

Kognitivne promjene u pacijenata sa multiplom sklerozom

Hercog, Tena

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:171:908072>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Tena Hercog

KOGNITIVNE PROMJENE U PACIJENATA S MULTIPLOM SKLEROZOM

Diplomski rad

Akadska godina

2022./2023.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Ivica Bilić

Split, srpanj 2023.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija	2
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3. Etiologija	4
1.4. Patogeneza i patofiziologija.....	6
1.5. Klinička slika	7
1.6. Dijagnoza	9
1.7. Proširena ljestvica statusa onesposobljenosti (EDSS).....	11
1.9. Kognitivne funkcije i disfunkcije	12
1.10. Neuropsihologijska obrada	13
1.11. Terapija.....	15
1.11.1. Imunomodulacijska terapija.....	16
1.11.2. Simptomatska terapija.....	19
1.11.3. Terapija akutne faze	19
2. CILJ	20
2.1. Ciljevi istraživanja:.....	21
2.2. Hipoteze:.....	21
3. ISPITANICI	22
3.1. Organizacija istraživanja i ispitanici.....	23
3.2. Metode	23
3.3. Statistička obrada podataka	23
4. REZULTATI	24
5. RASPRAVA	30
6. ZAKLJUČCI	34
7. SAŽETAK	36
8. SUMMARY	38
9. LITERATURA	40
10. ŽIVOTOPIS	50

KRATICE

MS – multipla skleroza

SŽS – središnji živčani sustav

MR – magnetska rezonanca

RRMS – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza

PPMS – primarno progresivna multipla skleroza

HLA – humani leukocitni antigen

EBV – Epstein Barr virus

CSL – cerebrospinalni likvor

CIS – klinički izoliran sindrom

RIS – radiološki izoliran sindrom

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

IgG – imunoglobulin G

KMB – krvno-moždana barijera

MBP – bazični mijelinski protein

EDSS – Expanded disability status scale

BI – Barthelov index

Hvala mojoj obitelji na najvećoj podršci i motivaciji. Hvala mojim prijateljima koji su mi olakšali ovih nezaboravnih šest godina.

Posebno bih se zahvalila mojim mentorima izv. prof. dr. sc. Ivici Biliću, dr. med. i Ani Kostović mag. psych. na vrhunskoj suradnji, usmjeravanju i savjetima. Kada bih ponovno birala, izabrala bih vas.

1. UVOD

1.1. Definicija

Multipla skleroza (MS) je kronična autoimuna neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja se pojavljuje najčešće u mladih odraslih osoba između 20 i 30 godina. Prevalencija je veća u žena. Incidencija MS-e raste boljom i ranijom dijagnozom bolesti, ali ujedno i stvarnom učestalijom pojavom MS-e u populaciji. Time je dobivena prilika ranije intervenirati imunomodulacijskom terapijom te poboljšati ishod bolesti mnogih pacijenata (1, 2). Uzrokom bolesti smatra se kombinacija genetskih i okolišnih čimbenika, dok je upalna demijelinizacija glavni patofiziološki pokretač MS-e. Posljedično upalnoj demijelinizaciji neuroni se oštećuju i dolazi do neuroloških ispada u obliku akutnih epizoda ili relapsa koje najčešće prati epizoda oporavka ili remisije. Ispadi mogu biti u fizičkom i kognitivnom obliku te uvelike utječu na smanjenje kvalitete života (1).

Inicijalno, epizode akutne upale će dovesti do prolaznih neuroloških ispada, budući da se događa remijelinizacija. Kasnije, kroničnom neurodegeneracijom i aktivacijom mikroglia stanica dolazi do bespovratnog neurološkog deficita i invaliditeta (3).

Neurološki deficit se klinički prezentira heterogeno i fenotipovi bolesti variraju. Relapsno – remitirajući oblik (RRMS) karakteriziraju epizode ispada koje slijede epizode oporavka te u dvije trećine slučajeva progredira u sekundarno progresivni tip (SPMS) u kojem neovisno o remisijama i relapsima nastaje stalno pogoršavanje neurološke onesposobljenosti. Primarno progresivni tip (PPMS), ujedno i najrjeđi, karakterizira konstantna akumulacija neurološkog deficita bez remisija od samog početka (2, 4). Predominacija ženskog spola nije prisutna u primarno progresivnom tipu te se bolest pojavljuje u starijoj dobi, od 40. godine, a u dječjoj dobi se skoro nikada ne pojavljuje (5).

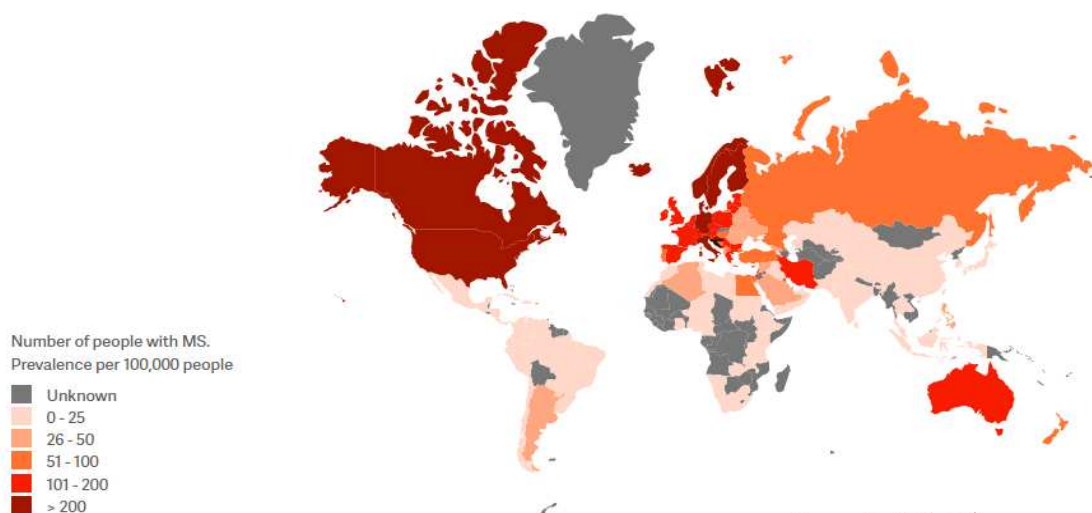
Parametri ključni za dijagnozu MS-e opisani su McDonaldovim kriterijima iz 2017. godine. Uključuju pozitivan nalaz demijelinizacijskih lezija na magnetskoj rezonanci (MR) koje diseminiraju u prostoru i vremenu, kliničku sliku neurološke onesposobljenosti, oligoklonalne vrpce u cerebrospinalnom likvoru te poremećaj neuronskog provođenja (2).

Potvrdom dijagnoze, otvaraju se vrata različitim terapijskim pristupima. Cilj terapije je inhibirati upalni proces fokusom na imunološki sustav te za najbolji mogući učinak terapiju treba personalizirati. Progresivni tip bolesti je teže liječiti i zato je fokus na preveniranju progresije RRMS-e imunomodulacijskim i neuroprotektivnim pristupom (6).

1.2. Epidemiologija

Multipla skleroza je jedna od učestalijih bolesti svijeta i u većini zemalja glavni uzrok netraumatske neurološke onesposobljenosti u mladih ljudi. Iz podataka trećeg izdanja Atlasa MS-e, koji je okupio 138 država u svoje istraživanje, oko 2.8 milijuna ljudi cijeloga svijeta zahvaćeno je multiplom sklerozom. Točnije, 1 na 3000 ljudi u svijetu. U zemljama sa najvećom prevalencijom broj se penje čak na 1 na 300 ljudi. Iako MS zahvaća većinski odrasle žene od 32 godine, zahvaća i otprilike 30000 djece mlađe od osamnaest godina (7). Primarno progresivni tip bolesti uglavnom zahvaća ljude starije životne dobi. Podaci ranih 1990-ih godina govore da je omjer zahvaćenosti žena i muškaraca multiplom sklerozom jednak. Od tada do danas je taj omjer rastao, pogotovo u industrijaliziranim zemljama do 3:1 (7, 8). Podaci iz Atlasa govore da se u Hrvatskoj nalazi 6160 osoba oboljelo od MS-e, što odgovara 1 na 700 ljudi te je 71% ženskog spola (7).

Povećanje u prevalenciji od 2013. godine su potvrdile sve članice Svjetske zdravstvene organizacije. Sjedinjene Američke Države prijavile su gotovo dvostruki porast u 2019. godini. Također, porast je pronađen i na Bliskom Istoku, sjevernoj Africi, Rusiji, Kanadi, Australiji te Danskoj, Njemačkoj i Ujedinjenom Kraljevstvu. S druge strane, određene države sjeverne Afrike i generalno ljudi afričkog porijekla imaju manje frekventnu pojavnost MS-e (8).



Slika 1. Geografski prikaz prevalencije MS na 100000 stanovnika.

Dostupno i prilagođeno prema: The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS – 3rd Edition, part 2: clinical management of multiple sclerosis around the world [Internet].

UK: The Multiple Sclerosis International Federation; 2021 [citirano 23. svibnja 2022.].

Globalna distribucija MS-e se povećava što je veća udaljenost od ekvatora. Kako je populacija sjeverne Europe i sjeverne Amerike najviše zahvaćena MS-om primjećeno je da, čak i migracijom, te populacije ostaju pri istom većem riziku za MS-u gdje god se selile. Studije kojima je istraživana migracija populacija (odrasle dobi) iz nisko rizičnih područja u visoko rizična područja za MS-u dokazuju kako nema povećavanja rizika za MS-u (6).

1.3. Etiologija

Predisponirajući faktori za nastanak MS-e su mnogi, stoga točan uzrok još uvijek ostaje nejasno definiran. Multifaktorska podloga multiple skleroze uključuje okolišne faktore i genetsku predispoziciju koji skupa dovode do aktivacije upale i zatim demijelinizacije neurona. Mnoge studije potvrđuju genetsku predispoziciju u koju su uključeni HLA geni (humani leukocitni antigen), određeni autosomi i X kromosom. Dok se kao kredibilitetni okolišni faktori navode ženski spol, deficijencija vitamina D, pušenje, infekcija Epstein Barr virusom (EBV) i pretilost, pogotovo u adolescentno doba. Kako se MS-a smatra autoimunom bolesti, prirođena i stečena imunost su glavni akteri u nastanku upalne demijelinizacije. Stoga, okolišni faktori u interakciji sa rizičnim HLA genima za prirođenu i stečenu imunost utječu na moduliranje imunološkog odgovora koji, posljedično, može dovesti do nastanka bolesti (9-11).

Istraživanjima su otkrivene mnoge teorije povezanosti EBV i multiple skleroze. Zapravo, nema pacijenta sa MS-om koji je seronegativan na EBV. To znači da je infekcija EBV-om potrebna, ali sama po sebi nedovoljna kako bi se razvila MS-a. Infekcija se uglavnom događa u mlađoj odrasloj dobi. Jedna od teorija je molekularna mimikrija koja govori o unakrsnoj reakciji T limfocita izloženim EBV antigenima na antigene SŽS-a. Druga teorija govori o aktivaciji B limfocita na lučenje proinflamatornih citokina. Treća, i jedna od najpoznatijih, uključuje Epstein Barr virusom inficirane autoreaktivne B limfocite. Inficirani B limfociti te njihova protutijela mjerena kao IgG indeks i oligoklonalne vrpce detektirani su u cerebrospinalnom likvoru (CSL) pacijenata sa MS-om. Potvrda za teoriju o EBV-om inficiranim B limfocitima kao uzročnicima simptoma MS-e je terapijski pristup monoklonskim protutijelima na CD20 sa površine B limfocita kako bi se spriječila sinteza protutijela. Sve teorije o povezanosti EBV-a i MS-e, u nekoj mjeri uključuju B limfocite i njihova protutijela u CSL-u te prepoznavanje autoantigena živčanog sustava koji aktivacijom autoreakcije dovode do oštećenja mijelina (12, 13).

