

# Multipla skleroza: kliničke i neurofiziološke mjere u procjeni funkcionalnog integriteta kortikospinalnog puta

---

Ćurković Katić, Ana

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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:171:129712>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-12**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**ANA ĆURKOVIĆ KATIĆ**

**MULTIPLA SKLEROZA: KLINIČKE I NEUROFIZIOLOŠKE  
MJERE U PROCJENI FUNKCIONALNOG INTEGRITETA  
KORTIKOSPINALNOG PUTA**

**DOKTORSKI RAD**

**Split, 2024.**

Doktorska disertacija je izrađena u Klinici za neurologiju i Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Split te u Laboratoriju za humanu i eksperimentalnu neurofiziologiju pri Zavodu za neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

**Ko- mentori:** dr. sc. Maja Rogić Vidaković, znanstveni suradnik

doc.dr. sc. Mario Mihalj

## **ZAHVALA**

Od srca hvala mojim mentorima na pomoći i potpori u svim trenutcima u tijeku nastajanja ovog rada.

Hvala mojim roditeljima, suprugu i kćeri na ljubavi, podršci i razumijevanju u svim životnim izazovima pa tako i u ovom.

# SADRŽAJ

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD.....                                                             | 1  |
| 1.1. Epidemiologija i etiologija multiple skleroze .....                 | 2  |
| 1.2. Patologija i patofiziologija multiple skleroze .....                | 8  |
| 1.3. Klinička slika i oblici multiple skleroze.....                      | 14 |
| 1.4. Dijagnostika multiple skleroze.....                                 | 20 |
| 1.5. Praćenje bolesnika s multiplom sklerozom.....                       | 24 |
| 1.6. Terapija multiple skleroze .....                                    | 27 |
| 1.7. Evocirani potencijali i multipla skleroza.....                      | 33 |
| 1.8. Transkranijaska magnetska stimulacija .....                         | 36 |
| 1.9. Problematika istraživanja .....                                     | 39 |
| 2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE .....                                         | 41 |
| 3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA .....                                | 43 |
| 3.1. Ispitanici .....                                                    | 44 |
| 3.2. Metode.....                                                         | 46 |
| 3.2.1. Kliničke mjere procjene bolesti.....                              | 48 |
| 3.2.2. Snimanje MR i analiza MR snimki .....                             | 48 |
| 3.2.3. Postupak navigacijske transkranijaska magnetske stimulacije ..... | 49 |
| 3.2.4. Statistički postupci.....                                         | 49 |
| 4. REZULTATI RADA .....                                                  | 51 |
| 4.1. Demografska i klinička obilježja ispitanika.....                    | 52 |
| 4.2. TMS mjere.....                                                      | 53 |
| 4.3. Usporedba TMS mjera, MR i EDSS rezultata .....                      | 58 |
| 4.4. Preliminarni podatci longitudinalnog praćenja 2 ispitanika.....     | 63 |
| 5. RASPRAVA .....                                                        | 67 |
| 6. ZAKLJUČAK.....                                                        | 73 |
| 7. LITERATURA .....                                                      | 75 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| 8. SAŽETAK .....   | 90 |
| 9. SUMMARY .....   | 92 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 94 |

## POPIS OZNAKA I KRATICA

3D, trodimenzionalno

9HPT, engl. *9-Hole Peg Test*

25(OH)D, 25-hidroksivitamin D

ACTH, adrenokortikotropni hormon

ADM, lat. abductor digiti minimi

AH, lat. abductor hallucis

APB, lat. abductor pollicis brevis

BMI, engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase

CBI, engl. *cerebellar inhibition*, cerebelarna inhibicija

CIS, engl. *clinically isolated syndrome*, klinički izolirani sindrom

CMCT, engl. *central motor conduction time*, centralno motoričko vrijeme provođenja

CMSC, engl. *Consortium of Multiple Sclerosis Centers*

CSP, engl. *cortical silent period*, period kortikalne tišine

CST, engl. *corticospinal tract*, kortikospinalni put

DTI, engl. *diffusion tensor imaging*

EBNA1, Epstein-Barr nuklearni antigen 1

EBV, Epstein-Barr virus

EDSS, engl. *Expanded Disability Status Scale*, proširena skala statusa onesposobljenosti

EMG, elektromiografija

ENG, elektroneurografija

EP, engl. *evoked potentials*, evocirani potencijali

FLAIR, engl. *fluid attenuated inversion recovery*

Gd+ lezije, lezije koje se imbibiraju gadolinijem

HLA, humani leukocitni antigen

ICF, engl. *intracortical facilitation*, intrakortikalna facilitacija

IFN $\gamma$ , gama interferon

IL, interleukin

KBC, klinički bolnički centar

LAI, engl. *long latency afferent inhibition*, duga latencija aferentne inhibicije

LICI, engl. *long interval intracortical inhibition*, dugi interval intrakortikalne inhibicije

LIHI, engl. *long latency interhemispheric inhibition*, duga latencija interhemisferičke

inhibicije

MAGNIMS, engl. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*

MEP, engl. *motor evoked potential*, motorički evocirani potencijal

mmEP, engl. *multimodal evoked potentials*, multimodalni evocirani potencijali

MR, magnetska rezonancija

MS, multipla skleroza

MSFC, engl. *Multiple Sclerosis Functional Composite*

NAIMS, engl. *North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative*

OCT, engl. *Optical Coherence Tomography*, optička koherentna tomografija

OR, engl. *odds ratio*, omjer izgleda

PASAT-3, engl. *Paced Auditory Serial Addition Test*

PD, engl. *proton density*

PML, progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PPMS, primarno progresivna multipla skleroza

PRMS, progresivno relapsna multipla skleroza

RIS, radiološki izolirani sindrom

RMT, engl. *resting motor threshold*, motorički prag u mirovanju

RRMS, relapsno-remitirajuća multipla skleroza

S1P, sfingozin-1-fosfat

SAI, engl. *short latency afferent inhibition*, kratka latencija aferentne inhibicije

SEP, engl. *somatosensory evoked potential*, somatosenzorički evocirani potencijal

SICF, engl. *short interval intracortical facilitation*, kratki interval intrakortikalne facilitacije

SICI, engl. *short interval intracortical inhibition*, kratki interval intrakortikalne inhibicije

SIHI, engl. *short latency interhemispheric inhibition*, kratka latencija interhemisferičke

inhibicije

SPMS, sekundarno progresivna multipla skleroza

STIR, engl. *short tau inversion recovery*

SŽS, središnji živčani sustav

T2 lezije, hiperintenzivne lezije vidljive u T2 mjerenom vremenu

T25W, engl. *Timed 25-Foot Walk*

TA, lat. *tibialis anterior*

TIRM, engl. *turbo inversion recovery magnitude*

TMS, engl. *transcranial magnetic stimulation*, transkranijaska magnetska stimulacija

TNF $\alpha$ , engl. *tumor necrosis factor alpha*, faktor nekroze tumora alfa

UV, engl. *ultraviolet*, ultraljubičasto

VEP, engl. *visual evoked potential*, vidni evocirani potencijal

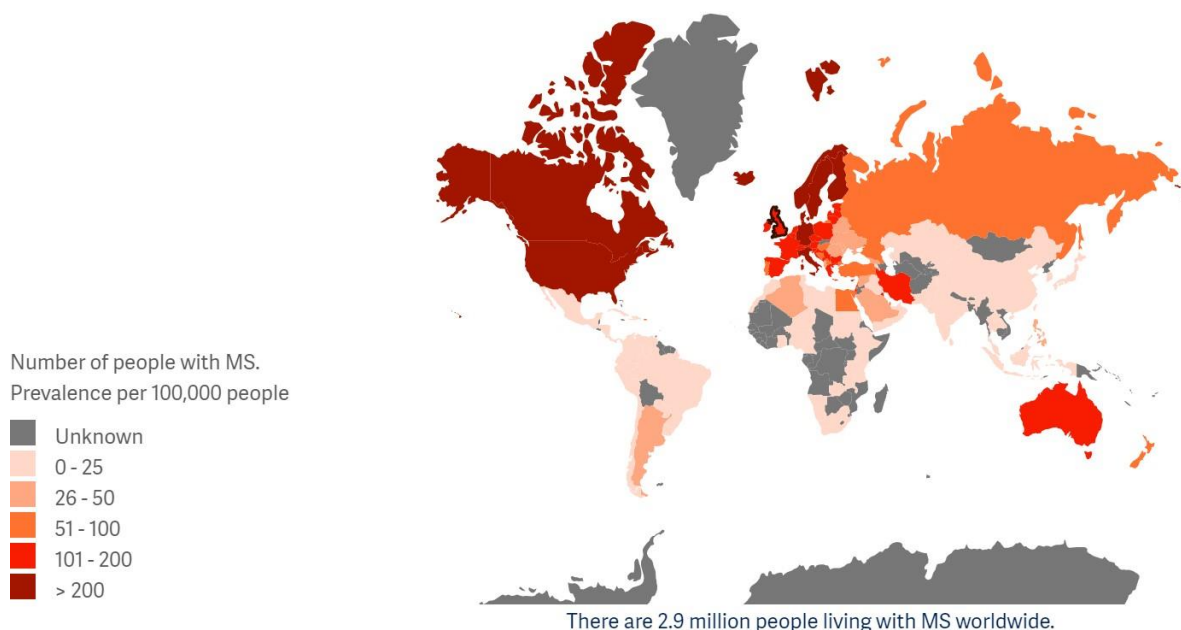


## **1. UVOD**

Multipla skleroza je autoimuno posredovana neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava koju karakteriziraju upalna demijelinizacija i aksonalna degeneracija (1, 2).

### 1.1. Epidemiologija i etiologija multiple skleroze

Multipla skleroza (MS) je najčeća kronična upalna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) na svijetu (3, 4). Globalna prevalencija je 36 bolesnika na 100 000 stanovnika, a po državama taj broj varira od 5 do 300 bolesnika na 100 000 stanovnika. Prevalencija je veća u razvijenim zemljama i na sjevernoj hemisferi. Područja najveće prevalencije su Kanada, Sjedinjene Američke Države i sjever Europe. Najmanja prevalencija je zabilježena u istočnoj i centralnoj subsaharskoj Africi te Oceaniji (2, 4, 5). Republika Hrvatska je s prevalencijom od 144 bolesnika na 100 000 stanovnika u skupini zemalja s visokom prevalencijom (5, 6) (Slika 1). Prevalencija bolesti u cijelom svijetu je u kontinuiranom porastu te je procijenjeno da je 2020. godine u svijetu živjelo 2,8 milijuna bolesnika. Kada se uspoređi globalna prevalencija iz 2013. godine i ona iz 2020. godine bilježi se apsolutni porast za 50%. Smatra se da su razlozi porasta prevalencije poboljšanje u dijagnostici i terapiji bolesti te potpuniji podaci o broju bolesnika (5).



**Slika 1.** Prevalencija MS-a u svijetu (preuzeto s [www.atlasofms.org](http://www.atlasofms.org) (7))

Globalna incidencija MS-a je 2,1 na 100 000 stanovnika godišnje. U područjima visoke prevalencije visoka je i stopa incidencije. S povećanjem zemljopisne širine povećava se i stopa

incidencije i prevalencija bolesti. Incidencija je najveća u Europi (6,8 na 100 000 godišnje) te u Sjevernoj i Južnoj Americi (4,8 na 100 000 godišnje), a najmanja u jugoistočnoj Aziji i Africi (0,4 na 100 000 godišnje) (5, 8). Za razliku od prevalencije koja je godinama u kontinuiranom porastu, nema jasnih dokaza za porast globalne incidencije tijekom godina prema trenutno dostupnim podacima. Podatci o promjeni incidencije tijekom godina se značajno razlikuju u pojedinim geografskim područjima, čak i u pojedinim regijama jedne države. Mogući razlozi za to su različito dizajnirane studije, nedostatak standardizirane metodologije, nedovoljna obuhvaćenost populacije u istraživanjima i varijabilnost rizičnih čimbenika u određenom području (9, 10).

