, cerebrospinal fluid analysis, complications [Internet]. Medscape; 2020 [citirano 31. svibnja 2023.]. Dostupno na: [https://emedicine.medscape.com/article/80773-technique?icd=login\\_success\\_email\\_match\\_norm#c4](https://emedicine.medscape.com/article/80773-technique?icd=login_success_email_match_norm#c4)
62. Gürbüz MS, Berkman MZ. Spondylodiscitis occurring after diagnostic lumbar puncture: a case report. *Case Rep Infect Dis*. 2013;2013:843592.
63. Park JH, Kim JY. Iatrogenic spinal subarachnoid hematoma after diagnostic lumbar puncture. *Korean J Spine*. 2017;14:158-61.
64. Lumbar puncture (spinal tap) [Internet]. Mayo Clinic; 2022 [citirano 31. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/lumbar-puncture/about/pac-20394631>
65. Costerus JM, Brouwer MC, van de Beek D. Technological advances and changing indications for lumbar puncture in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17:268-78.
66. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol*. 2010;148:15-25.
67. Hampel H, Shaw LM, Aisen P, Chen C, Lleó A, Iwatsubo T i sur. State of the art of lumbar puncture and its place in the journey of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022;18:159-77.

68. Huynh R, Rocha Cabrero F. Electrodiagnostic evaluation of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citirano 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562217/>
69. Valentin M, Coultas R, Sottile E. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in diabetes mellitus: A diagnostic dilemma. *Cureus*. 2022;14:25332.
70. Sambon P, Sellimi A, Kozyreff A, Gheysens O, Pothen L, Yildiz H i sur. Epidemiology, clinical presentation, treatment, and outcome of neurosarcoidosis: A mono-centric retrospective study and literature review. *Front Neurol*. 2022;13:970168.
71. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev*. 1999;25:103-19.
72. Doherty CM, Forbes RB. Diagnostic lumbar puncture. *Ulster Med J*. 2014;83:93-102.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Glavni cilj ovoga istraživanja je utvrditi najčešće indikacije za lumbalnu punkciju u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split u jednogodišnjem razdoblju. Istraživanjem je obuhvaćeno razdoblje od 1. siječnja 2022. do 31. prosinca 2022. godine. Također, želimo vidjeti osnovne karakteristike (dob i spol) pacijenata kojima je indicirana lumbalna punkcija u navedenom periodu.

**Materijali i metode:** Provedeno je retrospektivno opažajno istraživanje. Prikupljeni su podaci o svim pacijentima upisanim u knjigu protokola Dnevne bolnice Klinike za neurologiju KBC Split koji su podvrgnuti lumbalnoj punkciji. Podaci o dobi, spolu i dijagnozama statistički su obrađeni kako bismo dobili informacije o najčešćim indikacijama za lumbalnu punkciju, kao i informacije o dobi i spolu pacijenata kojima je indicirana lumbalna punkcija.

**Rezultati:** Istraživanjem je obuhvaćeno 69 pacijenata kojima je u razdoblju od 1. siječnja 2022. do 31. prosinca 2022. indicirana lumbalna punkcija kao dio dijagnostičke obrade u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split. Među pacijentima, čak 69,6% odnosno 48 pacijenata čine žene dok 30,4% odnosno 21 pacijent su muškarci. Lumbalna punkcija indicirana je zbog 35 različitih dijagnoza, što bi značilo da se dijagnoze većim dijelom ne ponavljaju. Najveći broj pacijenata, odnosno njih 11, upućeno je na lumbalnu punkciju zbog sumnje na dijagnoze G37 (Demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava, nespecificirana) i G37.9 (Ostale demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava) po MKB-10 klasifikaciji. Po učestalosti ih slijedi dijagnoza G35 (Multipla skleroza) s ukupno 10 pacijenata. Najveći broj pacijenata kojima je indicirana lumbalna punkcija nalazi se u dobnoj skupini od 41-50 godina. Srednja starosna dob svih pacijenata bila je 44 godine (IQR=31,00-51,00).

**Zaključci:** Multipla skleroza nije najčešća indikacija za lumbalnu punkciju u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split u jednogodišnjem razdoblju. Demencija nije bila indikacija za lumbalnu punkciju u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC Split u jednogodišnjem razdoblju. Broj žena s demijelinizirajućim bolestima SŽS-a veći je od broja muškaraca s demijelinizirajućim bolestima SŽS-a.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Indications for lumbar puncture in one-year period in the Day-care Hospital in Department of Neurology, University Hospital Split, Republic of Croatia.

**Objectives:** The main objective of this research is to determine the most common indications for lumbar puncture in the Day-care Hospital in Department of Neurology, University Hospital Split in a one-year period. The research covers the period from January 1, 2022 to December 31, 2022. Also, we want to see the basic characteristics (age and gender) of patients for whom lumbar puncture was indicated in the specified period.

**Materials and methods:** A retrospective observational study was conducted. Data were collected on all patients registered in the protocol book of the Day-care Hospital in Department of Neurology, University Hospital Split, who underwent LP. Data on age, gender and diagnoses were statistically processed to obtain information on the most common indications for lumbar puncture, as well as information on the age and gender of patients for whom lumbar puncture was indicated.

**Results:** The research included 69 patients who, in the period from January 1, 2022 to December 31, 2022, were indicated for a lumbar puncture as a part of the diagnostic treatment in the Day-care Hospital in Department of Neurology, University Hospital Split. Among these patients, 69.6% or 48 patients are women, while 30.4% or 21 patients are men. Lumbar puncture was indicated for 35 different diagnoses, which means that the diagnoses are mostly not repeated. The largest number of patients, 11 of them, were referred for lumbar puncture due to suspected diagnoses of G37 (Demyelinating disease of the central nervous system, unspecified) and G37.9 (Other demyelinating diseases of the central nervous system) according to the ICD-10 classification. They are followed by the diagnosis G35 (Multiple sclerosis) with a total of 10 patients. The largest number of patients for whom lumbar puncture was indicated is in the age group of 41-50 years. The median age of all patients was 44 years (IQR=31.00-51.00).

**Conclusions:** Multiple sclerosis is not the most common indication for lumbar puncture in the Day-care Hospital in Department of Neurology, University Hospital Split in one-year period. Dementia was not an indication for lumbar puncture in a one-year period. The number of women with demyelinating diseases of the CNS is greater than the number of men with demyelinating diseases of the CNS.