Koncentracija vitamina D utječe na pojavnosti, ali i modificiranje aktivnosti MS-e. Deficijencija vitamina D dokazana u studijama koje uključuju novorođenčad ili trudnice dovodi do zaključka da će MS-u razviti ona djeca koja pri rođenju imaju niske koncentracije vitamina D i djeca čije su majke u trudnoći imale niske razine vitamina D (14, 15). Više koncentracije vitamina D govore o manjem riziku za razvoj MS-e, smanjenoj kliničkoj aktivnosti i aktivnosti na MR-i te relapsu MS-e. Poznato je da su UV zrake u dovoljnim količinama potrebne kako bi dovele vitamin D u aktivan oblik. Stoga je prevalencija MS-e veća na većim geografskim širinama sa vrhuncem na područjima sa najmanjom izloženosti UV zrakama. Teorija da unosom vitamina D preveniramo nastanak MS-e se smatra netočnom, dok potencijal za odgodu nastanka MS-e postoji (16, 17).

Poveznica pušenja i MS-e je nedvojbeno. Smatra se da kronična upala koja je izazvana iritacijom pluća duhanskim dimom može pokrenuti autoimuni odgovor organizma, kao i svaka druga kronična upala. Ukrižana reakcija plućnih antigena i antigena mijelina se smatra također mogućom. Međutim, točan patofiziološki mehanizam ostaje još uvijek nejasan. Ono što je istraživanjima dokazano je da pušači imaju veći rizik od razvitka, ali i progresije MS-e nego kontrolna skupina (18, 19).

Pretilost, kao bolesti novog doba, zbog svog proupalnog statusa nalazi se kao predisponirajući faktor za MS-u. Adipokini, produkti stanica masnog tkiva, su aktivni medijatori upale koji ju potenciraju ili inhibiraju. U pretilih je povećano izlučivanje proupalnih adipokina, leptina i rezistina, a smanjeno izlučivanje protuupalnih adipokina, adiponektina i apelina. Dominantni adipokini će održavati tu upalu konstantnom i potencijalno pokrenuti autoimuni odgovor u SŽS-u (20).

Genotip pronađen u pacijenata sa MS-om je rezultat multiplih zasebnih ili polimorfnihih gena u međusobnoj interakciji gdje svaki pridonosi sveukupnom riziku. Studija asocijacije širom genoma objavljena 2019. godine osvrnula se na genetske podatke 47,351 pacijenata sa MS-om i 68,284 ispitanika kontrolne skupine. Pronađeno je 200 autosomalnih varijanti, jedna X vezana varijanta i 32 varijante gena na proširenoj regiji HLA u pacijenata sa MS-om koje povećavaju rizik od nastanka bolesti (21). Ipak, najveći genetski rizik za MS-u donosi HLA regija koja kodira za antigen prezentirajuće stanice i to HLA gen klase II DRB1*15:01 (21, 22).

1.4. Patogeneza i patofiziologija

Multiplu sklerozu karakteriziraju dva primarna patološka procesa: fokalna upala i neurodegeneracija. Fokalna upala dovodi do nastanka makroskopski vidljivih plakova i ozljede krvno-moždane barijere (KMB), a neurodegeneracija stvara mikroskopske ozljede SŽS-a (aksona, neurona i sinapsi) te dovodi do atrofije mozga. Lezije nisu samo ograničene na bijelu tvar, nego se nalaze i na sivoj tvari korteksa, moždanog debla i kralježnične moždine (23, 24). Plakovi, regije demijelinizacije, nastaju progresivno kroz bolest predominantno oko malih vena i venula te su jasno ograničeni od ostatka tkiva. Osim gubitka mijelina, sastavni dijelovi plakova su edem te aksonalno oštećenje. S vremenom upalni proces ulazi u remisiju te nastupa nastanak astrocitnog ožiljka. Mikroskopski prikaz plaka pokazuje mononuklearnu infiltraciju bijele tvari sa perivenularnim nakupljanjem T i B limfocita (23).

Autoimune bolesti, kao MS, u svome nastanku imaju poremećaj regulacije autoreaktivnih imunoloških stanica. Za vrijeme razvoja timusa ili centralnom tolerancijom B limfocita u koštanoj srži događa se delecija autoreaktivnih imunoloških stanica. Mehanizmi periferne tolerancije uglavnom ne dopuštaju autoreaktivnim stanicama da naprave štetu u organizmu, iako neke stanice mogu izmaći toj točki kontrole. Način na koji periferna tolerancija može podbaciti je oštećena funkcija T regulatornih limfocita ili otporom autoreaktivnih T limfocita na supresiju. Aktivaciju autoreaktivnih stanica mogu potpomoći genetski čimbenici kao prisutstvo HLA gena klase II DRB1*15:01 i okolišni čimbenici kao infekcije (EBV) (8). Autoreaktivni CD4⁺ T limfociti koji su pružili otpor svim mehanizmima tolerancije dolaskom do KMB prezentiraju molekule kako bi se lakše vezali za nju i izlučivanjem matriks metaloproteaza uništavaju barijeru te omogućavaju ulaz upalnim stanicama u SŽS-u. U SŽS-u CD4⁺ T limfociti susreću bazični mijelinski protein (MBP) prezentiran mikroglia stanicama i reaktiviraju se izlučujući proupalne citokine koji će izazivati oštećenja KMB-e i stvarati plakove po SŽS-u (25). Reaktivacija se sastoji od pretvaranja CD4⁺ T limfocita u Th1, Th2 i Th17 CD4⁺ T limfocite. Th1 i Th17 su primarno proupalni, dok su Th2 protuupalni (26). Pri čemu je omjer Th1 i Th17 naspram Th2 veći te imunološki sustav odlazi u smjeru aktivacije upale. Vrsta CD4⁺ T limfocita koja također sudjeluje u patogenezi MS-e su T regulatorni limfociti, reguliraju funkciju Th1, Th2 i Th17, ali imaju oštećenu funkciju iako su količinski prisutni te tako pridonose upali. Interferon beta (IFN β), ujedno i terapijski pristup u liječenju MS-e, potiče funkciju T regulatornih limfocita. Osim CD4⁺ T limfocita u imunopatogenezi MS-e nalaze se i CD8⁺ T limfociti. Kao

citotoksične stanice uništavaju glija stanice, oligodendrocite, aksone i dovode do povećavanja permeabilnosti KMB-e (27, 28).

Kako je u dijagnostičkim pretragama pronađena intratekalna proizvodnja protutijela, nema sumnje u aktivnosti humoralne imunosti, B limfocita, u patogenezi MS-e što nije tako često u većini upala SŽS-a (24, 29). U početku upale većina B limfocita je CD20+, a u kasnijoj progresiji bolesti dominiraju plazma stanice lučeći protutijela koja vežu autoantigene mikroglija stanica i stvaraju lezije (24). Ostale uloge su, osim lučenja protutijela, prezentacija antigena T limfocitima koja aktivira autoproliferaciju T limfocita u SŽS-u, proizvodnja proupalnih citokina i topivih toksina koji propagiraju ozljedu mijelina i neurona, formiranje ektopičih limfoidnih folikula u moždanim ovojnicama i služe kao rezervoar za EBV. Na taj način doprinose ne samo relapsima, nego i progresiji bolesti (24, 30). Klinički su ovakvi nalazi relevantni jer lezije koje nakupljaju IgG i komplement dobro odgovaraju na izmjenu plazme (plazmaferezu), a imunomodulacijska terapija okrelizumabom cilja CD20+ antigene B limfocita (31).

1.5. Klinička slika

Razvoj kliničke slike multiple skleroze u 85% slučajeva započinje sa klinički izoliranim sindromom (CIS) (32). CIS je prvi akutni napadaj multiple skleroze koji traje minimalno 24 sata, sa ili bez oporavka simptoma u pacijenta koji je afebrilan i bez infekcije. Tipična prezentacija je optički neuritis, ispadi funkcija moždanog debla ili kralježnične moždine. MS se ne mora uvijek razviti te tako CIS može biti samo izolirana epizoda (32, 33). Ako se MS razvije, nakon 15 do 20 godina trećina pacijenata ima benigniji oblik sa minimalnom ili nikakvom neurološkom onesposobljenošću, a polovina će razviti sekundarno progresivni oblik (32).

Entitet povezan sa MS-om, ali bez ikakve kliničke prezentacije je radiološki izoliran sindrom (RIS). RIS definira pacijente sa demijelinizacijskim lezijama na MR-i koje bi sugerirale prisustvo MS-e. Trećini pacijenata se kroz 5 godina dijagnosticira MS. Rizični faktori za konverziju RIS-a u MS-u su muškarci stariji od 37 godina sa lezijama na kralježničnoj moždini (34). Za sada nema smjernica oko toga treba li liječiti RIS ili ne te su učinci imunomodulacijske terapije na RIS nepoznati. No, 10% do 16% pacijenata sa RIS-om primaju imunomodulacijsku terapiju (34).

Razlikujemo tri oblika multiple skleroze: relapsno remitirajući, primarno progresivni, sekundarno progresivni. Iako identificirani kao tri zasebna entiteta, ideja da je MS kontinuum u kojemu se preklapaju relapsni i progresivni fenotipovi se sve više prihvaća (35). Najčešći oblik je relapsno remitirajući (RRMS) koji se pronalazi u 70-80% pacijenata. RRMS je karakterizirana akutnim napadajima (relapsima) koji su praćeni parcijalnim ili potpunim oporavkom (remisijom) uz kontinuirano neurološko pogoršanje (27, 23). Simptomi akutnog napadaja reflektiraju multifokalnu zahvaćenost središnjeg živčanog sustava. Mogu biti potpuno novi ili rekurentni. Razvijaju se danima ili tjednima te traju od 24 sata do 48 sati. Zapaža se unilateralni gubitak vida, diplopija, nistagmus, pareza udova, parestezije, gubitak sluha, retencija ili inkontinencija urina i konstipacija ili dijareja. Također dolazi do kognitivnih promjena kao što su promjene koncentracije, upamćivanja i egzekutivnih funkcija, ali i psihijatrijskih simptoma depresije i anksioznosti (23).

Potpuni oporavak od relapsa nije uvijek moguć te u 50% slučajeva pacijenti sa RRMS-om doživljavaju akumulaciju neuroloških oštećenja i kroz 15 do 20 godina prelaze u sekundarno progresivni oblik MS-e (SPMS). SPMS tada počinje kao oblik bez perioda relapsa i remisije, već samo progresivno akumulira neurološka oštećenja (23, 35). Pacijenti primjećuju pogoršavanje dotada prisutnih simptoma (26).

Primarno progresivni oblik (PPMS) se pojavljuje u 15-20% slučajeva i karakterizira ga kontinuirano postupno neurološko pogoršanje od samog početka, bez prisustva relapsa. Za razliku od RRMS-e, PPMS se najčešće prezentira simptomima kralježnične moždine. Spastična parapareza sa nejasnom razinom osjeta je najčešća (80-85% slučajeva). Ostali se prezentiraju sa cerebelarnom ataksijom, kognitivnim, drugim moždinskim i simptomima oštećenja vida (5). Tako dolazi do problema sa hodom, ravnotežom, slabosti i ukočenosti udova te se pojavljuju dvoslike (26).