Prvi simptomi MS-a se obično javljaju u mlađoj odrasloj dobi, od 20. do 40. godine života, ali mogu započeti u bilo kojoj životnoj dobi (11). Prosječna dob početka bolesti je 32 godine (5). Kod 3-10% bolesnika bolest počinje prije 16. godine života (pedijatrijska MS), a kod otprilike 5% bolesnika bolest se javlja nakon 50. godine (kasna MS) (12, 13). Žene obolijevaju 2-3 puta češće od muškaraca, a u nekim zemljama (npr. Danska i Švedska) taj omjer se povećao tijekom desetljeća praćenja. Razlozi povećavanja omjera oboljelih žena i muškaraca nisu još razjašnjeni, ali se pretpostavlja da na to utječu okolišni (pušenje i prehrana) i hormonski čimbenici (2, 5, 10, 14-16).

Prosječno preživljenje bolesnika od početka simptoma bolesti je dugo i kreće se u rasponu od 20 do gotovo 45 godina. Smrtnost bolesnika je veća od smrtnosti opće populacije. Iako je MS kronična onesposobljavajuća bolest, ona nije nužno neposredni uzrok smrti. U uznapredovalim stadijima bolesti veći je rizik od sistemskih komplikacija koje mogu dovesti do smrtnog ishoda. MS je glavni uzrok smrti u 50-75% bolesnika (postotak varira zbog razlika u interpretaciji definicije smrti zbog MS-a u različitim studijama) (17). Ostali uzroci smrti MS bolesnika su kardiovaskularne bolesti, karcinomi, infektivne i respiratorne bolesti te nesreće i samoubojstva. Standardizirani omjer smrtnosti (smrtnost MS bolesnika u usporedbi sa smrtnosti opće populacije) kod MS bolesnika je 2,61, a očekivano trajanje života je kod MS bolesnika kraće 7-14 godina u odnosu na opću populaciju (17, 18).

Etiologija MS-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Više genetskih i okolišnih čimbenika se međusobno isprepliću i na kompleksan način utječu na rizik od obolijevanja (3, 19, 20). Do sada je identificirano preko 200 genetskih varijanti koje povećavaju rizik od MS-a. Većina genetskih mutacija kod MS-a je povezana s humanim leukocitnim antigenom (HLA) i imunološkim sustavom što podupire koncept autoimunosti kao najvažnijeg mehanizma za

razvoj MS-a. Najveći rizik od obolijevanja imaju nosioci haplotipa HLA-DRB1\*1501 s omjerom izgleda (OR, engl. *odds ratio*) od 3,08. Nasuprot tome, dokazan je protektivni učinak HLA-A\*02 haplotipa (OR je ~0,6). Osim gena povezanih s imunološkim sustavom, rizik za MS su i geni povezani s manjkom vitamina D te geni odgovorni za upalne citokine i s njima povezane signalne molekule (posebno geni za receptor interleukina- IL 2 i 7, mijelin transkripcijski faktor 1, gama interferon- IFN $\gamma$  i faktor nekroze tumora alfa-TNF $\alpha$ ) (3, 21, 22). Poznat je i povećan rizik za obolijevanje kod bliskih srodnika MS bolesnika. Kod prvih srodnika i heterozigotnih blizanaca taj rizik je 3%, a kod homozigotnih blizanaca 25%. Prevalencija obiteljske MS (osim samog bolesnika još jedan oboljeli srodnik do najdalje trećeg koljena) je procijenjena na 12,6% (23). Sami utjecaj genetskih čimbenika nije dovoljan za razvoj bolesti, čini se da važnu ulogu u razvoju bolesti kod genetski predisponiranih imaju i okolišni čimbenici (20, 23). U prilog tome govore i migracijske studije prema kojima migranti iz niskorizičnih područja u visokorizična područja imaju rizik za MS sličniji visokorizičnom području ukoliko su migrirali prije 15. godine života. Isto vrijedi i pri migraciji iz visokorizičnog područja u niskorizično područje (24, 25).

Okolišni čimbenici koji se najviše povezuju s MS-om su infekcija Epstein-Barr virusom (EBV), pušenje, manjak vitamina D i smanjena izloženost suncu te povišen indeks tjelesne mase (BMI, engl. *body mass index*) tijekom adolescencije. Brojne epidemiološke studije su dokazale nedvojbenu utjecaj EBV na razvoj MS-a. Osobe koje su preboljele infektivnu mononukleozu (klinički manifestni oblik infekcije EBV) imaju više nego dvostruki rizik za razvoj MS-a (20, 25). Čini se da postoji i specifični vremenski okvir u kojem EBV infekcija predstavlja veći rizik za MS-a. Naime, infekcija u adolescenciji i odrasloj dobi predstavlja povišeni rizik, dok u dječjoj dobi to nije slučaj (26). Kod MS bolesnika je prevalencija pozitivnog titra protutijela na EBV veća nego kod opće populacije te je gotovo 100%-tna (27). Dokazana je i serokonverzija inicijalno seronegativnih bolesnika, a prije samog početka bolesti (28). Poseban naglasak istraživanja je na protutijelu na Epstein-Barr nuklearni antigen 1 (EBNA1). Uočen je sinergistički učinak HLA rizičnih gena za MS i titra EBNA1 protutijela. Osobe koje imaju rizični haplotip HLA-DRB1\*1501, nemaju zaštitni HLA-A\*02 haplotip i imaju visok titar protutijela specifičnih za EBNA1 385-420 domenu imaju 16 puta veći rizik za razvoj MS-a od onih koji nemaju ova tri rizična čimbenika (29). Točan mehanizam utjecaja EBV infekcije na rizik od MS-a nije poznat. Predloženi mehanizmi uključuju molekularnu mimikriju, oštećenje središnjeg živčanog sustava od strane EBV specifičnih T limfocita, inducirani autoimuni odgovor na EBNA1, kroničnu infekciju B limfocita, reaktivaciju humanih

endogenih retrovirusa i interakciju genoma domaćina i EBV. Potrebno je još istraživanja da se bolje razjasni uloga EBV infekcije u razvoju MS-a (20, 27).

Pušenje je dokazano povezano s povećanim rizikom od MS-a (OR je ~1,5), a što je veća kumulativna doza, veći je i rizik. Korištenje burmuta je povezano sa smanjenim rizikom za MS, što sugerira da nikotin nije tvar koja je odgovorna za povišenje rizika. Smatra se da bi iritativno inflamatorni proces u plućima mogao biti razlog povišenog rizika za MS kod pušača. Tome u prilog govori i povećan rizik za MS i kod pasivnog pušenja (OR je 1,3) (25, 30, 31). Uočen je i sinergistički učinak na povećanje rizika za MS kod genetski rizičnih bolesnika i pušenja. Naime, ukoliko osoba ima rizični haplotip HLA-DRB1\*1501, a nema protektivni HLA-A\*02 haplotip i pušač je, rizik za MS je višestruko veći (OR je ~14 u usporedbi s nepušačima bez rizičnih genetskih čimbenika) (32). Studije su pokazale da pušenje pogoršava tijek bolesti u oboljelih od MS-a. Također, povećava i rizik od stvaranja neutralizirajućih protijela na određene lijekove koji se koriste u liječenju MS-a te tako može utjecati i na slabljenje učinka terapije. Točan mehanizam kojim bi pušenje utjecalo na rizik od MS-a nije u cijelosti razjašnjen, a najviše se istražuje ranije spomenuti iritativni i proinflamatorni učinak pušenja u plućima (25). Istraživanja na životinjskim modelima su pokazala da pluća mogu biti mjesto gdje se autoreaktivne T stanice reaktiviraju te postaju sposobne za ulazak u SŽS gdje izazovu autoimunu upalnu reakciju (33).

Vitamin D u organizmu se proizvodi u koži pod djelovanjem sunčevog ultraljubičastog (UV) zračenja. Manja prevalencija i incidencija MS-a u ekvatorskim područjima (5, 8) je potakla istraživanja povezanosti vitamina D, izloženosti sunčevom svjetlu i rizika od MS-a. Prema dosadašnjim spoznajama veća izloženost sunčevom svjetlu je povezana sa smanjenim rizikom za MS i smanjenom aktivnošću same bolesti kod oboljelih. Taj učinak je neovisan o vitaminu D, a pretpostavljeni mehanizam je imunomodulacijsko djelovanje aktivirano UV zračenjem. UV zračenje djeluje na imunološki sustav kod MS-a na više načina, ali ti učinci još uvijek nisu potpuno istraženi (25, 34). Vitamin D je zasebni čimbenik rizika za MS. Manjak vitamina D i njegovog metabolita 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) je povezan s povećanim rizikom od MS-a. Rizik za MS je manji kod većih razina 25(OH)D (OR za povećanje 25(OH)D za 50 nmol/L je 0,59), a to je posebno uočljivo kod mlađih od 20 godina (35). Manjak vitamina D u prvom trimestru trudnoće majki gotovo dvostruko povećava rizik od MS-a kod potomstva (36). U prilog uloge vitamina D kao zasebnog čimbenika rizika upućuju i studije u kojima je nađena povezanost rizika za MS i polimorfizma gena koji kodiraju enzime važne za metabolizam vitamina D (37, 38). Za razliku od EBV infekcije i pušenja, kod smanjene razine vitamina D

nije dokazan sinergistički učinak s HLA-DRB1\*1501 na rizik od MS-a (25). Smatra se da vitamin D utječe na smanjenje rizika za MS zbog imunomodulacijskog i antiinflatarnog djelovanja, a može imati i protektivni učinak na neurone i mijelin u SŽS-u (20). Unatoč tim spoznajama, za sada nema dokaza da uzimanje vitamina D kod MS bolesnika koji imaju uredne razine vitamina D ima povoljan učinak na klinički tijek bolesti (39, 40).

Povišen BMI u adolescenciji je povezan s povećanim rizikom od MS-a. Uočena je i tendencija većeg rizika za MS što je veći BMI. Osobe koje imaju 20 godina i BMI između 25 i 27 imaju umjereno veći rizik za razvoj MS od onih s urednim BMI u toj dobi (OR je 1,4), dok oni s BMI preko 27 imaju dvostruko veći rizik (OR je 2,2) u odnosu na one s urednim BMI. Nije nađena povezanost između BMI nakon adolescencije i povećanog rizika za MS (41). Sinergistički učinak na rizik od MS-a imaju povišen BMI u adolescenciji i rizični HLA geni za MS. Osobe s pozitivnim rizičnim HLA-DRB1\*1501, negativnim zaštitnim HLA-A\*02 i BMI preko 27 s 20 godina imaju višestruko povećan rizik od MS-a u usporedbi s onima koji nemaju ta tri rizična čimbenika (OR je ~14) (42). Zbog čega je točno debljina u adolescenciji faktor rizika za MS nije razjašnjeno. Izdvajaju se tri moguća načina, a to su: proinflatarno djelovanje masnog tkiva, povišene razine proinflatarnog leptina kod debljine i snižena bioraspoloživost vitamina D kod debljine. Svaki od ovih načina može potaknuti neuroinflatarnu kod podložnih pojedinaca (25, 42). Uočen je sinergistički učinak EBV infekcije i debljine u adolescenciji. Kombinacija debljine u adolescentnoj dobi (BMI >27) i preboljele infektivne mononukleoze nakon 10. godine života višestruko povećava rizik za MS (OR je ~ 14) u usporedbi s onima koji su normalne tjelesne težine i nisu preboljeli mononukleozu. Razlozi za ovaj sinergizam nisu poznati, a smatra se da bi zajedničkim proinflatarnim djelovanjem ova dva čimbenika rizika mogla povećati rizik od neuroinflatarnu (25, 43).

Smjenski rad prije 20. godine života povećava rizik za MS (OR je 1,5). Nakon 20. godine života nije nađena značajna povezanost smjenskog rada i rizika za MS. Predloženi mehanizmi utjecaja smjenskog rada na rizik od MS-a su ometanje cirkadijanog ritma, deprivacija spavanja i supresija lučenja melatonina što sve može imati proinflatarnu djelovanje (44-46). Istraživana je povezanost uzimanja alkohola i kofeina te utjecaj stresa na rizik od MS-a, ali su podaci inkonzistentni (20, 25).

U zadnje vrijeme dosta je istraživanja usmjereno na crijevni mikrobiom i os crijevna mikrobiota- mozak. Još uvijek nije poznato djeluje li crijevni mikrobiom kao okidač i

modulirajući čimbenik za autoimunu reakciju u podlozi MS-a ili se crijevna disbioza razvije kao posljedica poremećaja inflamatornih mehanizama u tijeku same bolesti (47).

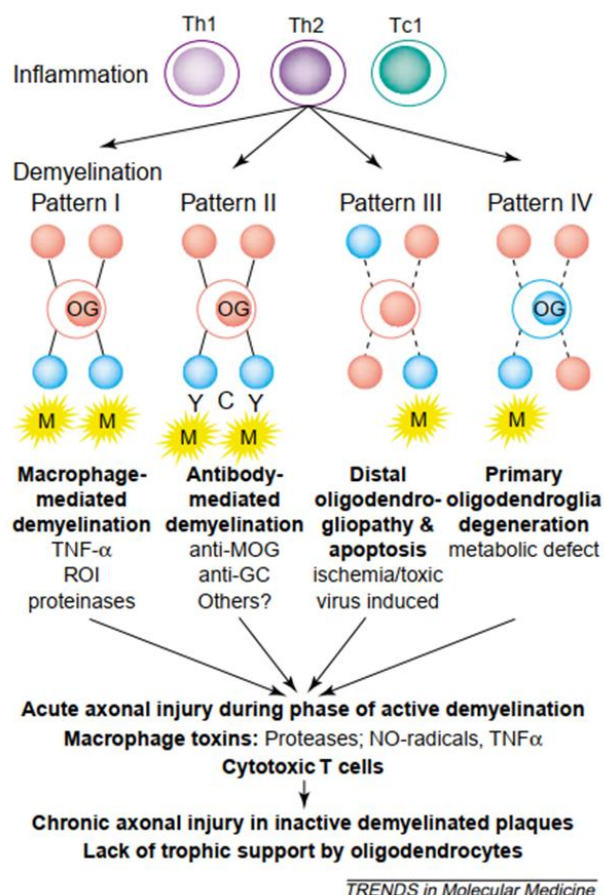
Potrebna su daljnja istraživanja mehanizama djelovanja već ustanovljenih genetskih i okolišnih čimbenika rizika, kao i otkrivanje potencijalnih novih čimbenika rizika radi boljeg razumijevanja nastanka bolesti. Samim time moglo bi se bolje djelovati preventivno na nastanak bolesti kod rizičnih osoba, a možda i utjecati na tijek bolesti kod već oboljelih (20).

## 1.2. Patologija i patofiziologija multiple skleroze

Za MS je karakteristično formiranje velikih konfluirajućih demijelinizacijskih lezija u bijeloj i sivoj tvari SŽS-a. Osim demijelinizacije i gubitka oligodendrocita u lezijama je prisutna i upala te oštećenje i gubitak aksona. Lezije se nalaze u mozgu i kralježničnoj moždini, a najčešće su u periventrikularnoj bijeloj tvari, optičkim živcima i putevima, korpusu kalozumu, cerebelarnim pedunkulima, dugim putevima i subpijalnom području kralježnične moždine i moždanog debla, ali i u sivoj tvari (48, 49). Upalna reakcija započinje u blizini postkapilarnih vena i venula gdje nastaju konfluirajuće perivenske demijelinizacije. Ovako nastaju i za MS tipične perivenske periventrikularne demijelinizacije takozvani Dawsonovi prsti. U sivoj tvari se perivenske demijelinizacije mogu naći u cerebralnoj i cerebelarnoj moždanoj kori, dubokim jezgrama moždanog debla i u sivoj tvari kralježnične moždine (49). Kortikalne lezije se klasificiraju prema svom položaju u moždanoj kori na 4 tipa. Prvi tip lezija su miješane lezije bijele i sive tvari (kortikalne/jukstakortikalne). Drugi tip su male perivaskularne lezije unutar kore mozga. Treći tip lezija su subpijalna područja demijelinizacije, obično u 3. i 4. sloju moždane kore. Četvrti tip kortikalnih lezija obuhvaća cijelu širinu kore mozga i može zahvaćati cijele giruse pa čak i režnjeve, ali ne prelazi u bijelu tvar (50, 51).

Imunopatološki obrasci demijelinizacije i patologija oligodendrocita se značajno razlikuju kod relapsno-remitirajućih i progresivnih oblika MS-a (1, 48). Identificirana su 4 obrasca destrukcije mijelina u ranim MS lezijama. U prvom obrascu u lezijama dominiraju makrofagi i T stanice, a oštećenje mijelina nastaje zbog toksičnih produkata aktiviranih makrofaga poput TNF $\alpha$  i reaktivnih vrsta kisika. Drugi obrazac je posredovan protutijelima i lezije su slične kao u prvom obrascu uz dodatne depozite imunoglobulina i komplementa na mjestima aktivne destrukcije mijelina. U trećem obrascu je pretpostavljeni mehanizam djelovanja vaskulitis malih krvnih žila posredovan T limfocitima te posljedično ishemijsko oštećenje bijele tvari. Četvrti obrazac demijelinizacije je kod pacijenata s primarno progresivnom MS. Lezije su sličnog sastava kao kod prvog obrasca uz izraženu degeneraciju oligodendrocita u okolini lezije (1, 52) (Slika 2).



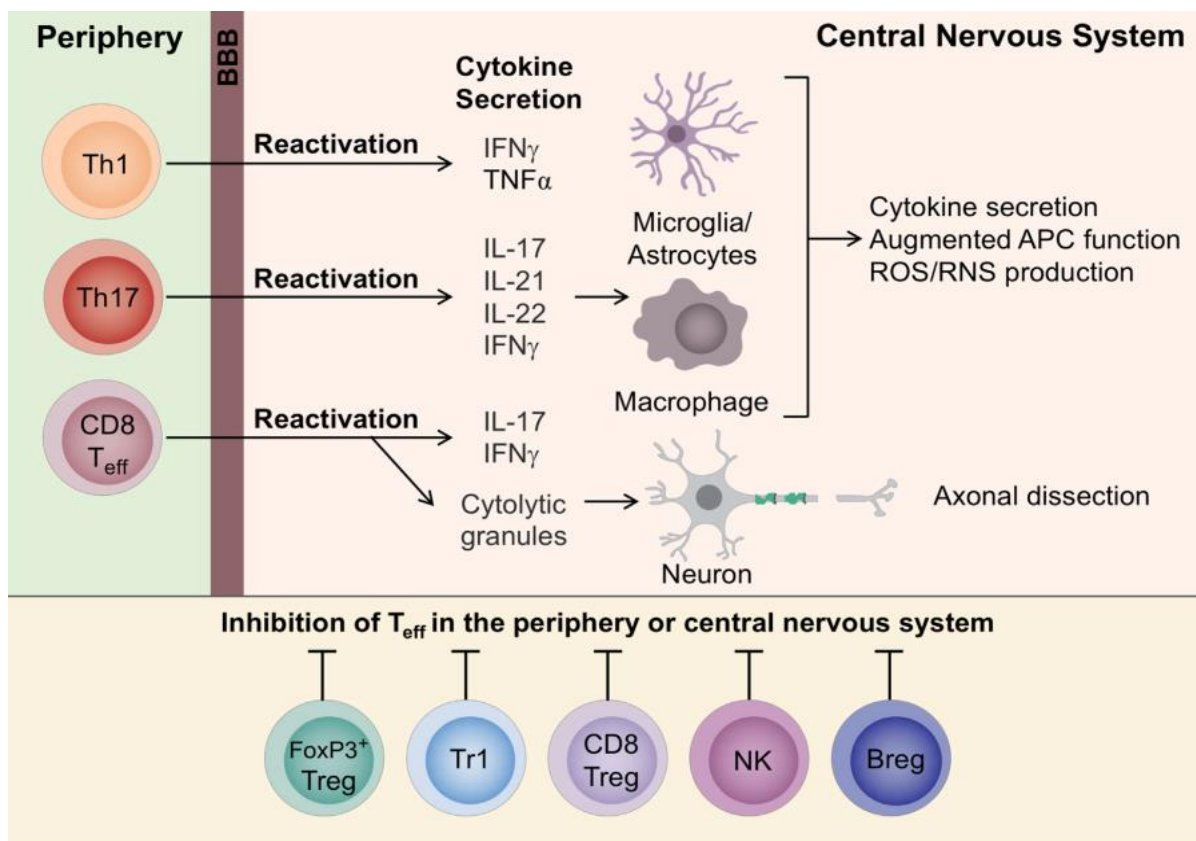


**Slika 2.** Sažeti prikaz 4 obrasca demijelinizacije kod MS-a (preuzeto od Lassmann i sur. 2001. (1))

Demijelinizacijske lezije su prisutne u svim kliničkim oblicima MS, ali njihova veličina i sastav variraju tijekom duljine trajanja bolesti. U ranim stadijima bolesti aksoni i neuroni su većinom očuvani. Tijekom trajanja bolesti postupno dolazi do sve većeg propadanja i gubitka aksona. Gubitak aksona je najveći u kroničnim MS lezijama, ali se vidi i u bijeloj tvari koja je normalnog izgleda, pogotovo u progresivnim oblicima bolesti (49, 52). Upalni infiltrati u demijelinizacijskim lezijama su najizraženiji u akutnim fazama bolesti. U aktivnim lezijama su prisutni gusti infiltrati makrofaga, T limfocita (dominira populacija CD8+, manje su prisutni i CD4+) i u manjoj mjeri B limfocita, kao i gubitak oligodendrocita (49, 52). Kako bolest napreduje vide se difuzni infiltrati T i B limfocita, aktivirana mikroglia i astrociti te difuzni gubitak mijelina i aksonalno oštećenje (52). U progresivnom tipu MS-a su kod nekih bolesnika nađeni meningealni upalni infiltrati u obliku ektopičnih limfoidnih struktura koji su povezani s jačom upalom i demijelinizacijom, pogotovo sive tvari te bržim kliničkim napredovanjem bolesti (53). Područja demijelinizacije se mogu djelomično remijelinizirati. Remijelinizacija je izraženija u lezijama u aktivnoj ranoj fazi bolesti, ali se odvija i u kroničnim lezijama. Kod

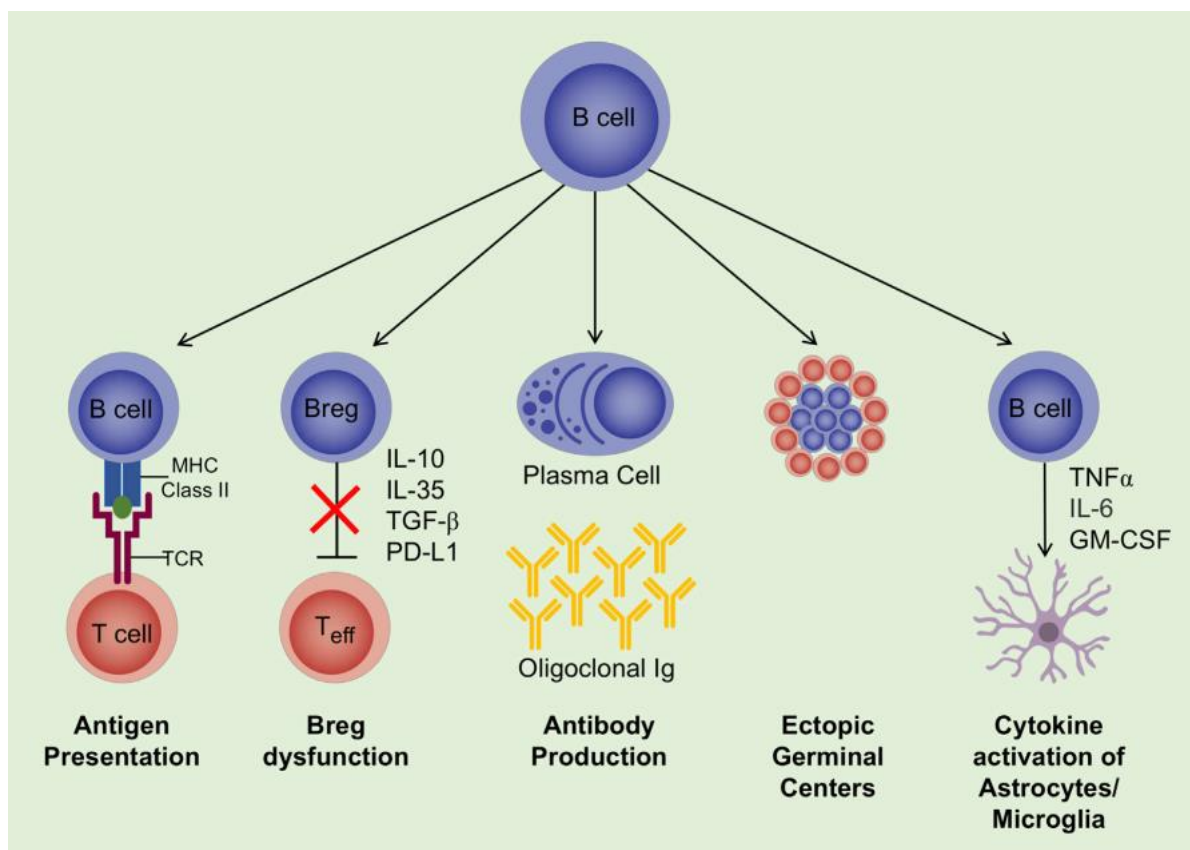
nekih bolesnika je remijelinizacija više izražena nego kod drugih, a razlozi za to još uvijek nisu poznati (52). Također, ustanovljeno je da se proces remijelinizacije odvija u većem opsegu u sivoj tvari nego u bijeloj tvari mozga (54).