U kliničkoj slici, osim navedenih simptoma, nalaze se i ispadi slični tranzitornoj ishemijskoj ataci ili epilepsiji. Takvi neurološki ispadi nazivaju se paroksizmalnim simptomima MS-e. Kao inicijalnu prezentaciju MS-e ih je teže prepoznati, ali je očigledna prezentacija pacijenata sa već dijagnosticiranom MS-om. Uzrok ovim simptomima je ektopično okidanje impulsa na parcijalno demijeliniziranim aksonima, koji se onda širi na druge aksone u neuronskom vlaknu manifestirajući paroksizme. Simptomi uključuju motorne, senzorne i autonomne ispade. Neki od motornih simptoma su diskinezije i miokimije. Od senzornih simptoma česte su disesteziije, Lhermitteov znak i trigeminalna neuralgija, a od autonomnih pojavljuju se atrijska fibrilacija, urinarna inkontinencija i ataksija (36).

1.6. Dijagnoza

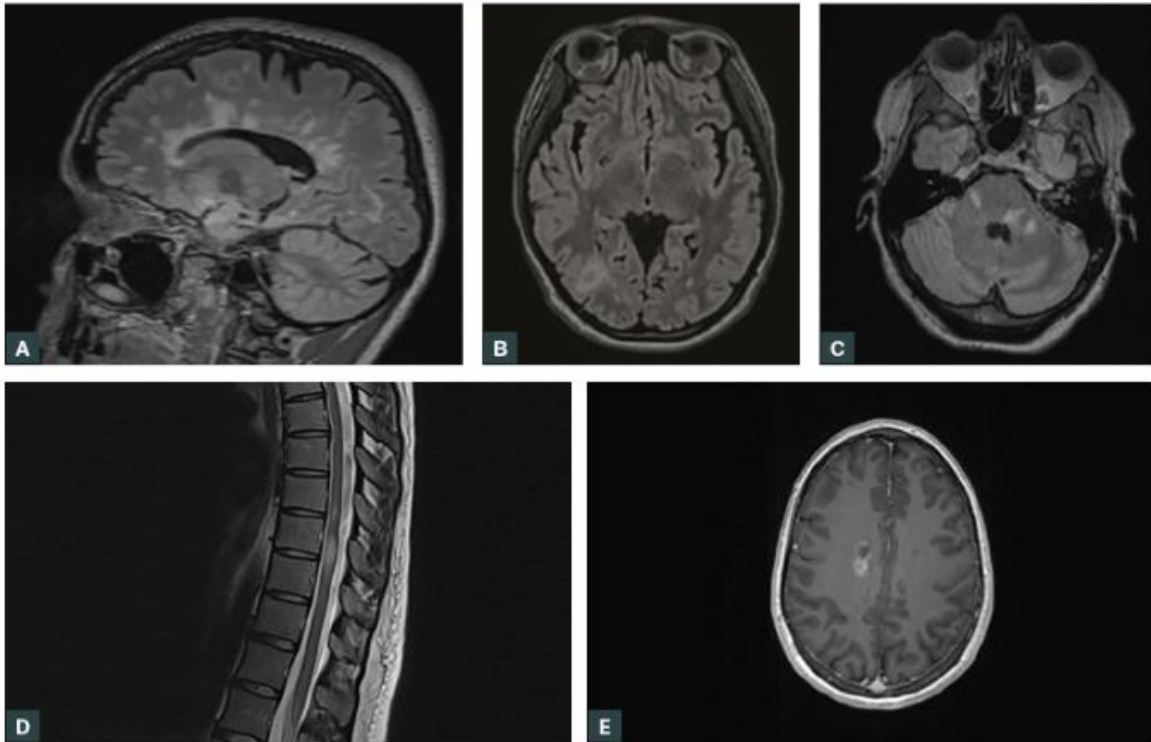
Kombinacija kliničkih, laboratorijskih i radoloških markera, koji se nalaze u najnovijim McDonald kriterijima iz 2017. godine, smatra se dokazom MS-e. Kriteriji uključuju testove kao što su MR, lumbalna punkcija sa analizom cerebrospinalnog likvora te vidne, slušne i somatosenzorne evocirane potencijale. Bitna stavka u dijagnozi je diseminacija bolesti u vremenu i prostoru. Diseminacija u prostoru obuhvaća klinički ili radiološki potvrđeno zahvaćanje multiplih regija SŽS-a, dok diseminacija u vremenu zahtjeva da multiple zahvaćene regije SŽS-a nastanu u različitom periodu vremena (37).

Magnetska rezonanca je slikovna tehnika izbora kojom se prikazuju najčešće lokalizacije lezija mozga i kralježnične moždine. MR mozga se zahtijeva za dijagnozu, dok je MR kralježnične moždine potrebna ako postoji neurološki ispad poveziv sa kralježničnom moždinom. Prikaz koji najbolje prikazuje demijelinizacijske lezije je u T2 vremenu uz FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sekvencu, čija je uloga atenuirati likvor i pojačati vidljivost lezija velikog mozga. Dok u T1 vremenu vidimo takozvane "crne rupe", lezije hipointenziteta signala koje upućuju na davno nastale lezije (28, 37). Lezije su ovalnog izgleda i oko 5 mm u promjeru. Karakteristični su tzv. Dawsonovi prsti ili periventrikularni demijelinizacijski plakovi smješteni paralelno sa tijelom lateralnih ventrikula, lezije korpusa kalozuma i asimptomatske lezije kralježnične moždine (38). Osim što omogućava postavljanje dijagnoze, MR može i isključiti patološke procese koji nalikuju na MS-u. Dodatkom kontrasta, gadolinija, mogu se pronaći akutne (kontrastom imbibirane) ili kronične (kontrastom neimbibirane) lezije SŽS-a što je korisno u dokazu diseminacije u vremenu (28, 39, 40).

Revidirani McDonald kriteriji iz 2017. godine uveli su novosti u dijagnosticiranju MS-e. Dijagnoza MS-e se sada može postaviti pri pojavi CIS, diseminacije u prostoru dokazane MR-om ili kliničkom slikom te prisustvom oligoklonalnih vrpca u likvoru. Kortikalne i jukstakortikalne lezije mogu se koristiti kao dokaz diseminacije u prostoru na MR-i. Kako simptomatske, tako se i asimptomatske lezije na MR-i smatraju lezijama koje diseminiraju u vremenu ili prostoru. Pri postavljanju dijagnoze utvrđuje se o kojem fenotipu bolesti se radi (RRMS, SPMS ili PPMS) u ovisnosti o prošlogodišnjoj povijesti bolesti te se godišnje ponovno procijenjuje fenotip (28, 37).

Za PPMS-e, kriteriji iz 2010. godine su ostali isti i uključuju progresiju bolesti u godinu dana uz dva od tri sljedeća kriterija: diseminacija lezija u prostoru u barem jednoj od tri regije velikog mozga (jukstakortikalno, infratentorijalno, periventrikularno), diseminacija u

prostoru kralježnične moždine i nalaz oligoklonalnih vrpce u likvoru. Novost za PPMS-u dodana 2017. godine je da se i simptomatske i asimptomatske lezije SŽS-a smatraju diseminacijom u vremenu i prostoru (37).



Slika 2. MR prikaz lezija SŽS-a u multiploj sklerozi, multipli pacijenti

- A. Periventrikularne lezije (FLAIR)
- B. Jukstakortikalne lezije u desnoj parijeto-okcipitalnoj regiji (FLAIR)
- C. Lezije moždanog debla i cerebeluma (FLAIR)
- D. Lezije torakalnog dijela kralježnične moždine (T2 sekvenca)
- E. Gadolinijem pojačana lezija (T1 sekvenca)

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

Dostupno i prilagođeno prema: Gossman W, Ehsan M, Xixis KL. Multiple sclerosis

[Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [ažurirano:

07.09.2022.; pristupljeno: 12.05.2023.] Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>

Analizom cerebrospinalnog likvora procjenjujemo prisustvo upalnog zbivanja u SŽS-u. Za upalno zbivanje zaslužni su B limfociti koji intratekalno sintetiziraju oligoklonalne vrpce imunoglobulina G (IgG). McDonaldovi kriteriji iz 2017. godine uvrstavaju oligoklonalne vrpce u likvoru i serumu u zlatni standard potvrde dijagnoze, no nisu same za sebe dovoljne za postavljanje dijagnoze (37, 41).

Evocirani potencijali testiraju odgovor neuronskog puta na odgovarajući stimulus, a brzina, amplituda i morfologija odgovora su parametri koji se prate u testu. Proces demijelinizacije dovodi do latencije, smanjenja amplitude ili čak potpune odsutnosti odgovora na stimulus te se to očituje patološkim nalazom testova vidnih, slušnih i somatosenzornih evociranih potencijala. To odgovara kliničkoj prezentaciji dvoslika, gubitka osjeta i tinitusa (42).

1.7. Proširena ljestvica statusa onesposobljenosti (EDSS)

Kvantifikacija onesposobljenosti i njene progresije u pacijenata uzrokovane MS-om najbolje je opisana proširenom ljestvicom statusa onesposobljenosti (EDSS-om). Koristi se kako bi se postavila dijagnoza, utvrdio oblik MS-e i monitorirala terapijska uspješnost. Procjenjuje funkciju organskih sustava: vizualni, piramidalni, cerebelarni, osjetilni, moždani sustav, kogniciju, sustave moždanog debla te sustav mjehura i crijeva (41, 43). Sustav bodovanja vrednuje se od 0 do 10, gdje je 0 potpuno normalan neurološki status, a 10 smrt uzrokovana MS-om. Minimalni pomak na ljestvici je 0.5. Bodovi na EDSS < 6 govore o minimaloj, umjerenoj, relativnoj onesposobljenosti i onesposobljenosti koja ograničava dnevne aktivnosti. Dok, bodovi na EDSS > 6 govore o teškim hendikepima tj. korištenje štapa, invalidskih kolica te pacijentima vezani za krevet ili smrtnom ishodu (44).

1.8. Barthelov indeks (BI)

Barthelov indeks je test funkcionalne nesposobnosti. Mjeri mogućnost samostalnosti pacijenta u dnevnim aktivnostima. Ocjenjuje aktivnosti (osobna njega, kontrola mjehura i sfinktera, hranjenje, pokretljivost u istom nivou, korištenje toaleta, kupanje, premještanje, oblačenje, hodanje stepenicama) na ljestvici od 0 do 100 te što je rezultat veći pacijent je manje samostalan u svojim dnevnim aktivnostima, točnije bolest je uzela više maha (45). Parametri kupanje i njega mogu imati dodijeljeno 0 ili 5 bodova, hranjenje, oblačenje, kontrola sfinktera i mjehura te korištenje stepenica i kupaonice imaju 0, 5 ili 15 bodova, dok premještanje i kretanje imaju 0, 5, 10 ili 15 bodova. Test se koristi kako bi se zabilježilo što pacijent dnevno radi, a ne mogućnost da bi potencijalno mogao obaviti određenu aktivnost. Pomoć tj. supervizija u aktivnostima može biti fizička i verbalna te obje čine pacijenta nesamostalnim. Za dokaz se uzima anamneza pacijenta ili heteroanamneza zadnjih 24h do 48h dnevnih funkcija pacijenta. Pomagala su dozvoljena u dokazu samostalnosti. Test je vrlo jednostavan i procjenjuje pacijentovu samostalnost prije terapije i za vrijeme terapije. Ukupan broj bodova je manje bitan od individualnih parametara jer oni indiciraju gdje su deficiti (46).