Smatra se da autoimuni proces u MS-u započinje na periferiji aktivacijom autoreaktivnih efektorskih CD4+ T limfocita koji potom ulaze u SŽS (48, 55). Podtipovi CD4+ stanica Th1 i Th17 se smatraju glavnima u iniciranju patološkog procesa kod MS-a. Ta dva podtipa CD4+ stanica luče citokine IL17 i IFN $\gamma$  koji aktiviraju native imunološke stanice u SŽS-u (mikroglia, astrocite i makrofage), pojačavaju funkciju antigen prezentirajućih stanica, induciraju proizvodnju proupalnih citokina i reaktivnih vrsta kisika i dušika. Osim CD4+ stanica važnu ulogu u razvoju MS-a imaju i efektorski CD8+ limfociti. Oni mogu uzrokovati smrt oligodendrocita i oštećenje neurona, ali i lučiti IL17 i IFN $\gamma$  te tako dodatno potencirati patološke procese u SŽS-u. Pronađene su i različite podvrste regulatornih stanica koje moduliraju imunološku aktivnost te mogu suprimirati imunološku reakciju i aktivnost bolesti. Do sada su identificirane regulatorne CD8+, dva tipa regulatornih CD4+ (FoxP3+ i Tr1), regulatorne NK (engl. *natural killer*) stanice i B regulatorne stanice. Suprimiranje aktivnosti i/ili disfunkcija ovih regulatornih stanica rezultira povećanom aktivnosti bolesti (55) (Slika 3).



**Slika 3.** Efektorske T stanice i regulatorne stanice u MS-u (preuzeto od Baecher-Allan i sur. 2018. (55))

Iako se smatra da je MS bolest posredovana T limfocitima, važnu ulogu u patogenezi imaju i B limfociti. Gotovo svi bolesnici imaju oligoklonske vrpce imunoglobulina u likvoru. Te vrpce luče umnoženi klonovi B limfocita, a do sada nije pronađen specifičan antigen. Istraživanja sugeriraju da bi svaki pacijent mogao imati različite specifične antigene proteina koji su uključeni u stanični stres, apoptozu i upalne procese. Oligoklonske vrpce su povezane s većom aktivnosti bolesti i većom onesposobljenosti bolesnika (56). Osim lučenja protutijela, B limfociti imaju još nekoliko važnih uloga u patogenezi MS-a i održavanju upalne reakcije. Mogu djelovati kao antigen prezentirajuće stanice za aktivaciju T limfocita, lučiti upalne citokine i formirati ektopične meningealne limfoidne strukture. Disfunkcija B regulatornih limfocita također može pridonijeti održavanju upale (55) (Slika 4).



**Slika 4.** Uloga B limfocita u MS-u (preuzeto od Baecher-Allan i sur. 2018. (55))

U progresivnoj fazi MS-a manje je izražen ulazak autoreaktivnih stanica s periferije u SŽS, a upalni proces se više odvija i podržava preko nativnih imunoloških stanica (mikroglia i astrociti) i B limfocita (tzv. kompartimentalizacija upalnog procesa u SŽS-u). B limfociti su važni u kontekstu formiranja ranije spomenutih ektopičnih limfoidnih struktura u moždanim ovojnica koje su povezane s kortikalnom demijelinizacijom i bržim napredovanjem bolesti (53, 55). Aktivirana mikroglia luči proupalne citokine, proteinaze i komplement, a astrociti proizvode neurotoksične molekule poput dušičnog oksida i TNF $\alpha$  i privlače neurotoksične upalne monocite u SŽS. Osim ovih imunološko posredovanih procesa, u progresivnoj MS se odvijaju i procesi kojima je imunološki proces bio okidač, ali su neovisni o imunološkom sustavu. To su mitohondrijsko oštećenje i povećana proizvodnja reaktivnih vrsta kisika i dušika, oksidativni stres i ekscitotoksičnost glutamata. Svi ovi imunološko ovisni i neovisni procesi dovode do gubitka aksona i neurodegeneracije (55).

Sve veći napredak u istraživanjima patofizioloških procesa kod MS-a je omogućio i veliki napredak u terapijskim mogućnostima, posebice kod relapsnog oblika. Daljnja istraživanja i razumijevanje patofizioloških procesa omogućit će razvoj efikasnijih i sigurnijih terapijskih

rješenja, što je posebno važno za bolesnike s progresivnim oblicima MS-a kod kojih su, za sada, terapijske mogućnosti značajno manje (48, 55).


### 1.3. Klinička slika i oblici multiple skleroze

Simptomi MS-a ovise o tome koje područje SŽS-a je zahvaćeno. Nastup simptoma je najčešće postupan tijekom nekoliko dana. Često je prvi simptom unilateralni optički neuritis koji se prezentira postupnim gubitkom vida na jedno oko, bolnošću pri pomicanju oka i poremećajem kolornog vida (57). Lezije u kralježničnoj moždini uzrokuju mijelitis, obično parcijalni, koji se prezentira osjetnim i/ili motoričkim simptomima čija težina i opseg zahvaćenosti variraju od blažeg osjetnog poremećaja do teške tetrapareze sa znakovima lezije gornjeg motoneurona. Kao posljedica mijelitisa još se mogu razviti i spasticitet, grčevi, disfunkcija mokraćnog mjehura, konstipacija i erektilna disfunkcija. Oštećenje u moždanom deblu se može prezentirati dvoslikom, oscilopsijom, internuklearnom i drugim oftalmoplegijama, smjerno poglednim nistagmusom, osjetnim ispadima na licu, vrtoglavicom, dizatrijom i disfagijom (57, 58). Tremor (posturalni i akcijski), dizatrija, ataksija i dismetrija se mogu javiti kod zahvaćenosti malog mozga i njegovih puteva. Simptomi zahvaćenosti hemisfera velikog mozga su kognitivna oštećenja (od poremećaja pažnje, rasuđivanja i izvršnih funkcija u ranoj MS do demencije u kasnoj MS), senzorički i motorički ispadi te depresija. Rijetko se kao simptomi MS-a javljaju epileptički napadaji i fokalni kortikalni ispadi. Kod bolesnika se može javiti i neuropatska bol i umor (58). Često je i pogoršanje simptoma MS-a pri vježbanju i/ili povišenoj tjelesnoj ili vanjskoj temperaturi (Uthoffov fenomen) (59).

Razvojem farmakoterapijskih mogućnosti za MS te rastućim brojem kliničkih studija razvila se i potreba kliničara i istraživača za što jasnijom klasifikacijom oboljelih od MS-a. Standardizirana klasifikacija bi omogućila bolje međusobno razumijevanje i razmjenu podataka kliničara, kao i bolji probir skupina bolesnika za nove kliničke studije. Tako su 1996. godine Lublin i suradnici proveli upitnik među međunarodnim kliničkim istraživačima MS-a. Temeljem tog upitnika klinički tijek MS-a je podijeljen na 4 oblika: relapsno-remitirajući (RRMS), primarno progresivni (PPMS), sekundarno progresivni (SPMS) i progresivno-relapsni (PRMS) (60). Napredovanje u znanju o patologiji i kliničkim aspektima bolesti je dovelo do potrebe za reevaluacijom navedene podjele. Stoga je 2013. godine predložena nova podjela u kojoj je klinički izolirani sindrom (CIS) uveden kao dio kliničkog spektra MS-a, a PRMS je kategoriziran kao podtip PPMS. Ova podjela se i danas koristi. Izdvojena su 4 oblika MS-a (CIS, RRMS, PPMS i SPMS), a svaki oblik se dijeli na aktivni i neaktivni. Aktivna MS je definirana klinički relapsom ili radiološki na magnetskoj rezonanciji (MR) pojavom lezija koje se imbibiraju gadolinijem (Gd<sup>+</sup> lezije), pojavom novih i/ili povećanjem prijašnjih T2 lezija (hiperintenzivne lezije vidljive u T2 mjerenom vremenu) tijekom određenog vremenskog

perioda. Poželjno je minimalno jedan put godišnje procijeniti aktivnost bolesti. Također, preporučeno je da se izraz progresija koristi samo za bolesnike s progresivnom bolesti (PPMS ili SPMS) koja se postupno klinički pogoršava tijekom određenog vremenskog perioda. Progresija se procjenjuje kliničkim pregledom najmanje jednom godišnje. Koristeći kriterije aktivnosti i progresije postoje 4 moguće podkategorije progresivne bolesti: aktivna s progresijom, aktivna bez progresije, neaktivna s progresijom i neaktivna bez progresije (61, 62) (Tablica 1).

**Tablica 1.** Opis fenotipa progresivne bolesti (preuzeto i prilagođeno prema Lublin i sur. 2014. (61))

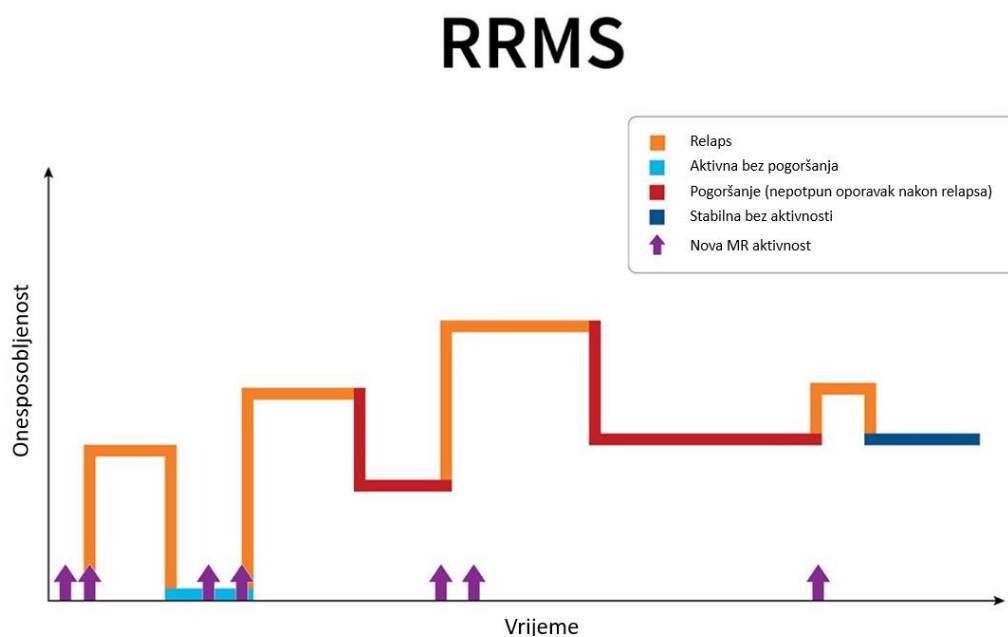
|                                                                                                           |                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Primarno progresivna<br>(progresivni razvoj<br>onesposobljenosti od<br>početka bolesti)                   | Aktivna* s progresijom <sup>#</sup>           |
|                         | Aktivna* bez progresije                       |
|                                                                                                           | Neaktivna s progresijom <sup>#</sup>          |
| Sekundarno progresivna<br>(progresivni razvoj<br>onesposobljenosti nakon<br>inicijalnog relapsnog tijeka) | Neaktivna bez progresije<br>(stabilna bolest) |
| *Aktivnost = klinički relapsi i/ili MRI (Gd+ lezije;<br>nove/povećanje T2 lezija)                         |                                               |
| <sup>#</sup> Progresija procijenjena kliničkim pregledom jednom<br>godišnje                               |                                               |

Za bolesnike koji nemaju kliničkih znakova bolesti, a na MR-u imaju lezije tipične za MS se koristi termin radiološki izolirani sindrom (RIS) (63). RIS se ne smatra dijelom kliničkog fenotipa MS-a jer sami radiološki nalazi bez kliničke slike nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze MS-a (61). Tijekom petogodišnjeg praćenja 30-37% bolesnika prijeđe u neki od kliničkih oblika MS-a (63). Čimbenici rizika za prelazak RIS-a u klinički oblik MS-a su dob mlađa od 37 godina, muški spol i lezije u kralježničnoj moždini (64).