1.9. Kognitivne funkcije i disfunkcije

Kognitivne funkcije su složene mentalne aktivnosti koje se dijele na lokalizirane i nelokalizirane. Lokalizirane spoznajne funkcije se nalaze u točno određenim moždanim centrima dominantne hemisfere. Razlikujemo sposobnost govora, pisanja, čitanja, automatizirane pokrete i računanje. Nelokalizirane funkcije su distribuirane široko po hemisferama i uključuju pamćenje, pažnju, koncentraciju te egzekutivne funkcije (28).

Progres kognitivnih disfunkcija može nastati postupno kroz vrijeme ili naglo, u relapsima. Sveukupna učestalost i ozbiljnost kognitivnih disfunkcija ima tendenciju povećavanja s vremenom i prominentnije su u progresivnim tipovima (47). U pacijenata s multiplom sklerozom, neovisno o stadiju i tipu bolesti, najčešće su zahvaćeni deficiti pažnje, brzine procesuiranja, radne memorije te verbalne i egzekutivne funkcije (48). Isti se danas smatraju temeljnim simptomima multiple skleroze te zahvaćaju oko 34-65% odraslih i 30% maloljetnih pacijenata (49). Mogu biti potpuno izolirani od ostalih neuroloških ispada i povezuju se sa povećanim rizikom od buduće kognitivne disfunkcije. Budući da kognitivno izmijenjeni pacijenti imaju izrazito smanjenu kvalitetu života, bitno ih je na vrijeme otkriti i liječiti (49-51).

Neuroanatomska podloga kognitivnih ispada nije jasno identificirana, ali mnogi pokušaji slikovnim metodama, primarno MR-om, pripisuju određena oštećenja SŽS-a promjenama u kognitivnom funkcioniranju. Istaknute lezije se nalaze na specifičnim mjestima na bijeloj i sivoj tvari, a mnoga su i mikrostrukturalna oštećenja bijele tvari, atrofija duboke i kortikalne sive tvari te su uočeni abnormalni uzorci cerebralne aktivnosti. Također, proteklih godina u istraživanjima je korištena MR ultra visokog polja (ultra-high-field MR), dodatno uz metaboličke agense kako bi se jasnije prikazala korelacija aktivacije mikroglija/makrofag u dubokoj i kortikalnoj sivoj tvari sa reduciranom kognitivnom funkcijom (49).

Baird JF i suradnici u svome istraživanju iz 2019. godine navode godine starosti pacijenata sa MS-om kao parametar koji korelira sa lošijim kognitivnim disfunkcijama (52). 129 pacijenata u studiji su podijelili u tri dobne grupe, stariji, srednjovječni i mladi pacijenti, te zaključili kako stariji imaju puno sporiju brzinu procesuiranja informacija od srednjovječnih i mlađih pacijenata. Također, vizuospacijalno učenje i upamćivanje su funkcije više pogoršane u starijih nego u srednjovječnih i mlađih pacijenata. Pronađene su i razlike u vremenu pojavljivanja određenih kognitivnih disfunkcija. Tako brzina procesuiranja te verbalizacija i pamćenje češće budu zahvaćeni u kasnijoj odrasloj dobi, dok vizuospacijalno učenje i upamćivanje budu zahvaćeni jednako često i u ranoj i kasnoj odrasloj dobi (52).

1.10. Neuropsihologijska obrada

Pri samoj dijagnozi MS, osim senzo-motornih neuroloških ispada, testiraju se i kognitivne sposobnosti. Postoji niz testova kojima neuropsiholog procjenjuje kognitivni status (53). Neki od njih su MoCA (*The Montreal Cognitive Assessment*) test, *Prosa test*, *Digit span test*, *Digit reverse span test*, *Corsi block-tapping test*, *Corsi reverse span test*, ROCF (*Rey-Osterrieth complex figure*), test fonemske i semantičke verbalne fluentnosti, TMT-A i TMT-B (*The Trail Making Test A and B*), SDMT (*The Symbol Digits Modality Test*), ATT MATT (*Attention Matrices*), *Five Point test*. Ranom evaluacijom kognitivnog statusa pacijenata oboljelih od MS, čak prije jasno vidljivih kognitivnih ispada, cilja se identificirati suptilne neurološke promjene koje bi ukazivale na budući pad u kognitivnoj funkciji. Zato se urgira na upotrebu testova za umjerene kognitivne promjene kako bi se bolje implementirala ideja rane potvrde kognitivne disfunkcije (54).

MoCA test je jedan od najčešće korištenih brzih neuropsihologijskih testova za ispitivanje kognitivnog statusa. Sastoji se od više kognitivnih domena. Kratkotrajna memorija i vizuospacijalna percepcija ispitane su crtanjem sata i kopiranjem crteža kocke. Razina egzekutivnih funkcija ispitana je adaptacijom TMT B testa, fonemskom fluentnosti i apstraktnim mišljenjem. Pažnja, koncentracija i radna memorija procjenjuje se serijskim oduzimanjem brojeva, čitanjem brojeva unaprijed i unazad. Imenovanjem manje poznatih životinja i ponavljanjem složenih oblika rečenica ispituje se jezik. Orjentacija u vremenu i prostoru dokazuje se imenovanjem današnjeg dana, mjeseca, godine te grada u kojem se ispitanik trenutno nalazi (55, 56).

Prosa test služi kao mjerilo verbalnog pamćenja. Procjenjuje mogućnost prisjećanja logički organizirane verbalne informacije. Verbalna informacija je kratka priča koju čita ispitivač te odmah nakon čitanja ispitanik treba ponoviti čega se sjeća. Nakon ponavljanja ispitivač ponovno čita priču te ju ispitanik ponavlja tek za deset minuta, unutar kojih radi druge zadatke koji ne interferiraju sa mnestičkom domenom. Specifični broj bodova je dodijeljen svakom točno prepričanom glavnom elementu te je sveukupni rezultat zbroj riječi prvog prepričavanja i prepričavanja nakon 10 minuta (57).

Digit span test i *Digit span reverse test* su dva testa korištena za ispitivanje radne memorije to jest kratkoročnog pamćenja i pažnje. U prvom testu ispitivač čita slijed brojeva, koji nije ni u kakvom logičkom redu, koji se postupno mijenja i povećava za jednu brojku te isti redoslijed ispitanik treba ponoviti. U drugom testu, ispitivač čita na isti način nove brojeve, ali ih ispitanik treba ponoviti unazad. Test završava kada ispitanik više nije u

možnosti ponoviti brojeve u nizu. Glavni kognitivni parametri koji su ispitivani su kratkotrajna verbalna memorija logički neorganizirane informacije (57, 58).

Corsi block-tapping test i *Corsi reverse span test* omogućavaju ispitivanje vizuospacijalne percepcije i kratkotrajnog pamćenja. Ispitaniku je predstavljeno devet kocaka na ploči, poslaganih nasumično. Ispitivač dodiruje kocke određenim redoslijedom koji ispitanik mora ponoviti. Redoslijed ispitanik prvo ponavlja unaprijed te nakon toga slijedi drugi test ili *Corsi reverse span test* gdje se redoslijed ponavlja unazad. Najdulji mogući slijed koji pacijent može ponoviti je rezultat (59, 60).

Rey-Ostriaeth test (ROCF - *Rey-Ostriaeth complex figure*) koristi se za procjenu vizuospacijalne percepcije i kratkotrajne memorije, pažnje, koncentracije, planiranja, egzekutivne funkcije u vidu fine motorike i prostorne orijentacije. Ispitaniku je predstavljen kompleksan geometrijski crtež koji treba precrtati u prvom dijelu testa te nakon 15 minuta crta ga iz sjećanja. Svaki element sa crteža koji je ispitanik uspio točno reproducirati se bojuje na specifičan način (61, 62).

Test fonemske i semantičke verbalne fluentnosti procjenjuje pažnju, planiranje, dugoročno pamćenje, mentalnu fleksibilnost, brzinu obrade podataka i egzekutivne funkcije. Za procjenu fonemske fluentnosti glavni zadatak je evokacija riječi koje dijele fonološki kriterij. Ispitanici su zatraženi da u određenom vremenskom roku izgovore što više riječi koje počinju zadanim slovom (63). U procjeni semantičke verbalne fluentnosti od ispitanika se očekuje nabrojati riječi koje pripadaju u predodređenu kategoriju, na primjer životinje. U određenom periodu ispitanik se treba sjetiti što više životinja kako bi ostvario što bolji rezultat (62, 63).

TMT-A je test koji se sastoji od niza brojeva počevši od 1 do 49. Zadatak koji ispitanik mora obaviti sastoji se od spajanja brojeva od manjeg prema većem neisprekidanom linijom. TMT-B je drugi test koji sadrži niz brojeva i slova koje također spaja neisprekidanom linijom po obrascu 1a, 2b, 3c i tako dalje. Rezultat je razlika testa B i testa A. Kognitivne funkcije koje se ispituju su pažnja, vizuospacijalna percepcija, psihomotorna brzina, mentalna fleksibilnost i planiranje (64).

SDMT je najosjetljiviji test za mjerenje kognitivne disfunkcije u pacijenata sa MS (65). Razlog velike osjetljivosti je taj da mjeri više funkcija koje su pogođene MS kao što su: brzina procesuiranja informacija, pamćenje i pažnja. Test se sastoji od lista papira na kojemu ispitanik treba zamijeniti brojeve poredane nasumično po papiru za apstraktne simbole uz legendu na vrhu papira (66). Iako je dobar prediktor budućih kognitivnih i kliničkih ispada, ne govori nam o točnom uzroku ispada. Preporuča se u početnoj procjeni kognitivnog statusa (65, 67).

ATT MATT (*Attention Matrices*) su vrsta testa koja mjeri selektivnu pažnju i mogućnost zadržavanja pažnje. Sastoje se od matrica ispunjenih brojevima, a ispitanik je dužan pronaći ciljani broj u uzorku. Ciljani broj počinje sa jednom znamenkom te se povećava sve do tri znamenke (68).

Five Point Test ispituje egzekutivne funkcije, planiranje, pamćenje i psihomotornu brzinu. Od ispitanika se zahtjeva da producira crteže različitih oblika spajajući pet točkica čija konfiguracija je uvijek u identičnom i simetričnom obliku, poput kockice za igru. Producirani crteži se trebaju razlikovati jedan od drugog (69).

Glavni cilj kognitivnih testova u MS je promptno terapijski intervenirati kako bi se uspjelo prevenirati i spriječiti pogoršanje kognitivnih promjena. Učinkovitost simptomatske terapije i lijekova koji modificiraju tijek bolesti je umjerena, a najveći uspjeh ima kognitivni trening (50).

1.11. Terapija

U terapijskom pristupu multiploj sklerozi razlikujemo simptomatsko liječenje, liječenje akutne faze i imunomodulacijsko liječenje. U raspravi su i mnogi suplementi te dijetni režimi, no bez jasnih potvrda o efikasnosti (70). Najpoželjnije postignuće u liječenju je takozvani NEDA (engl. „No Evidence Of Disease Activity“) koncept. Kako bi se NEDA koncept postigao, pacijente treba rano dijagnosticirati i rano primjeniti terapiju. Tim putem izostaju relapsi, nove ili aktivne lezije i znakovi atrofije mozga na MR-i te nema napretka u onesposobljenosti (71). Standardna europska klinička praksa ima limitiran izbor terapijskog pristupa zbog limitiranih novčanih fondova. Samo oko 20% pacijenata sa MS-om u Europi ima pristup najnovijoj imunomodulacijskoj terapiji (72).