Klinički izolirani sindrom je prva klinička epizoda u kojoj bolesnik ima simptome i znakove koji upućuju na demijelinizacijski proces u SŽS-u. Početak je akutan ili subakutan, a doseže

vrhunac unutar 2-3 tjedna. Da bi se klinička epizoda okarakterizirala kao CIS mora trajati najmanje 24 sata u odsustvu povišene tjelesne temperature, infekcije i kliničkih znakova encefalopatije. CIS je monofazičan događaj (izoliran u vremenu), a najčešće je i monofokalan (izoliran u prostoru), tj. zahvaća jedno područje u SŽS-u (najčešće optički živac, kralježničnu moždinu, moždano deblo ili cerebelum). Rjeđe, CIS može biti multifokalan, tj. simptomi i znakovi ukazuju na zahvaćenost više područja (diseminacija u prostoru). Rizik za prelazak CIS-a u MS je veći kod bolesnika koji imaju više lezija na MR-u. On iznosi 60-80%, za razliku od bolesnika kod kojih je na MR-u prisutna samo jedna simptomatska lezija gdje je rizik oko 20%. Također, bolesnici koji imaju jednu ili više infratentorijskih lezija imaju nešto veći rizik od prelaska CIS-a u MS. Prisutnost oligoklonskih vrpca u likvoru kod bolesnika koji na MR-u imaju malo lezija ili ih uopće nemaju također povećava rizik od konverzije CIS-a u MS (65).

Relapsno-remitirajući oblik MS-a je najčešći i prisutan je kod otprilike 85% bolesnika (57, 63). Za ovaj oblik je karakteristično izmjenjivanje relapsa i klinički stabilnih perioda bez novih neuroloških ispada, tj. remisije (63) (Slika 5).



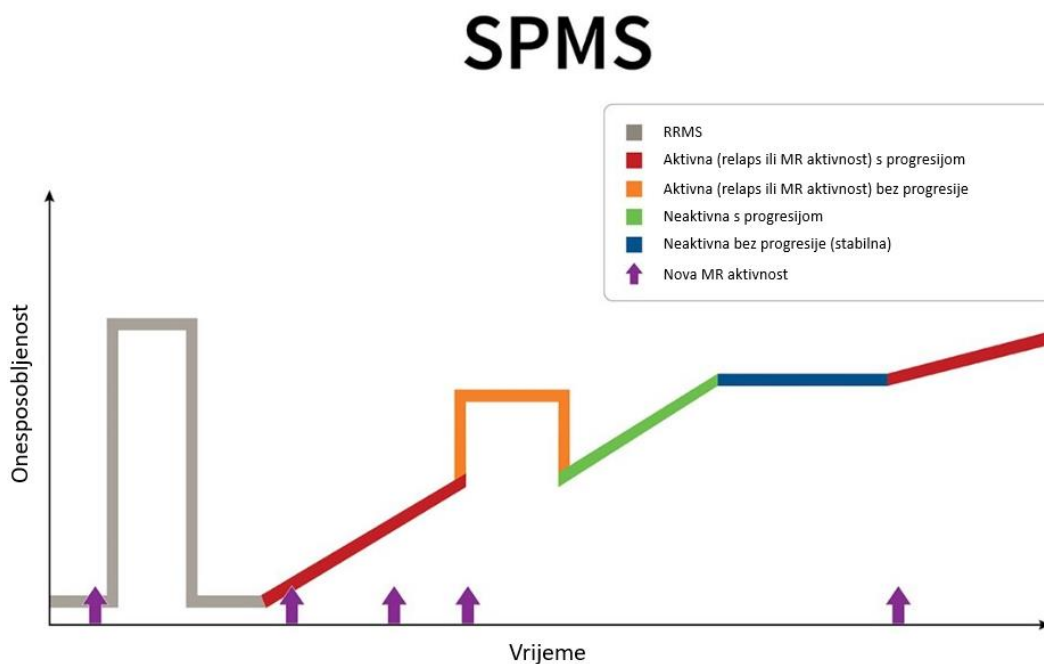
**Slika 5.** Klinički tijek RRMS-a (preuzeto i prilagođeno prema [www.nationalmssociety.org](http://www.nationalmssociety.org) (66))

Relaps je definiran kao akutna ili subakutna monofazična epizoda neuroloških simptoma i znakova tipičnih za MS koja traje najmanje 24 sata u odsustvu povišene tjelesne temperature ili infekcije. Simptomi i znakovi se mogu potpuno povući ili zaostaje rezidualni deficit (67). Nakon 34-59% relapsa zaostane rezidualni deficit. Stupanj oporavka nakon relapsa značajno



varira između različitih bolesnika i čini se da na njega utječe težina samog relapsa (68). Rezidualni deficiti nakon relapsa s vremenom utječu na sve veće nakupljanje oštećenja, a time i pogoršanje kliničkog statusa. Osim pogoršanjem nakon relapsa klinički status se pogoršava i neovisno o relapsnoj aktivnosti, ali taj mehanizam je izraženiji u progresivnoj fazi bolesti (69). Učestalost relapsa je veća kod mlađih bolesnika, a sa starenjem se njihova učestalost smanjuje. Što se tiče potencijalnih okidača za relaps, dokazana je povezanost infekcija (gornjeg respiratornog trakta, urinarnih i gastroenteritisa) s povećanim rizikom za relaps. U trudnoći je rizik za relaps manji, dok je u postpartalnom periodu rizik veći i postupno se smanjuje do kraja prve postpartalne godine (63).

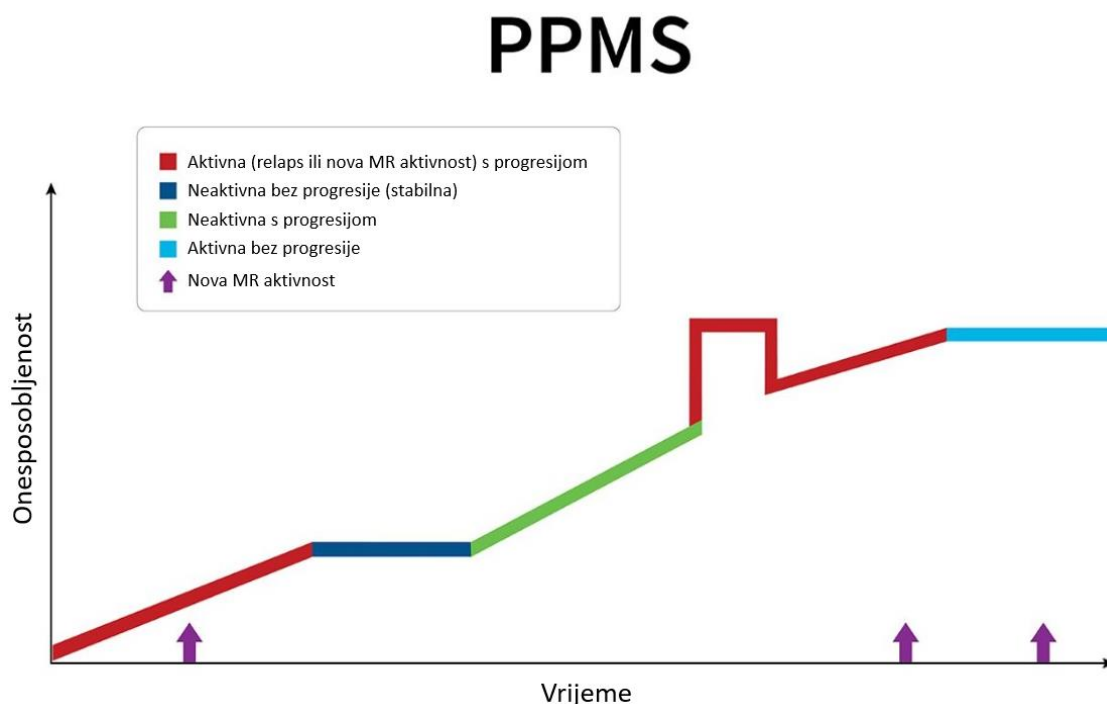
Većina neliječenih bolesnika s RRMS-om s vremenom progredira u sekundarno progresivni oblik. Medijan prelaska RRMS-a u SPMS je otprilike 20 godina (raspon od 1 do 51 godine) kod neliječenih bolesnika (70). Ovu fazu bolesti obilježava postupna progresija kliničke slike neovisno o relapsima, iako se povremeno mogu javiti relapsi kao i periodi relativne stabilnosti (63) (Slika 6).



**Slika 6.** Klinički tijek SPMS-a (preuzeto i prilagođeno prema [www.nationalmssociety.org](http://www.nationalmssociety.org) (66))

Progresija je definirana kao pogoršanje kliničkog statusa neovisno o relapsima koje traje minimalno 6-12 mjeseci (61, 63, 70). Kako su RRMS i SPMS spektar iste bolesti među njima nije jasno definirana granica, te je tako i postavljanje dijagnoze SPMS-a često retrospektivno i otežano. Vrijeme do postavljanja dijagnoze SPMS-a je gotovo 3 godine. Između ostalog, razlog za to je i taj što se progresija kod RRMS-a dugoročno polako odvija i neovisno o relapsima pa može ostati neprimijećena od strane bolesnika i liječnika (tzv. tiha progresija). Jedan od razloga je i nedostatak jasnih kliničkih, radioloških ili drugih kriterija za definiranje prelaska RRMS-a u SPMS (70). Dok su kod RRMS-a glavni uzrok onesposobljenosti bolesnika relapsi, u progresivnoj bolesti je dominantni uzrok progresija neovisna o relapsima (69). Čimbenici rizika za brži prijelaz RRMS-a u SPMS su viša dob pri dijagnozi MS-a, muški spol, veća učestalost relapsa u ranim fazama MS-a, slabiji oporavak nakon relapsa, zahvaćenost kralježnične moždine, više T2 lezija i smanjeni volumen mozga na MR-u (69, 70).

Otpriblike 10-20% bolesnika ima klinički fenotip primarno progresivne MS. Ovaj oblik karakterizira postupna progresija od početka bolesti i izostanak početne relapsno-remitirajuće faze. Progresija ne napreduje jednakomjerno tijekom bolesti, već su mogući superponirani relapsi kao i periodi relativne stabilnosti bolesti (63) (Slika 7.)



**Slika 7.** Klinički tijek PPMS-a (preuzeto i prilagođeno prema [www.nationalmssociety.org](http://www.nationalmssociety.org) (66))

Sve više kliničkih, radioloških i genetskih podataka upućuje na to da je PPMS dio spektra MS-a (63). Patofiziološki procesi u podlozi PPMS-a i SPMS-a su vjerojatno isti (55, 61). Također, stope progresije onesposobljenosti su slične kod obje vrste progresivne MS. Smatra se da bi razlog za nedostatak relapsno-remitirajuće faze kod PPMS-a mogle biti klinički tihe lezije (63). Tome u prilog govori i činjenica da otprilike 10% bolesnika s RIS-om razvije PPMS (64).

U zadnje vrijeme sve više činjenica sugerira da je klinički tijek MS-a bolje sagledati kao kontinuum u kojem istovremeno sudjeluju patofiziološki procesi oštećenja tkiva i kompenzatorni procesi (neuroplastičnost i remijelinizacija). O međusobnom odnosu i ravnoteži ovih mehanizama ovisi klinička slika i tijek bolesti. Pretpostavlja se da će daljnjim razvojem spoznaja odluke o liječenju biti utemeljene više na biološkim mjerama (uključujući posebne MR tehnike, biomarkere iz krvi i likvora, pozitronsku emisijsku tomografiju, optičku koherentnu tomografiju i vidne evocirane potencijale) aktivnosti bolesti nego na dosadašnjoj klasičnoj kliničkoj podjeli na 4 oblika (71).

#### 1.4. Dijagnostika multiple skleroze

Dijagnoza MS-a se postavlja interpretacijom i integracijom anamneze, kliničkog pregleda, radioloških i laboratorijskih nalaza. Niti jedan radiološki ili laboratorijski nalaz sam po sebi nije dovoljan za postavljanje dijagnoze. Sve nalaze je potrebno razmatrati u kontekstu anamneze i kliničke slike tipične za MS. Pri tome je za postavljanje dijagnoze važno dokazati diseminaciju bolesti u prostoru i vremenu. Paraklinički testovi koji se koriste u dijagnostici MS-a su MR i analiza likvora (57, 67).

MR je od 2000. godine važan paraklinički test i uz tipičnu kliničku sliku i upotrebu dijagnostičkih kriterija može pomoći u brzom postavljanju dijagnoze MS-a sa samo jednim snimanjem (3, 72). Zbog važne uloge MR-a u postavljanju dijagnoze bitni su standardizirani protokoli snimanja te razlikovanje MR karakteristika tipičnih za MS od atipičnih i smjernice za pravilnu interpretaciju nalaza (72). Na MR-u je MS lezija definirana kao područje žarišne hiperintenzivnosti na T2 mjerenim (T2, FLAIR-engl. *fluid attenuated inversion recovery* ili sličnim) vremenima ili PD (engl. *proton density*) sekvencama. Tipične lezije su okruglog ili jajolikog oblika i veličina im varira od nekoliko milimetara do više od 2 cm u promjeru. Prisutne su u obje hemisfere, ali je često u ranim fazama bolesti njihov raspored blago asimetričan. Iako ih se može naći u bilo kojem području, sklone su zahvaćanju specifičnih područja bijele tvari. To su: periventrikularna i jukstakortikalna bijela tvar, korpus kalozum, infratentorijalna područja (posebno pons i cerebelum) i kralježnična moždina (ponajprije cervikalni segment). Posebno je važna i imbibicija lezija kontrastnim sredstvom na bazi gadolinija. Lezije koje se imbibiraju gadolinijem su vidljive kao područja hiperintenzivnosti u T1 mjerenom vremenu najmanje 5 minuta nakon aplikacije kontrastnog sredstva. Imbibicija je prolazna, traje 2-8 tjedana (tipično je 4 tjedna) i viđa se kod novonastalih lezija (73). Zbog potrebe za standardizacijom protokola snimanja grupa europskih eksperata koji se bave istraživanjem MR-a kod MS-a (MAGNIMS, engl. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*) je 2015. godine donijela smjernice za korištenje MR-a kod MS-a. Isto je 2016. godine napravio i konzorcij MS centara (CMSC, engl. *Consortium of Multiple Sclerosis Centers*). Razvojem novih mogućnosti i spoznaja došlo je do potrebe za revizijom tih smjernica. Napravljena je revizija MAGNIMS smjernica i CMSC smjernica, a u reviziju su uključeni i eksperti iz NAIMS (engl. *North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative*). Tako su 2021. godine donesene međunarodne MAGNIMS-CMSC-NAIMS smjernice za upotrebu MR-a za dijagnozu, prognozu i praćenje učinka liječenja MS-a koje su i danas u upotrebi. Prema smjernicama, preporučena je upotreba aparata najmanje jakosti 1,5

T, a poželjno je koristiti aparat od 3 T jakosti magnetskog polja. Za inicijalni dijagnostički protokol MR mozga preporučene su aksijalne T2 sekvence, aksijalne i sagitalne FLAIR sekvence te aksijalne postkontrastne T1 sekvence. Kod inicijalnog dijagnostičkog protokola preporučuju se i snimke kralježnične moždine i to sagitalne T2 sekvence, PD ili STIR (engl. *short tau inversion recovery*) sekvence te postkontrastne sagitalne T1 sekvence. Ukoliko nisu zadovoljeni kriteriji za dijagnozu MS na inicijalnom MR snimanju, a postoji klinička sumnja na MS potrebno je ponavljati snimke mozga svakih 6-12 mjeseci. Pri tome se ne preporuča upotreba kontrasta niti rutinsko snimanje kralježnične moždine (74).

Pretrage likvora imaju također važnu ulogu u dijagnostici MS-a. Izraženija proteinorahija (preko 1 g/L) i pleocitoza (više od 50 stanica po mm<sup>3</sup>) nisu tipične za MS i upućuju na neku drugu dijagnozu. Iako intratekalna sinteza protutijela nije specifična za MS, ako se nađe kod bolesnika s tipičnom kliničkom slikom podupire dijagnozu MS-a. Najpouzdaniji indikator intratekalne sinteze protutijela je prisustvo dvije ili više oligoklonskih vrpce imunoglobulina u likvoru, ali ne u serumu (67). Oligoklonske vrpce u likvoru se nađu kod 90-95% bolesnika i u slučaju negativnog nalaza potrebno je posumnjati i na druge dijagnoze, posebice u slučaju atipične kliničke slike i/ili MR nalaza (67, 75).

Pokušaji standardizacije kriterija za dijagnozu MS-a sežu još od prvih kliničkih Schumacherovih kriterija iz 1965. godine (76). Poserovi kriteriji iz 1983. godine osim kliničke slike uključuju evocirane potencijale i likvorske parametre (77). Međunarodni panel stručnjaka za dijagnozu MS-a 2001. godine donosi revidirane kriterije u koje je po prvi put uključena i MR (78). Ti kriteriji su postali poznati pod nazivom McDonaldovi kriteriji po predsjedniku panela dr. Williamu Ianu McDonaldu (79). Od tada su revidirani još tri puta; 2005., 2010. i 2017. godine (67, 79). Do danas se kriteriji iz 2017. godine koriste za postavljanje dijagnoze MS-a (2, 48). Važno je naglasiti da se ovi kriteriji primarno koriste kod bolesnika s CIS-om, tj. u slučajevima gdje je već velika vjerojatnost MS-a. Također je važno detaljno sagledati sve kliničke i dijagnostičke značajke i osigurati da ne postoje atipične značajke, a time i veća vjerojatnost neke druge dijagnoze. Za dijagnozu MS-a potrebno je zadovoljiti kriterije diseminacije bolesti u prostoru i vremenu uz isključenje drugih dijagnoza koje bi objasnile kliničku sliku. Diseminacija u prostoru i vremenu se utvrđuje anamnestičkim podacima, kliničkim pregledom i/ili parakliničkim postupcima. Anamnestički podaci o dva ili više relapsa zadovoljavaju kriterij diseminacije u vremenu. Ukoliko se kliničkim pregledom nađu znakovi oštećenja dva ili više funkcionalnih sustava SŽS-a zadovoljen je kriterij diseminacije u prostoru. Kriterij diseminacije u prostoru na MR-u je zadovoljen kada se nađu jedna ili više T2

lezija karakterističnih za MS u dva ili više od slijedeća četiri područja SŽS-a: periventrikularno, kortikalno ili jukstakortikalno, infratentorijalno i spinalno. Kriterij diseminacije u vremenu na MR-u je zadovoljen kada se istovremeno nađu Gd+ lezije i lezije koje se ne imbibiraju kontrastom ili bilo kada na kontrolnom MR snimanju kada se nađu nove T2 lezije ili Gd+ lezije. U određenim situacijama prisutnost oligoklonskih vrpca može ispunjavati kriterij diseminacije u vremenu (npr. kod bolesnika s CIS-om kod kojih je ispunjen klinički ili MR kriterij diseminacije u prostoru) (Tablica 2). Bolesnici s CIS-om koji ne ispunjavaju dijagnostičke kriterije su svrstani u kategoriju moguće MS.

**Tablica 2.** McDonaldovi kriteriji iz 2017. godine za dijagnozu MS-a kod bolesnika s CIS-om na početku bolesti (preuzeto i prilagođeno prema Thompson i sur. 2018. (67))

| Broj objektivnih kliničkih dokaza lezija |                                                                                                | Dodatni podaci potrebni za dijagnozu MS                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 2 kliničke atake                       | ≥ 2                                                                                            | Nisu potrebni dodatni testovi za dokaz diseminacije u prostoru i vremenu (ukoliko je moguće svim bolesnicima sa sumnjom na MS bi trebalo učiniti MR mozga, a ovisno o kliničkim i parakliničkim podacima i spinalni MR te analizu likvora) |
| ≥ 2 kliničke atake                       | 1 (kao i jasan anamnestički podatak o prijašnjoj ataci koja zahvaća određenu anatomsku regiju) | Nisu potrebni dodatni testovi za dokaz diseminacije u prostoru i vremenu (ukoliko je moguće svim bolesnicima sa sumnjom na MS bi trebalo učiniti MR mozga, a ovisno o kliničkim i parakliničkim podacima i spinalni MR te analizu likvora) |
| ≥ 2 kliničke atake                       | 1                                                                                              | Diseminacija u prostoru dokazana dodatnom kliničkom atakom u različitom području SŽS-a ili MR-om                                                                                                                                           |
| ≥ 1 klinička ataka                       | ≥ 2                                                                                            | Diseminacija u vremenu dokazana dodatnom kliničkom atakom u različitom području SŽS-a ili MR-om ILI dokazom oligoklonskih vrpca u likvoru                                                                                                  |
| ≥ 1 klinička ataka                       | 1                                                                                              | I<br><br>Diseminacija u prostoru dokazana dodatnom kliničkom atakom u različitom području SŽS-a ili MR-om                                                                                                                                  |
|                                          |                                                                                                | Diseminacija u vremenu dokazana dodatnom kliničkom atakom u različitom području SŽS-a ili MR-om ILI dokazom oligoklonskih vrpca u likvoru                                                                                                  |

McDonaldovi kriteriji obuhvaćaju i dijagnozu PPMS-a. Dijagnoza se može postaviti kod bolesnika s progresijom onesposobljenosti tijekom jedne godine. Uz to je potrebno zadovoljavati dva od slijedeća tri kriterija: dvije ili više T2 lezija u kralježničnoj moždini,

prisutnost oligoklonskih vrpca imunoglobulina u likvoru i jedna ili više T2 lezija tipičnih za MS u jednom ili više od slijedećih područja- periventrikularno, kortikalno ili jukstakortikalno te infratentorijalno (67).

Cilj McDonaldovih smjernica je brzo i točno postavljanje dijagnoze MS-a što je važno radi pravovremenog liječenja i praćenja bolesnika. Također je važno imati u vidu i potencijalne opasnosti postavljanja pogrešne dijagnoze, pogotovo u kontekstu raznih terapijskih mogućnosti za MS koje sa sobom nose i određene rizike za bolesnike. Stoga je bolesnike u kategoriji moguće MS i one čija dijagnoza CIS-a nije sigurna potrebno klinički i radiološki pratiti dok se eventualno ne ispune svi kriteriji za postavljanje dijagnoze definitivne MS (67).