1.11.1. Imunomodulacijska terapija

Imunomodulacijska terapija su lijekovi koji mijenjaju tijekom upalnog procesa tj. selektivno narušavaju određene dijelove imunološkog sustava. Preporuka ih je uvesti pri postavljanju dijagnoze i to zasebno, a ne u kombiniranoj terapiji. Primarno su indicirani u RRMS-i jer se antinflatorna aktivnost lijeka očituje u relapsu. Oni smanjuju učestalost relapsa, reduciraju nakupljanje lezija na MR-i te stabiliziraju i odgađaju nastanak oštećenja SŽS-a. Jedini imunomodulator indiciran u PPMS je okrelizumab (73).

Lijek izbora se odabire na kombinaciji faktora svakog individualnog pacijenta. Faktori uključuju godine, komorbiditete, potencijalnu trudnoću, broj lezija i preferencija pacijenta zbog eventualnih nuspojava (70). Imunomodulacijski terapijski pristup se može podijeliti na prvu (engl. "platform therapy"), drugu i treću (engl. "high – efficacy therapy") liniju primjene (72), dok se u kliničkoj praksi, podjela vrši na eskalacijski i induksijski tip. Eskalacijski tip terapije zahtjeva rano uvođenje prve linije imunomodulacijske terapije te pri neučinkovitosti ili nedovoljno dobroj učinkovitosti prve linije uvodi se druga linija. Induksijski tip, s druge strane, započinje sa imunosupresivnom terapijom nakon koje slijedi terapija održavanja imunomodulacijskim lijekovima. SPMS se liječi imunomodulacijskom terapijom u slučaju postojanja aktivnosti bolesti. Aktivnost može biti dokazana MR-om ili klinički. U tom slučaju nastavlja se sa dotadašnjom terapijom (interferoni beta, teriflunomid, fingolimod, alemtuzumab, dimetil fumarat, natalizumab) ili mitoksantronom (71, 72).

"Platform therapy" ili prva linija se odnosi na terapiju koja se daje kontinuirano kroz duže vrijeme i oni su glatiramer acetat (GA), interferoni beta-1a i beta-1b (IFN β), teriflunomid (TFN), i dimetilfumarat (DMF). Navedeni lijekovi se smatraju sigurnima, zbog čega se i primjenjuju dugoročno, a utjecaj na aktivnost bolesti je umjeren. Nekoliko randomiziranih kontrolnih studija, koje su uključile GA, IFN β , TFM i DMF u terapiju pacijentima sa RRMS-om, potvrđuju kako "platform therapy" reducira učestalost relapsa, aktivnost bolesti na MR-i i čak redukciju progresa onesposobljenosti (74). Nadalje, na temelju stvarnih podataka pacijenti sa RRMS-om na terapiji sa IFN β i GA imali su smanjeni rizik od napretka RRMS-e u SPMS-u u usporedbi sa neliječenim pacijentima (72). Kako bi se uopće uvela prva linija liječenja u pacijenata sa RRMS-om trebaju biti ispunjeni određeni uvjeti. Uvjeti su RRMS-a potvrđena McDonald kriterijima iz 2017. godine, EDSS \leq 6.5 te nepostojanje trudnoće, iako, ako je indicirano, mogu se koristiti IFN β i GA jer su dozvoljeni za vrijeme trudnoće (72).

IFN β , primjenjivi supkutano ili intramuskularno, povećavaju proizvodnju protuupalnih citokina (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF β) i smanjuju proizvodnju proupalnih citokina (IL-17, IFN γ , TNF α) što pomaže u stabilizaciji demijelinizacijske upale u SŽS. Također, reducira aktivaciju, adheziju i penetraciju T limfocita u SŽS-u. U B limfocitima i drugim antigen prezentirajućim stanicama IFN β ometaju antigensku prezentaciju. IFN β se smatraju sigurnim i učinkovitim terapijskim pristupom te su u primjeni preko dvadeset godina. Nuspojave su vezane najviše za crvenilo, otok i bol na mjestu primjene te su primjećeni simptomi nalik gripi (71, 75).

Glatiramer acetat je sintetski polimer glutaminske kiseline, lizina, alanina i tirozina nalik mijelinskom bazičnom proteinu primjeniv supkutano. Svojim vezanjem na MHC II (glavni kompleks tkivne podudarnosti II) onemogućava prezentaciju mijelinskih antigena T limfocitima, interferira sa diferencijacijom T limfocita tj. stimulira Th2 pomoćne limfocite umjesto Th1 te potencira stvaranje Treg (T regulacijskih) limfocita koji imaju imunosupresivni učinak. Kao i IFN β , siguran je i učinkovit u terapiji, čak se smatra da umjereno poboljšava kognitivnu difunkciju. Nuspojave su kožne reakcije na mjestu primjene. (71, 76).

Teriflunomid je novi oralni imunomodulacijski lijek koji selektivno i ireverzibilno inhibira dihidroorotat dehidrogenazu, tj. enzim za de novo sintezu pirimidina. Posljedično smanjuje proliferaciju T i B limfocita koji sudjeluju u upalnom procesu u SŽS-u. Prije primjene teriflunomida potrebno je provjeriti krvnu sliku, jetrene enzime, napraviti tuberkulinski test i test na trudnoću te izmjeriti tlak. Do sada objavljena istraživanja ukazuju na sigurnost i učinkovitost lijeka. Nuspojave su najčešće proljev, mučnina i povećane transaminaze, dok su neutropenija i leukopenija rjeđe (71, 77).

Dimetilfumarat, još jedan oralni imunomodulacijski lijek koji sprječava izlučivanje proupalnih citokina, a njegov aktivni metabolit (monometilfumarat) ima antioksidativno djelovanje aktivacijom Nrf2 proteina. Slično teriflunomidu, prije primjene dimetilfumarata potrebno je napraviti krvnu sliku, jetrene enzime i ukupni bilirubin. Podaci vezani za uspješnost terapije neminovno postoje, ali studije za jasnije dokaze o učinkovitosti su još uvijek u tijeku. Crvenilo i gastrointestinalne smetnje su glavne nuspojave terapije koje se povlače same, dok limfopenija dulja od 6 mjeseci zahtjeva prekid terapije (71).

Najčešći lijekovi koji se koriste u drugoj i trećoj liniji su mitoksantron, fingolimod, natalizumab i okrelizumab tzv. visoko učinkoviti lijekovi (engl. high - efficacy therapy) (71).

Preporuke za indiciranje tzv. visoko učinkovitih lijekova u pacijenata sa MS-om je RRMS potvrđena McDonald kriterijima iz 2017. godine, jedan od kriterija: a. ≥ 9 T2 ili FLAIR lezija na inicijalnoj MR-i mozga i kralježnične moždine b. ≥ 3 T1 lezija sa pojačanjem poslije davanja kontrasta na inicijalnoj MR-i mozga i kralježnične moždine c. EDSS ≥ 3 nakon terapije inicijalnog relapsa (72).

Mitoksantron je citotoksik koji dovodi do interkalacije DNA i inhibira aktivnost topoizomeraze II. Tako smanjuje broj B limfocita i T pomagačkih limfocita. Prvi je odobreni imunomodulacijski lijek za SPMS-u. Nuspojave navedene u nekoliko istraživanja uključuju sistoličku disfunkciju i pojavu malignih bolesti. Najčešće su akutna leukemija, kolorektalni karcinom i karcinom dojke, ali dodatnim studijama je potrebno potvrditi ukupnu incidenciju (71).

Alemtuzumab je intravensko monoklonalno anti - CD52 protutijelo. Vežanjem CD52 antigena na T i B limfocitima inhibira njihovo proupalno djelovanje na SŽS. Indiciran je u RRMS-i i nuspojave su mu vezane uz sekundarne autoimune reakcije kao idiopatska trombocitopenična purpura i autoimune bolesti štitnjače (78).

Natalizumab je prvo intravensko monoklonsko protutijelo u terapiji MS-e te veže VLA-4 integrin na T i B limfocitima te tako inhibira migraciju upalnih stanica u SŽS. Najteža nuspojava pri dugotrajnoj primjeni lijeka je progresivna multifokalna encefalopatija, ali benefit lijeka je puno veći od rizika razvitka encefalopatije (79).

Okrelizumab je humano intravensko anti – CD20 monoklonalno protutijelo koje veže CD20 antigen na B limfocitima i tako onemogućava njihovo proupalno djelovanje. Prvi je lijek prihvaćen za liječenje RRMS i PPMS. Nuspojave zabilježene uključuju osip, crvenilo i grlobolju, ali se svakom sljedećom administracijom lijeka smanjuju (73).

Fingolimod je modulator sfingozin-1-fosfat (S1P) receptora. Receptori se nalaze na površini limfocita te modulacijom dovodi do njihove sekvestracije te se tako izbjegava recirkulacija limfocita iz limfnog tkiva u SŽS-u. Nuspojave uključuju respiratorne infekcije i herpes-zoster infekcije (71, 80).

1.11.2. Simptomatska terapija

Pristup olakšavanju simptoma multiple skleroze je multidisciplinarni te uključuje farmakološki i nefarmakološki pristup. Kognitivnim promjenama se pristupa kognitivnim treningom i rivastigminom. Spasticitet se otklanja miorelaksansima i benzodiazepinima uz fizioterapiju, koja se također koristi kod tremora. Bol, kao jedan od najintenzivnijih simptoma, ublažava se kortikosteroidima i antikonvulzivima. Seksualne disfunkcije kao erektilna disfunkcija ili vaginalna suhoća tretiraju se sa inhibitorima fosfodiesteraze 5 i lubrikantima. Urinarna inkontinencija kontrolira se antimuskarinicima ili botulinum toksinom, dok se opstipacija zbrinjava laksativima i dijetom obogaćenom vlaknima. Također, simptomi depresije i anksioznosti se liječe selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i psihoterapijom (81).

1.11.3. Terapija akutne faze

Cilj liječenja relapsa, akutne faze, je smanjiti intenzitet i trajanje neurološkog ispada. Tako se reducira dugoročna neurološka disfunkcija. Kao potentni protupalni lijek koriste se kortikosteroidi, u pulsnoj dozi, koji vezanjem na membranske i DNA receptore upalnih stanica izazivaju apoptozu u istima. Uobičajeno se koristi intravenski metilprednizolon u dozama od 0.5 g do 1 g dnevno sa maksimalnom dozom od 2.5 g kroz tri do pet dana. Budući da su za patofiziologiju MS-e uvelike odgovorni B limfociti i njihova protutijela, plazmafereza (PE) i intravenski imunoglobulini (IVIG) su logična druga opcija u terapiji akutne faze. Određene studije navode da su se relapsi poboljšali u 71% pacijenata sa PE i 68% pacijenata za IVIG. Dodatne studije za potvrdu učinkovitosti su u radu (82, 83).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja:

Primarni cilj ovog retrospektivnog opisnog istraživanja je prikazati kognitivne promjene u novodijagnosticiranih pacijenta sa multiplom sklerozom.

Sekundarni ciljevi uključuju opisati najlošije riješene testove neuropsihologijskog testiranja, objasniti kako isti funkcioniraju te što ispituju.