Novija istraživanja postavljaju fokus na još neke parakliničke testove koji bi mogli olakšati dijagnozu MS-a. Tako se predlaže uvođenje optičkog živca kao petog SŽS područja za kriterij diseminacije u prostoru. Lezija optičkog živca dokazuje se MR-om, optičkom koherentnom tomografijom (OCT, engl. *Optical Coherence Tomography*) i vidnim evociranim potencijalima (VEP, eng. *visual evoked potential*) (80). Velika su očekivanja za serumski neurofilament (neuron specifični citoskeletni protein koji se nakon neuronalnog oštećenja otpušta u likvor i krv) i kapa slobodne lake lance imunoglobulina u likvoru kao potencijalnih biomarkera za dijagnozu MS-a (81, 82). Istražuju se i potencijalni novi dijagnostički biomarkeri u MR-u kao što su znak centralne vene (engl. *central vein sign*), kronične aktivne lezije (engl. *paramagnetic rim lesions*) i kortikalna demijelinizacija. Također se istražuje i potencijalna korist umjetne inteligencije kao pomoćnog alata za neuroradiologe u prepoznavanju tipičnih MR karakteristika MS-a (72). Zbog napretka u dijagnostici MS-a pojavila se potreba za revizijom aktualnih smjernica koja će uzeti u obzir potencijalne nove biomarkere, a očekuje se tijekom 2024. godine (83).

## 1.5. Praćenje bolesnika s multiplom sklerozom

Standardizirana i objektivna procjena bolesnikovog stanja je od velike važnosti u liječenju i praćenju bolesnika s MS-om. Zbog heterogenosti same bolesti praćenje bolesnika je vrlo izazovno. Paraklinički testovi još uvijek ne mogu zamijeniti kliničke testove u procjeni stanja bolesnika (84).

Jedan od prvih standardiziranih kliničkih testova u upotrebi još od 1983. godine je Kurtzkeova proširena skala statusa onesposobljenosti (EDSS, engl. *Expanded Disability Status Scale*) (85). Još uvijek je u širokoj upotrebi i zlatni je standard za ocjenu razine onesposobljenosti i pogoršanja (84, 86). Neurološkim pregledom se procjenjuje osam funkcionalnih sustava i sposobnost hodanja. Funkcionalni sustavi su: piramidni, cerebelarni, moždano deblo, osjetni, mokraćni mjehur i debelo crijevo, vidni, kognitivni i ostali. Brojčano se ocjenjuje funkcija pojedinog sustava od 0 (uredna funkcija) do 5 ili 6. Jedino se ocjena iz kategorije tzv. ostali boduje s 0 (uredna funkcija) ili 1 (85). Konačni EDSS rezultat se izražava ocjenom od 0 (uredan neurološki status) do 10 (smrt zbog MS-a). Iznad EDSS 1 ocjene su u inkrementnom intervalu od 0,5. Utjecaj zbroja oštećenja funkcionalnih sustava na konačan EDSS rezultat nije konstantan. EDSS rezultat od 0 do 4 ovisi o rezultatu pregleda funkcionalnih sustava i više je marker oštećenja nego onesposobljenosti. EDSS 4,5 do 7,5 procjenjuje sposobnost hodanja bolesnika. EDSS 7,5 i viši odražava sposobnost svakodnevnih aktivnosti kod nepokretnih bolesnika (84, 85). EDSS ima nekoliko ograničavajućih čimbenika. Tako su npr. vidna, kognitivna i funkcija ruke podcijenjene i promjene u tim sustavima ne moraju nužno utjecati na promjenu globalnog EDSS rezultata (87). Osjetljivost EDSS-a na promjene u statusu bolesnika je umjerena. Ono što često utječe na osjetljivost EDSS-a je visoka inter- i intravarijabilnost ispitivača (84). Dokumentirana je stopa intervarijabilnosti ispitivača 30-50% u ocjenjivanju funkcionalnih sustava i ukupnog EDSS rezultata (87). Sva ova ograničenja mogu predstavljati problem u kliničkom praćenju bolesnika, ali i u kliničkim istraživanjima novih i postojećih terapijskih opcija. Usprkos ograničenjima EDSS se od svih ocjenskih ljestvica najčešće koristi, kako u kliničkom radu tako i kao primarni ishod kliničkih istraživanja (84).

Zbog ograničenja EDSS-a razvili su se i drugi funkcionalni testovi. Češće korišten je MSFC (engl. *Multiple Sclerosis Functional Composite*) test (88). Ovaj test mjeri utjecaj MS-a na tri ključna funkcionalna sustava: funkciju noge i hod, funkciju ruke i šake te kognitivnu funkciju. Funkcija nogu se mjeri testom hodanja T25W (engl. *Timed 25-Foot Walk*). U sekundama se



mjeri vrijeme koje je potrebno bolesniku da prijeđe udaljenost 7,62 m (25 stopa) u dva navrata (89). Ovaj test se može koristiti i samostalno, osjetljiv je na kliničke promjene statusa, lako se izvodi i može biti vrijedan indikator onesposobljenosti (90). Za mjerenje funkcije ruke i šake koristi se 9HPT (engl. *9-Hole Peg Test*) u kojem se mjeri vrijeme koje je potrebno bolesniku da stavi 9 klinova u 9 rupa na dasci i da ih potom ukloni. Kognitivne funkcije se ispituju pomoću PASAT-3 (engl. *Paced Auditory Serial Addition Test*). Test se izvodi na način da se bolesniku preko audiosustava pušta 60 jednoznamenkastih brojeva svako 3 sekunde, a on mora zbrojiti svaki slijedeći broj s prethodnim brojem. Bilježi se broj točnih odgovora. PASAT-3 omogućuje procjenu koncentracije, brzine procesuiranja auditornih informacija, fleksibilnosti i računanja (89). Vrijednosti sva tri navedena testa se pretvore u z-vrijednosti standardizirane prema referentnoj populaciji, a zatim se uprosječe da se izračuna ukupni MSFC rezultat. Što je rezultat veći, veća je razlika od referentne grupe. Iako ima dobru osjetljivost na promjenu kliničkog statusa, ovaj test je više zaživio u kliničkim studijama nego u svakodnevnom kliničkom radu, vjerojatno zbog otežane interpretacije rezultata (84, 86).

Kao mjera za određivanje progresije u progresivnoj bolesti preporučeno je koristiti EDSS- Plus. U tom testu osim EDSS-a određuju se još T25W test i 9HPT. Smatra se da ovaj kompozitni test bolje detektira progresiju u progresivnim oblicima bolesti (91, 92).

Postoji još funkcionalnih testova koje obavljaju kliničari, kao i ocjenskih ljestvica koje popunjavaju sami bolesnici, ali se značajno manje koriste u kliničkoj praksi i istraživanjima. Razlozi su otežana interpretacija i korištenje u kliničkoj praksi ili neispunjavanje metodoloških standarda, posebno za korištenje u kliničkim istraživanjima (84, 88).

Sve veći broj terapijskih opcija za RRMS, SPMS i PPMS donio je i potrebu za češćim MR kontrolama bolesnika radi procjene aktivnosti bolesti i učinkovitosti liječenja, kao i radi eventualnih komplikacija liječenja. Prema važećim MAGNIMS-CMSC-NAIMS smjernicama prije uvođenja određene terapije se preporuča incijalno MR snimanje. Nakon 3-6 mjeseci je indicirano kontrolno snimanje, obično bez kontrastnog sredstva, na kojem se traže znakovi aktivnosti bolesti (nove T2 ili povećavajuće postojeće T2 lezije i eventualno Gd+ lezije). Bolesnicima na terapiji je potrebno raditi kontrolna MR snimanja nakon toga jedan put godišnje, a nakon nekoliko godina kod kliničkih stabilnih može i rjeđe (ukoliko sigurnosni protokol samog lijeka ne zahtijeva češće snimanje). Spinalni MR se ne preporuča rutinski u praćenju bolesnika. Također se ne preporuča rutinska upotreba kontrastnih sredstava, osim ako je nužno zbog kliničkih indikacija (74).

Samo kliničko ili radiološko praćenje bolesnika nije dovoljno za procjenu aktivnosti bolesti i odgovora na liječenje (86, 93). Zbog potrebe za ocjenom učinkovitosti liječenja razvijena je kompozitna procjena NEDA (engl. *no evidence of disease activity*, bez dokaza o aktivnosti bolesti). Najčešće se koristi NEDA-3 koja koristi 3 mjere. Bolesnik mora biti bez relapsa, bez pogoršanja onesposobljenosti (definirano EDSS rezultatom koji se ne pogoršava) i bez aktivnosti na MR-u (bez novih ili povećavajućih T2 lezija i bez Gd+ lezija) u određenom vremenskom razdoblju, najčešće 3-12 mjeseci. Ovaj se koncept koristi predominantno u kliničkim istraživanjima, ali rastući je interes i za korištenje u kliničkoj praksi gdje bi mogao pomoći kliničarima u odlukama o liječenju. Poteškoće u implementaciji NEDA procjene u kliničkoj praksi proizlaze iz nedostatka standardiziranih preporuka za mjerenje i definicija (94).

Kombinacija kliničkih alata i MR-a za procjenu aktivnosti bolesti je nužna u praćenju bolesnika radi donošenja pravovremenih odluka o liječenju (86). Validacija i standardizacija novih MR parametara (kao npr. volumnih mjera) praćenja kao i optimizacija NEDA procjene će sigurno doprinijeti učinkovitijem praćenju i liječenju bolesnika (74, 94).

## 1.6. Terapija multiple skleroze

Liječenje bolesnika s MS-om sastoji se od liječenja relapsa, olakšavanja simptoma i dugoročnog imunomodulacijskog liječenja (48).

Standardna prva linija liječenja relapsa je kortikosteroidna terapija visokim dozama metilprednizolona. Najčešće se daje 1000 mg metilprednizolona intravenski tijekom 3-5 dana (95). Peroralno uzimanje ekvivalentnih doza metilprednizolona je jednako učinkovito, ali u većini zemalja nisu dostupne oralne formulacije tako visokih doza metilprednizolona (95-98). Kortikosteroidna terapija smanjuje trajanje samog relapsa, ali ne djeluje na konačan ishod relapsa tj. na zaostali stupanj onesposobljenosti nakon relapsa (95, 99). Zbog toga se blaže relapse (npr. osjetne) ne preporuča liječiti, već samo pratiti. Kod bolesnika koji ne podnose kortikosteroide može se umjesto metilprednizolona dati terapija adrenokortikotropnim hormonom (ACTH). Primjenjuje se intramuskularno ili supkutano tijekom 14-21 dana. Nedostatak ACTH terapije je još uvijek nedovoljno istražen način djelovanja na relapse i značajno veća cijena u odnosu na kortikosteroide (95, 98). Za relapse koji ne reagiraju na kortikosteroidnu terapiju kao druga linija liječenja može se primjeniti plazmafereza. Obično se provodi svaki drugi dan po jedan ciklus plazmafereze do ukupno pet ciklusa. Ukoliko nema zadovoljavajućeg odgovora na plazmaferezu kod bolesnika koji imaju teške simptome, kao i kod tumefaktivne i fulminantne demijelinizacije, uključuje se treća linija terapije. Lijekovi treće linije su ciklofosfamid, rituksimab ili natalizumab. Upotreba ovih lijekova u liječenju relapsa nije poduprta čvrstim dokazima, ali se u jako teškim slučajevima ipak upotrebljavaju (98).