2.2. Hipoteze:

1. Incidencija MS-e je najdominantnija u žena mlađe životne dobi.
2. Psihomotorna brzina, brzina obrade informacija i kratkoročno pamćenje su najviše oštećene kognitivne sposobnosti u novodijagnosticiranih pacijenata sa MS-om.
3. Ostvareni rezultati testova fonemske i semantičke verbalne fluentnosti su najmanje promijenjeni u oboljelih od MS-e.
4. Pacijenti oboljeli od MS najlošije rezultate imaju na: *Digit span* testu, *Digit reverse span* testu, *Prosa* testu, *Corsi block-tapping* testu i *Corsi reverse span* testu.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Organizacija istraživanja i ispitanici

Istraživanje je provedeno u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split (KBC) u periodu od 1. siječnja 2022. do 31. prosinca 2022. godine. U ovo opisno retrospektivno istraživanje uključeno je 20 novodijagnosticiranih pacijenata kojima je dijagnosticirana MS-a na Klinici za neurologiju KBC Split. Kriteriji uvrštavanja su: dosada neliječene osobe obrađene u dnevnoj bolnici, lumbalno punktirane i konačno dijagnosticirane sa MS-om. Kriterij koji isključuje osobe iz istraživanja su do sada već liječeni pacijenti sa MS-om. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu. Klasa: 500-03/23-01/110, Ur.broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02, 24. svibnja 2023. godine.

3.2. Metode

Podaci su dobiveni baterijom neuropsihologijskih testova koji su: MoCA test, *Prosa test*, *Digit span test*, *Corsi block-tapping test*, *Corsi span reverse test*, ROCF (*Rey–Osterrieth complex figure*), test fonemske i semantičke verbalne fluentnosti, TMT-A i TMT-B (*The Trail Making Test A and B*), SDMT (*The Symbol Digits Modality Test*), ATT MATT (*Attention Matrices*), *Five Point test*. Rezultati testova su retrogradno dobiveni iz arhive Klinike za neurologiju KBC-a Split. Parametri uzeti u obzir u istraživanju su: rezultati neuropsihologijskih testova, dob, spol, broj godina obrazovanja i Barthelov indeks. Uspoređivani su rezultati neuropsihologijskih testova 20 pacijenata sa europskim referentnim vrijednostima.

3.3. Statistička obrada podataka

Korišteni podaci su unešeni u program Microsoft Word te obrađeni u programu SPSS (Statistical Package for the Social Science) za računalno sučelje Windows 10. Metodama deskriptivne statistike su dobiveni rezultati u kojima većina varijabli ne prati normalnu distribuciju, zato su kontinuirane numeričke varijable prezentirane kao medijan i interkvartilni raspon (IQR). Nominalne varijable su izražene u obliku postotaka i apsolutnih brojeva. Za opis normalnosti raspodjele rezultata koristili smo Shapiro-Wilk test. Razinu statističke značajnosti postavili smo na $P > 0.005$. Za grafički prikaz određenih varijabli korišten je Microsoft Excell, dok je za tablični prikaz korišten Microsoft Word.

4. REZULTATI

Istraživanje uključuje 20 ispitanika koji su od 1.1.2022. do 31.12.2022. dijagnosticirani sa MS-om na Klinici za neurologiju u KBC-u Split. Kako je prikazano u Tablici 1., od 20 ispitanika 17 (75%) su žene, dok su troje (15%) muškarci. Srednja vrijednost dobi svih ispitanika je bila 44,05 godina, od čega je najmlađi ispitanik imao 26 godina, a najstariji 59 godina. U uzorku smo, također, izračunali da je od 20 ispitanika 25% njih mlađe od 36,5 godina, a 75% mlađe od 52 godine.

Tablica 1. Demografski podaci ispitanika.

Parametar	Ispitanici (N=20)
Spol	
Žene	17 (85%)
Muškarci	3 (15%)
Dob	44,05±6,69
Godine školovanja	13,8±2,42

Podaci za dob i godine školovanja su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao brojevi (postotci).

Europske referentne vrijednosti, tj. ako postoje njihovi ekvivalenti, su standardi koji se koriste za procjenu riješenosti neuropsiholoških testova. Referentne vrijednosti su izražene u ovisnosti o dobi i godinama školovanja. U obzir smo uzeli aritmetičku sredinu godina školovanja i godina starosti naših ispitanika te njihove rezultate testova usporedili sa odgovarajućim referentnim vrijednostima. Brojevima od nula do četiri označavaju se ekvivalenti radi lakšeg očitavanja rezultata i usporedbe. Nula označava najgori rezultat, dok je četiri najbolji rezultat.

Kognitivne testove korištene u istraživanju te njihove rezultate prikazuju Tablica 2. i Tablica 3. Testovi na kojima su ispitanici ostvarili značajno lošije rezultate u odnosu na europske referentne vrijednosti bili su TMT A ($P=0,054$) i TMT B test ($P<0.001$), SDMT ($P=0,897$), *Attention Matrices* ($P<0.001$) i *Five Point Test* (UD - Jedinostveni (točni) crteži $P=0,576$; SI - Indeks strategije $P=0,031$) te su rezultati istih prikazani u Tablici 3. Na ostalim testovima (MoCA test, *Prosa test*, *Digit span test*, *Digit reverse span test*, *Corsi block-tapping test*, *Corsi reverse span test*, ROCF, test fonemske i semantičke verbalne fluentnosti) nisu prikazali značajne rezultate u odnosu na europske referentne vrijednosti te su njihovi rezultati prikazani u Tablici 2.

Tablica 2. Rezultati kognitivnih testova koji zadovoljavaju normu.

Kognitivni test	Medijan (IQR)	Europske referentne vrijednosti (ekvivalenti)	P*
MoCA	28 (27-29)	≥ 26	0,052
<i>Prosa test</i> ukupno	31,5 (26-35)	28,65 (≥15,76)	0,190
<i>Digit span</i>	6 (6-7)	5,68 (3)	0,009
Unazad	5 (4-5)	4,64 (4)	0,008
<i>Corsi span</i>	5 (5-6)	4,67 (2)	0,011
Unazad	4,5 (4-6)	4,07 (3)	0,014
ROCF precrtavanje crteža	35,5 (33,5-36)	34,5 (4)	<0.001
ROCF '15 ^a	11,25 (8,5-22,25)	10,5 (0)	0,134
FONEMSKA VERBALNA FLUENTNOST			
K ^b	14 (12-16)	7 (0)	0,080
S ^c	13 (8-16)	6 (0)	0,313
P ^d	11,5 (10-16,5)	4,5 (0)	0,168
Ukupno	36 (31-46,5)	31 (0)	0,555
SEMANTIČKA VERBALNA FLUENTNOST			
	15,5 (14-23,5)	8,5 (0)	0,046

Podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (IQR).

*Shapiro–Wilk test

^a Napamet crtanje nakon 15 minuta

^bRiječi na slovo K

^cRiječi na slovo S

^dRiječi na slovo P

Tablica 3. Rezultati kognitivnih testova koji ne zadovoljavaju normu.

Kognitivni test	Medijan (IQR)	Europske referentne vrijednosti (ekvivalenti)	P*
TMT A	24 (18,5-32)	24 (4)	0,054
TMT B	53,5 (42-80)	49,5 (4)	<0.001
B-A ^e	31 (23-52)	27 (4)	<0.001
SDMT	42,5 (31-50,5)	52	0,897
<i>Attention Matrices</i>	57 (54-58)	48,75 (3)	<0.001
<i>Five Point</i>			
UD ^f	28,5 (21,5-37,5)	27,25 (1)	0,576
SI ^g	10,5 (3,5-18,5)	10,5 (4)	0,031

Podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (IQR).

*Shapiro–Wilk test

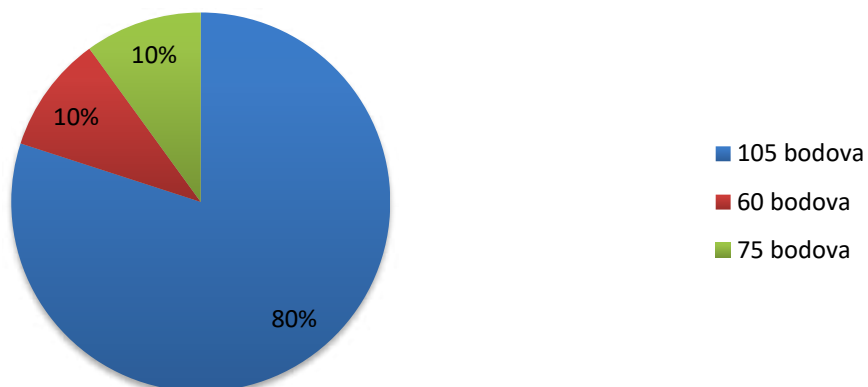
^eRazlika testova TMT A i TMT B

^fJedinstveni (točni) crteži

^gIndeks strategije

Barthelov indeks (BI) je u 80% ispitanika (N=18) bio uredan, dok je u 20% (N=2) nešto niži. Slika 3. prikazuje udio ispitanika sa maksimalnim brojem bodova na testu (105 bodova) i udio ispitanika sa nešto lošije ostvarenim rezultatima (60 i 75 bodova).

Barthelov indeks



Slika 3. Rezultati Barthelovog indeksa

5. RASPRAVA

Multipla skleroza kao neurodegenerativna bolest, osim ograničenja na fizičkoj razini donosi i ona kognitivna. Iako nije nužno prvi nalaz bolesti, kognitivni deficit je zamjetan pri postavljanju dijagnoze. U zadnje vrijeme se pridaje velika pažnja predikcijskim čimbenicima za nastanak kognitivnih deficita te je sigurniji put za sve veći potencijal preveniranja brzog napretka u teške kognitivne deficite (50). U ovom istraživanju prikazali smo kognitivni status pri postavljanju dijagnoze MS-e u 20 ispitanika iz Klinike za neurologiju KBC-a Split u 2022. godini. Dodatno, prezentirali smo najčešće deficite u kogniciji preko baterije neuropsihologijskih testova te time dokazali koji od testova najbolje prikazuju najčešće ispade u kognitivnim funkcijama.

Ispitivani uzorak se u našem istraživanju sastojao od 75% žena, što potvrđuje svjetsku spolnu distribuciju MS-e. Voskuhl i suradnici u svom istraživanju provedenom na 134 ispitanika, od čega su 52 bile žene i 37 muškaraca sa odgovarajućim brojem u kontrolnim skupinama, navode kako su žene podložnije MS-i od muškaraca u omjeru 3:1 te da je prevalencija MS-e u žena veća (84). No, u našem uzorku, srednja vrijednost godina iznosi 44,05 što se smatra starijom dobi za novodijagnosticirane pacijente od većine istraživanja (1, 2).

Najznačajnije odstupanje od norme neuropsihologijskih testova u našem istraživanju pokazali su testovi TMT A i B test, SDMT, *Attention Matrices* i *Five Point Test*. Rezultati našeg istraživanja skupno govore u prilog pogoršanoj psihomotoričkoj brzini, brzini obrade informacija, egzekutivnim funkcijama i kratkoročnom pamćenju. Iste većina svjetskih istraživanja, smatra najčešće pogođenim kognitivnim funkcijama u MS-i (85, 86).

Opisujući kognitivni profil ispitanika svoga istraživanja, Achiron i suradnici, navode usporenu brzinu obrade informacija i oštećenje egzekutivne funkcije kao najznačajnije oštećene kognitivne parametre u MS-i. Kognitivni profil su ispitali kompjuteriziranom baterijom neuropsihologijskih testova naziva *MindStreams GAB* (85). Također sukladno našim rezultatima, Hsu WY i suradnici, provodeći evaluaciju kognitivnog statusa uz pomoć SDMT-a na uzorku od 53 ispitanika su potvrdili da je brzina obrade podataka usporena. Osim SDMT-a, koristili su i kompjuteriziranu bateriju testova *Adaptive Cognitive Evaluation* koja sadrži testove koje ispituju sve što nekompjuterizirana baterija te isto potvrđuje usporenu brzinu obrade podataka (86).

Nadalje, dva provedena istraživanja opisana u radu Huijbregts SC i suradnika, drugo dvije godine praćenja ispitanika iza prvog, prikazuje kognitivne deficite preko *The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB-N). Između ostalih, BRB-N se sastoji i od SDMT u kojem navode rezultate izvan norme za vizuospacijalnu percepciju i brzina

obrade informacija (SDMT). Također su došli do zaključka da se tokom vremena, to jest progresije bolesti, rezultati pogoršavaju (87).

Preko pet stotina ispitanika sa MS-om, u istraživanju Adler G i suradnika, podvrgnut je testu naziva MAT (*The memory and attention test*), kompjutoriziranoj bateriji neuropsiholoških testova. Rezultati su pokazali značajno oštećenje kratkoročnog pamćenja, u odnosu na kontrolnu grupu, što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja. Također su pokazali kako negativno korelira sa EDSS-om (88).

Defer GL i suradnici ispitivali su kratkoročno pamćenje s pomoću engl. California Verbal Learning testom (CVLT). Slobodnim prisjećanjem pročitanih riječi te ponavljanjem istih kroz određeni period vremena primjećen je deficit u kratkoročnom pamćenju u 69% ispitanika. Deficit je najviše bio povezan sa promjenama u prisjećanjem informacija, što je također u skladu s rezultatima našeg istraživanja (89).

Testovi fonemske i semantičke verbalne fluentnosti ispitivani na našem uzorku prikazali su rezultate koji zadovoljavaju normu. Rezultati našeg istraživanja u skladu s rezultatima istraživanja Glanz BI i suradnika. Devedest ispitanika u njihovom istraživanju sa CIS-om ili MS-o testirani su sa engl. *The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)*, u razmaku jedan do dva tjedna na početku studije te jednom godišnje pet slijedećih godina (90). Verbalna fluentnost je ostala neizmjenjena tokom trajanja studije što je podudarno našim rezultatima (90).

Testovi *Digit span*, *Digit reverse span*, *Corsi block-tapping* i *Corsi reverse span* su riješeni u okvirima normi u našem istraživanju. Dakle, vizuospacijalna percepcija je očuvana što je u skladu s rezultatima istraživanja Andrade VM i suradnika (91). *Prosa* test je pokazao normalnu funkciju verbalnog pamćenja na našim ispitanicima što nije u skladu sa rezultatima studije Kouvatsou Z i suradnika te smo takvo neslaganje pripisali ranom stadiju bolesti naših ispitanika (92).

Usporedbom europskih referentnih vrijednosti i dobivenih rezultata naših ispitanika, statistički značajne razlike nema u većini testova. Ipak, isti govore u prilog tek dijagnosticiranoj MS-i koja još potencijalno nije uspjela razviti sve jasne kognitivne promjene. Najveći odmak od norme koji smo uočili iz rezultata je u TMT A i B testu, SDMT-u, *Attention Matrices* i *Five Point* testu te to objašnjava postojanje određenih kognitivnih promjena i u ranim fazama. Istraživanje, također, ima svoja ograničenja koja je potrebno spomenuti. U našem je istraživanju sudjelovalo dvadeset ispitanika što nije dovoljno za procjenu stanja kognitivnih promjena u cijeloj populaciji te je potrebno povećati uzorak kako bi istraživanje dovelo do relevantnijih rezultata. Još jedna manjkavost istraživanja bila bi sama vrsta istraživanja, presječna, koja nije u mogućnosti dovesti do uzročno posljedičnih veza između parametara uzetih u obzir u istraživanju.

6. ZAKLJUČCI

1. Istraživanje je pokazalo da je prevalencija MS-e veća u žena nego u muškaraca.
2. Najviše oštećeni kognitivni parametri su psihomotorna brzina, brzina obrade podataka i kratkoročno pamćenje.
3. Ispitanici istraživanja nisu pokazali devijaciju od norme u kognitivnim testovima koji prikazuju verbalnu fluentnost.
4. U procjeni kognitivnih parametara, vizuospacijalne percepcije i verbalnog pamćenje naši su ispitanici postigli rezultate u okviru referentnih vrijednosti.
5. Nismo pronašli značajne razlike naših rezultata neuropsihologijskih testova u pacijenata s MS-om u odnosu na europske referentne vrijednosti.

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Prikazati kognitivne promjene u novodijagnosticiranih ispitanika sa multiplom sklerozom u Klinici za neurologiju KBC-a Split. Također, objasniti najlošije rezultate testova neuropsihologijskog testiranja, opisati kako isti funkcioniraju te što ispituju.

Ispitanici i postupci: Istraživanje je provedeno u Klinici za neurologiju KBC-a Split od 1. siječnja 2022. do 31. prosinca 2022. godine. U ovo opisno retrospektivno istraživanje uključeno je 20 novodijagnosticiranih ispitanika kojima je dijagnosticirana MS-a na Klinici za neurologiju KBC Split. Podaci su dobiveni baterijom neuropsihologijskih testova koji su retrogradno dobiveni iz arhive Klinike za neurologiju KBC-a Split. Parametri uzeti u obzir u istraživanju su: rezultati neuropsihologijskih testova, dob, spol, broj godina obrazovanja i Barthelov indeks. Uspoređivani su rezultati neuropsihologijskih testova 20 ispitanika sa europskim referentnim vrijednostima.

Rezultati: Istraživanje uključuje 20 ispitanika koji su od 1.1.2022. do 31.12.2022. dijagnosticirani sa MS-om na Klinici za neurologiju u KBC-u Split. Od 20 ispitanika 17 (75%) su žene, a troje (15%) muškarci. Srednja vrijednost dobi svih pacijenata je $44,05 \pm 9,69$ godina, od čega najmlađi ima 26 godina, a najstariji 59 godina. Testovi koji su ostvarili značajno lošije rezultate u odnosu na europske referentne vrijednosti su TMT A i B test, SDMT, *Attention Matrices* i *Five Point Test*. Ostali testovi (MoCA test, *Prosa test*, *Digit span test*, *Digit reverse span test*, *Corsi block-tapping test*, *Corsi reverse span test*, ROCF, test fonemske i semantičke verbalne fluentnosti nisu prikazali statistički značajne rezultate. Barthelov indeks (BI) je u 80% ispitanika (N=18) bio uredan, dok je u 20% (N=2) nešto niži.

Zaključak: Prevalencija MS-e u našem istraživanju bila je veća u žena nego u muškaraca. Psihomotorna brzina, brzina obrade podataka i kratkoročno pamćenje bili su kognitivni parametri koji su bili najviše oštećeni u ispitanika. Devijacija od norme nije dokazana u kognitivnim testovima koji prikazuju verbalnu fluentnost. Kognitivni parametri vizuospacijalna percepcija i verbalno pamćenje bili su u okviru referentnih vrijednosti. Nismo dokazali značajnu razliku naših rezultata neuropsihologijskih testova i europskih referentnih vrijednosti u populaciji oboljelih od MS.

8. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Cognitive changes in patients with multiple sclerosis.

GOALS: The goal was to introduce cognitive changes in participants with newly diagnosed multiple sclerosis at Neurology Department, University Hospital in Split. The secondary goal was to interpret the lowest scores of neuropsychological tests and what do these tests analyse.

PARTICIPANTS AND METHODS: The research was carried out at Neurology Department, University Hospital in Split from January 1, 2022 to December 31, 2022. This retrospective descriptive research involved 20 newly diagnosed participants with multiple sclerosis, diagnosed at Neurology Department, University Hospital in Split. The data were collected by a neuropsychological test battery retrogradely obtained from Neurology Department, University Hospital in Split. Parameters used in the research were: neuropsychological tests results, age, sex, years of education and BI. We compared our neuropsychological test results with european standards.

RESULTS: The research involved 20 participants which were newly diagnosed with multiple sclerosis from January 1, 2022 to December 31, 2022 at Neurology Department, University Hospital in Split. Out of 20 participants, 17 (75%) were women and three (15%) of them were men. The mean value of participants' age was 44.05, where the youngest was 26 years old and the oldest one 59 years old. The tests that scored the lowest, in comparison to european standards, are TMT A i B test, SDMT, *Attention Matrices* and *Five Point Test*. The rest (MoCA test, *Prosa test*, *Digit span test*, *Digit reverse span test*, *Corsi block-tapping test*, *Corsi reverse span test*, ROCF, phonemic and semantic verbal fluency test) did not show any statistically significant results. Barthel index (BI) in 80% of subjects (N=18) indicated independency, while the other 20% (N=2) indicated moderate dependency.

CONCLUSIONS: The prevalence of multiple sclerosis is greater in women than in men. Psychomotor processing speed, information processing speed and short-term memory are most damaged cognitive functions in our participants. Deviation from the norms was not demonstrated in cognitive tests that analyse verbal fluency. Visuospatial perception and verbal memory are cognitive parameters within the reference values. There is no statistically significant difference between our results and european standards.

9. LITERATURA

1. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *JAMA*. 2021;325:765.
2. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis. *Cur Opin Nneuro*. 2018;31:752–9.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502–17.
4. Caseby SCL, Woodhouse FA, Montgomery SM, Kroes MA, Duddy ME. Transition to secondary progressive multiple sclerosis: The consequences for patients and healthcare systems, a healthcare professional survey. *Health Sci Rep*. 2022;5:e474.
5. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Psychiatr Neurosurg*.. 2013;84:1100–6.
6. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391:1622–36.
7. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS – 3rd Edition, part 2: clinical management of multiple sclerosis around the world [Internet]. UK: The Multiple Sclerosis International Federation; 2021 [citirano 23. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2021/05/Atlas-3rd-Edition-clinical-management-report-EN-5-5-21.pdf>
8. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA i sur. An overview of the history, pathophysiology, and pharmacological interventions of multiple sclerosis. *Cureus*. 2023;15:e33242.
9. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Tzoulaki I. Environmental factors and risk of multiple sclerosis: Findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Mult Scler*. 2019;26:397-404.
10. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:25-36.
11. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:13–25.
12. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Front*

Immunol. 2020;11:587078.

13. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung HP, Maniar T i sur. Epstein–Barr virus in multiple sclerosis: theory and emerging immunotherapies. *Trends Mole Med.* 2020;26:296–310.
14. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jørgensen KT i sur. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;88:44–51.
15. Munger KL, Åivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surcel HM, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the finnish maternity cohort. *JAMA Neurol.* 2016;73:515.
16. Feige J, Moser T, Bieler L, Schwenker K, Hauer L, Sellner J. Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: a critical analysis of potentials and threats. *Nutrients.* 2020;12:783.
17. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurol Ther.* 2017;7:59–85.
18. Arneth B. Multiple sclerosis and smoking. *Am J Med.* 2020;133:783–8.
19. Rosso M, Chitnis T. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77:245.
20. Correale J, Marrodan M. Multiple sclerosis and obesity: the role of adipokines. *Front Immunol.* 2022;13:1038393
21. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science.* 2019;365:eaav7188.
22. De Silvestri A, Capittini C, Mallucci G, Bergamaschi R, Rebuffi C, Pasi A i sur. The Involvement of HLA class II alleles in multiple sclerosis: a systematic review with meta-analysis. *Disease Markers.* 2019;2019:1–7.
23. Gossman W, Ehsan M, Xixis KL. Multiple sclerosis [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [ažurirano: 07.09.2022.; pristupljeno: 12.05.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>

24. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2019;9:3116.
25. Lazibat I. Multiple Sclerosis: New aspects of immunopathogenesis. *Acta Clin Croat.* 2018;57: 352-361.
26. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J.* 2017;19:1–10.
27. Loma I, Heyman R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9:409–16.
28. Brinar V i sur. . *Neurologija za medicinare. Drugo izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019.str. 330.-331.
29. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M i sur. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain.* 2006;130:1089–104.
30. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X i sur. The role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. *Ann Neurol.* 2021;89:13–23.
31. Hemmer B, Selzer. Update on immunopathogenesis and immunotherapy in multiple sclerosis. *Immunotargets Ther.* 2013;2:21.
32. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11:157–69.
33. Kolčava J, Kočica J, Hulová M, Dušek L, Horáková M, Keřkovský M i sur. Conversion of clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102262.
34. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:234–7.
35. Ziemssen T, Vandercappellen J, Jordan Mondragon V, Giovannoni G. MSProDiscuss™ Clinical Decision Support Tool for Identifying Multiple Sclerosis Progression. *J Clin Med.* 2022;11:4401.

36. Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis—a review of the literature. *J Clin Med*. 2020;9:3100.
37. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald criteria. *Lancet. Neurol*. 2018.
38. Traboulsee AL, Li DKB. The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol*. 2006;98:125–46.
39. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2018;26:27–40.
40. Travers BS, Tsang BKT., Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract*. 2022;51:199–206.
41. Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, Bellia C, Ciaccio M. Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update. *Medicina*. 2019;55:245.
42. Crnošija L, Krbot Skorić M, Gabelić T, Habek M. The role of evoked potentials in multiple sclerosis. *Engineering power: bulletin of the croatian academy of engineering [Internet]*. 2017 [citirano 4. lipnja 2023.];12:9–11. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/218084>
43. Füvesi J. Az expanded disability status scale használata és a motoros képességek vizsgálata sclerosis multiplexes betegekben. *Ideggyógyászati szemle*. 2019;72:317–23.
44. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the expanded disability status scale (EDSS) and the multiple sclerosis functional composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14:58.
45. Nicholl L, Hobart J, Dunwoody L, Cramp F, Lowe-Strong A. Measuring disability in multiple sclerosis: is the community dependency index an improvement on the Barthel index? *Mult Scler*. 2004;10:447–50.
46. Evans RC. Malingering. U: Evans RC, urednici. *Illustrated Orthopedic Physical Assessment*. Treće izdanje. Mosby. 2009. str. 1004. – 1139.
47. Portaccio E, Amato MP. Cognitive impairment in multiple sclerosis: an update on assessment and management. *NeuroSci*. 2022;3:667–76.

48. Aikaterini G, Messinis L, Nasios G. Cognitive functions and social cognition in multiple sclerosis: An overview. *Hell J Nucl Med.* 2019;22:102–10.
49. Amato MP, Portaccio E, De Meo E. Understanding the pathophysiology of cognitive changes in MS: A step forward. *Mult Scler.* 2020;27:4–5.
50. Ziccardi S, Pisani AI, Schiavi GM, Guandalini M, Crescenzo F, Colombi A i sur. Cortical lesions at diagnosis predict long-term cognitive impairment in multiple sclerosis: A 20-year study. *Eur J Neurol.* 2023;30:1378–88.
51. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020;19:860-71.
52. Baird JF, Cederberg KLJ, Sikes EM, Jeng B, Sasaki JE, Sandroff BM i sur. Changes in cognitive performance with age in adults with multiple sclerosis. *Cogn Behav Neurol.* 2019;32:201–7.
53. Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J i sur. Minimal neuropsychological assessment of ms patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol.* 2002;16:381–97.
54. Buyukturkoglu K, Zeng D, Bharadwaj S, Tozlu C, Mormina E, Igwe KC i sur. Classifying multiple sclerosis patients on the basis of SDMT performance using machine learning. *Mult Scler.* 2021;27:107–16.
55. Aiello EN, Gramegna C, Esposito A, Gazzaniga V, Zago S, Difonzo T i sur. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): updated norms and psychometric insights into adaptive testing from healthy individuals in Northern Italy. *Aging Clin Exp Res.* 2021;34:375-382.
56. Mast BT, Gerstenecker A, Lichtenberg PA. Screening instruments and brief batteries for dementia. U: Lichtenberg PA, urednik. *Handbook of assessment in clinical gerontology.* Drugo izdanje. San Diego: Academic Press; 2010. 503–30. str.
57. Marcato S, Kleinbub JR, Querin G, Pick E, Martinelli I, Bertolin C i sur. Unimpaired neuropsychological performance and enhanced memory recall in patients with SBMA: a large sample comparative study. *Sci Rep.* 2018;8:13627.

58. Choi HJ, Lee DY, Seo EH, Jo MK, Sohn BK, Choe YM i sur. A normative study of the digit span in an educationally diverse elderly population. *Psychiatry Investig.* 2014;11:39–43.
59. Pozzilli C, Passafiume D, Bemardi S, Pantano P, Incoccia C, Bastianello S i sur. SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:110-115.
60. Hsu WY, Rowles W, Anguera JA, Anderson A, Younger JW, Friedman S i sur. Assessing cognitive function in multiple sclerosis with digital tools: observational study. *J Med Internet Res.* 2021;23:e25748.
61. Zhang X, Lv L, Min G, Wang Q, Zhao Y, Li Y. Overview of the complex figure test and its clinical application in neuropsychiatric disorders, including copying and recall. *Front Neurol.* 2021;12:680474.
62. Opasso PR, Barreto S dos S, Ortiz KZ. Phonemic verbal fluency task in adults with high-level literacy. *Einstein.* 2016;14:398–402.
63. Velázquez-Cardoso J, Marosi-Holczberger E, Rodríguez-Agudelo Y, Yañez-Tellez G, Chávez-Oliveros M. Recall strategies for the verbal fluency test in patients with multiple sclerosis. *Neurología.* [Internet]. Treće izdanje. Španjolska: Elsevier; 2014 [citirano 19. lipnja 2023];29:139–45. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173580814000248>
64. Salthouse TA. What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence.* 2011;39:222–32.
65. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P i sur. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology.* 2018;90:278–88.
66. Ryan J, Woods RL, Britt CJ, Murray AM, Shah RC, Reid CM i sur. Normative data for the symbol digit modalities test in older white australians and americans, african-americans, and hispanic/latinos. *J Alzheimers Dis Rep.* 2020;4:313–23.
67. Sandry J, Simonet DV, Brandstadter R, Krieger S, Katz Sand I, Graney RA i sur. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) is sensitive but non-specific in MS: Lexical access

speed, memory, and information processing speed independently contribute to SDMT performance. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102950.

68. Dalierto L. Health related quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot: psychosocial and cognitive outcomes. *Heart*. 2005;91:213–8.

69. Tucha L, Aschenbrenner S, Koerts J, Lange KW. The Five-Point Test: reliability, validity and normative data for children and adults. *PLoS One*. 2012;7:e46080.

70. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med*. 2020;133:1380-1390.e2.

71. Zadro Matovina L, Jurašić MJ, Zavoreo I, Grbić N, Bašić Kes V. Liječenje multiple skleroze. *Acta Med Croatica: Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske [Internet]*. 2018 [citirano 4. Lipnja 2023];72:385–96. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/208630>

72. Habek M, Adamec I, Barun B, Vanja Bašić Kes, Andrijana Bogoje Raspopović, Klaudia Duka Glavor i sur. Treatment of relapsing multiple sclerosis – recommendations of the Croatian Neurological Society. *Croat Med J*. 2022;63:379–88.

73. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2022;82:323–34.

74. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389:1347–56.

75. Filipi M, Jack S. Interferons in the treatment of multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2019;22:165–72.

76. Kasindi A, Fuchs DT, Koronyo Y, Rentsendorj A, Black K, Koronyo-Hamaoui M. Glatiramer acetate immunomodulation: evidence of neuroprotection and cognitive preservation. *Cells*. 2022;11:1578.

77. Chan A, de Seze J, Comabella M. Teriflunomide in patients with relapsing–remitting forms of multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2016;30:41–51.

78. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:871–9.

79. Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in multiple

sclerosis treatment: from biological effects to immune monitoring. *Front Immunol.* 2020;11:549842.

80. Roy R, Alotaibi AA, Freedman MS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2021;35.

81. de Sa JCC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C i sur. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4:139–68.

82. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses. *Continuum.* 2019;25:655–69.

83. Rae-Grant A, Ontaneda D. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12:264-272.

84. Voskuhl RR, Patel K, Paul F, Gold SM, Scheel M, Kuchling J i sur. Sex differences in brain atrophy in multiple sclerosis. *Biol. Sex Differ.* 2020;11:49.

85. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, Dolev M, Lavie M, Bercovich E i sur. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2013;8:e71058.

86. Hsu WY, Rowles W, Anguera JA, Anderson A, Younger JW, Friedman S i sur. Assessing cognitive function in multiple sclerosis with digital tools: observational study. *J Med Internet Res.* 2021;23:e25748.

87. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci.* 2006;245:187–94.

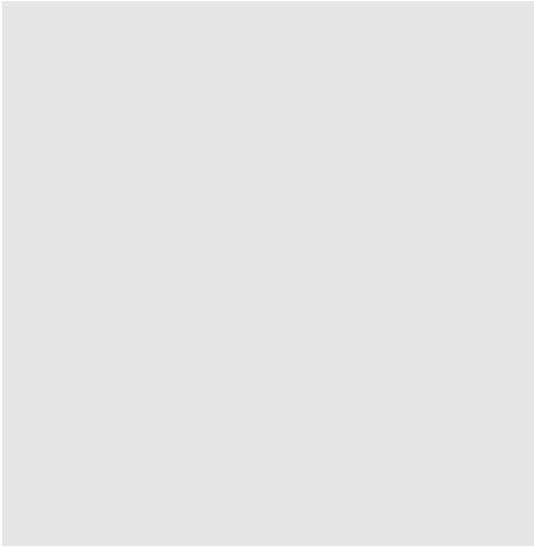
88. Adler G, Lembach Y. Memory and selective attention in multiple sclerosis: cross-sectional computer-based assessment in a large outpatient sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265:439–43.

89. Defer GL, Daniel F, Marié RM. Study of episodic memory in multiple sclerosis using the California Verbal Learning Test: the data favour altered encoding. *Rev Neurol.* 2006;162:852–7.

90. Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;83:38–43.
91. Andrade VM, Bueno OF, Oliveira MG, Oliveira AS, Oliveira EM, Miranda MC. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57:775-83.
92. Kouvatsou Z, Masoura E, Kiosseoglou G, Kimiskidis VK. Working memory profiles of patients with multiple sclerosis: Where does the impairment lie?. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2019;41:832-844.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:



OBRAZOVANJE:

- 2004. – 2012. Osnovna škola "Ivana Brlić-Mažuranić" Slavonski Brod
- 2012. – 2016. Srednja škola "Gimnazija Matija Mesić"
- 2017. – 2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

STRANI JEZICI:

- Engleski
- Njemački