Simptomatsko liječenje MS-a liječnici često stavljaju u drugi plan, a više se fokusiraju na usporavanje tijeka bolesti imunomodulacijskim lijekovima. Iako, upravo simptomatsko liječenje često može poboljšati kvalitetu života i općenito donijeti osjećaj blagostanja bolesniku (100). Umor, depresija, kognitivne smetnje, disfunkcija mokraćnog mjehura i crijeva, seksualna disfunkcija, spastičnost i neuropatska bol su neke od češćih smetnji kod bolesnika. Na sve ove simptome povoljno utječu nefarmakološke mjere poput redovitog vježbanja, pravilne i raznovrsne prehrane, higijene spavanja i kognitivnih treninga (100, 101). Umor je jedan od češćih simptoma MS-a. Osim nefarmakoloških mjera u tretiranju umora pokazalo se korisnim uzimanje suplemenata L-karnitina i koenzima Q10. Farmakoterapijske opcije za smanjivanje umora su amantadin, modafinil, armodafinil i amfetamini i njima slični agensi. Za farmakoterapiju depresije se koriste antidepresivi duloksetin, venlafaksin, sertralin,

fluvoksamin i ostali. Na kognitivne smetnje bolesnika pozitivni učinak imaju lijekovi iz skupine amfetamina, a memantin, rivastigmin i donepezil se nisu pokazali učinkovitima. Simptomi neurogenog mjehura povoljno reagiraju na anitmuskarinske lijekove poput oksibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina i propiverina. Intravezikalna primjena botulinum A toksina se pokazala korisnom za bolesnike s refrakternim neurogenim mjehurom. Spastičnost je učestali problem bolesnika s MS-om. U slučaju noćnih grčeva i spastičnosti koji ometaju san može se pokušati s uzimanjem magenzija. Prvi farmakoterapijski izbor za spastičnost je najčešće baklofen, a koriste se još i tizanidin, gabapentin i ponekad benzodiazepini. Ukoliko je spastičnost jaka i refrakтерна na oralnu terapiju može se pokušati i intramuskularna primjena botulinum toksina A. To je posebno korisna procedura kada spastičnost zahvaća mišiće određene anatomske regije. U slučajevima kada spastičnost uključuje previše mišićnih grupa da bi se davao intramuskularni botulinum toksin i kada je spazam refrakteran i na botulinum toksin treba razmotriti i opciju intratekalne primjene baklofena (baklofenska pumpa). Za terapiju neuropatske boli se prvenstveno koriste triciklički antidepresivi, duloksetin, venlafaksin, pregabalin i gabapentin (101). Od lijekova koji se koriste za simptomatsko liječenje MS-a važni su još i fampridin i dalfampridin. Oni su blokatori kalijevih kanala i poboljšavaju provodljivost mijeliniziranih vlakana. Istraživanja su dokazala da povoljno djeluju na hod kod bolesnika s MS-om (102, 103).

Imunomodulacijsko liječenje je temelj liječenja MS-a jer dugoročni uspjeh liječenja ovisi o ograničavanju imunološkog procesa u podlozi bolesti. Cilj liječenja je postići jedan od dva glavna cilja - vratiti izgubljene funkcije i spriječiti daljnje oštećenje tkiva (104). Razvoj lijekova za MS je u zadnjih 25 godina iznjedrio 23 imunomodulacijske terapije. Imunomodulacijski lijekovi se dijele na one s niskom i umjerenom učinkovitošću (interferoni, glatiramer, teriflunomid, fumarati) te one s visokom učinkovitošću (sfingozin-1-fosfat (S1P) receptor modulatori, natalizumab, anti-CD20 monoklonska protutijela, alemtuzumab, mitoksantron i kladribin). Ova podjela nije generalno usvojena te su negdje S1P receptor modulatori i fumarati svrstani u istu grupu (105).

Interferoni (beta-1 $\alpha$  i beta-1 $\beta$ ) su razvijeni 1990-ih i djeluju na način da preko površinskih receptora na stanici započinju kaskadnu reakciju kojom se na kraju inhibiraju proupalni citokini i aktivacija T limfocita. Primjenjuju se najčešće supkutano, rjeđe intramuskularno. Primjena im može biti ograničena čestim nuspojavama u vidu simptoma sličnih gripi i lokalnim reakcijama na mjestu injekcije (48, 99).

Glatiramer acetat djeluje na smanjenje proizvodnje proupalnih citokina i putem molekularne mimikrije (u svom sastavu sliči nekim regijama mijelin bazičnog proteina i tako na sebe usmjerava imunološku reakciju tijela). Primjenjuje se supkutano i generalno se dobro podnosi, najčešće su nuspojave lokalne reakcije na mjestu primjene (99, 104).

Teriflunomid inhibira enzim dihidroorotat dehidrogenazu i smanjuje proizvodnju pirimidina te tako smanjuje razine aktiviranih T i B limfocita. Njegova prednost je oralna primjena, a mane su mu teratogenost i potencijalna hepatotoksičnost. Tipične nuspojave su glavobolja, mučnina, proljev, povišenje jetrenih enzima i alopecija (48, 99).

Fumarati (dimetil, diroksimel i monometil fumarat) aktiviraju kaskadu ovisnu o nuklearnom faktoru eritroid 2 i tako povećavaju sintezu antioksidansa, a djeluju i na različite načine na supresiju sinteze proupalnih citokina. Primjenjuju se peroralno, a česta nuspojava je mučnina. Potrebno je pratiti broj limfocita zbog opasnosti od limfopenije (48, 99).

S1P receptor modulatori (fingolimod, siponimod, ozanimod i ponesimod) sprječavaju izlazak limfocita iz limfnih čvorova te tako efektorske T stanice ne mogu prijeći krvno-moždanu barijeru. S1P inače potiče izlazak limfocita iz limfnih čvorova vežući se na receptor. Ovi lijekovi se umjesto njega vežu na receptor koji se potom internalizira i razgradi te tako sprječavaju izlazak limfocita. Uzimaju se oralno (48, 104). Jako dobro djeluju na sprečavanje relapsa, ali isto tako je velik rizik od relapsa nakon prekida uzimanja lijeka. Među nuspojavama su povećani rizik od infekcija (uključujući i progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju-PML) (99). Na početku liječenja postoji opasnost od srčanog bloka i bradikardije te se sve bolesnike kada primaju prvu dozu mora monitorirati 6 sati (48).

Natalizumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na adhezijski protein  $\alpha 4\beta 1$  integrin na limfocitima. Taj protein sudjeluje u migraciji limfocita u SZS-a, a njegovim blokiranjem natalizumab sprječava prolazak limfocita kroz krvno-moždanu barijeru. Primjenjuje se intravenski svakih 4 tjedna (99, 104). Zbog primijećene veće učestalosti PML-a kod bolesnika na natalizumabu bio je čak i povučen s tržišta jedno vrijeme, ali je naknadno ponovno uveden uz dodatne mjere opreza. Tako je, osim kontrole osnovnih laboratorijskih nalaza, potrebno svakih 6 mjeseci bolesnike testirati i na JC (John Cunningham) virus zbog rizika od PML-a (99).

Alemtuzumab je anti-CD52 monoklonsko protutijelo. Primjenjuje se intravenski i dovodi do brze i dugotrajne deplecije CD52 pozitivnih T i B limfocita s reprogramirajućim učinkom na

imunološki sustav. Liječenje je podijeljeno u dva ciklusa tijekom dvije godine. Prvi ciklus se prima tijekom pet dana 12 mg dnevno, a drugi ciklus je nakon godinu dana 12 mg dnevno tijekom tri dana. Vrlo je učinkovit, ali je njegova primjena povezana s učestalim i značajnim rizicima. Značajan broj bolesnika (30-40%) razvije poremećaj rada štitnjače, velika je učestalost i raznih infekcija. U 90% bolesnika su zabilježeni neželjeni događaji tijekom primjene lijeka ili u 24 sata nakon primjene (106).

Anti-CD20 monoklonska protutijela (okrelizumab, ofatumumab i ublituksimab) djeluju na imunološki sustav deplecijom CD20 pozitivnih B limfocita (99). Okrelizumab je jedini imunomodulacijski lijek koji je, osim za RRMS, odobren za liječenje PPMS-a. Primjenjuje se intravenski svakih 24 tjedna, uz premedikaciju radi sprječavanja infuzijske reakcije. Najčešći neželjeni događaji tijekom liječenja su urinarne i respiratorne infekcije te infekcije herpes virusom (48, 107). Ofatumumab se primjenjuje jednom mjesečno supkutanom injekcijom koju bolesnici mogu sami injektirati. Profil nuspojava mu je sličan onome od okrelizumaba (99). Ublituksimab je najnoviji od anti-CD20 protutijela, tek nedavno odobren za liječenje RRMS-a (108). Od anti-CD20 lijekova često se izvan indikacije i za PPMS i za RRMS koristi rituksimab. Brojni su podaci koji upućuju na njegovu visoku učinkovitost te dobar profil podnošljivosti i nuspojava. Zbog toga su i sve veći zahtjevi da se MS uvrsti u službenu listu indikacija za primjenu rituksimaba (109, 110).

Mitoksantron je antineoplastički citotoksični lijek odobren za liječenje RRMS-a i SPMS-a. Rizici ovog liječenja su potencijalni razvoj kardiotoksičnosti i leukemije. Zbog toga je potrebno pažljivo odvagati korist i rizike ovog liječenja, pogotovo u kontekstu drugih učinkovitih terapija s manje ozbiljnih nuspojava (111, 112).

Kladribin je analog adenzina koji ometa sintezu i popravak deoksiribonukleinske kiseline. Njegovim djelovanjem nastaje deplecija B stanica, a u manjoj mjeri i T stanica. Visoko je učinkovit i dobro se podnosi. Nuspojave su blage i umjerene, a najčešće se bilježi limfopenija. Uzima se oralno, u dva ciklusa. Prvi ciklus se sastoji od otprilike 5 dana terapije u jednom mjesecu, a nakon mjesec dana se opet ordinira 5 dana terapije. Drugi ciklus se provodi nakon godine dana od prvog, na isti način. Zajedno s alemtuzumabom kladribin pripada u kategoriju pulsni imunosupresivnih terapija ili pulsni imunorekonstitucijskih terapija. Smatra se da induciraju dugoročne povoljne promjene u adaptivnom imunološkom sustavu iz čega proizlaze dugoročni učinci liječenja nakon kratkog razdoblja primjene lijeka (113).

Liječenje bolesnika je važno započeti što prije, po mogućnosti čim zadovolji dijagnostičke kriterije. Naime, pokazalo se da rani početak liječenja odgađa progresiju EDSS-a i prelazak u progresivnu fazu bolesti (105, 114). U ranoj fazi bolesti je i odgovor na imunomodulacijske lijekove bolji. Razlog za to je najvjerojatnije što u ranoj fazi bolesti dominira inflamatorna aktivnost na koju je i usmjereno djelovanje imunomodulacijskih lijekova. U kasnijim fazama je manja infamacija, a više su izraženi drugi patološki mehanizmi (114). Što se tiče strategije liječenja, koristi se jedan od slijedeća dva pristupa. Eskalacijski pristup podrazumijeva iniciranje terapije lijekovima slabije učinkovitosti, pomno praćenje odgovora na liječenje te, prema potrebi, zamjenu za drugi lijek iste ili veće učinkovitosti. Indukcijski pristup uključuje korištenje visoko učinkovitih lijekova kao prve linije liječenja, a cilj je dugoročna indukcija imunosupresije (105, 114). Problem za kliničare predstavlja odabir jednog od ova dva pristupa. U eskalacijskom pristupu se koriste lijekovi slabije učinkovitosti, ali dobrog sigurnosnog profila, dok se u indukcijskom pristupu koriste visoko učinkoviti lijekovi, ali s potencijalnim ozbiljnim neželjenim reakcijama. Potrebno je za svakog bolesnika odrediti individualni rizik i koristi od liječenja (105, 114, 115). U tu svrhu se pokušava pronaći što više čimbenika koji utječu na bržu progresiju bolesti. Smatra se da mlađa dob početka bolesti, relapsni početak, ženski spol, optički neuritis, odsustvo motoričkih i cerebelarnih simptoma te monofokalni početak ukazuju na blaži klinički tijek bolesti (105). Kod takvih bolesnika se čini racionalno započeti s eskalacijskom terapijom, a ukoliko se ne postigne dobar terapijski odgovor prijeći na lijek veće učinkovitosti (105, 114). Što se tiče MR mjera, nepovoljnim prognostičkim čimbenicima se smatra 2 ili više Gd<sup>+</sup> lezija i/ili više od 9 T2 lezija. Međutim, MS je nepredvidiva bolest i nijedna mjera nije sama po sebi dovoljna za procjenu prognoze na početku bolesti, čime je izbor odgovarajuće terapije za bolesnika otežan (105). Sve više istraživanja sugerira da bi češće iniciranje liječenja visoko učinkovitim lijekovima na početku bolesti dugoročno bilo korisnije za bolesnike. Naime, zaustavljanje upalnog procesa u ranoj fazi bi spriječilo nakupljanje oštećenja tkiva, a time i nakupljanje kliničkih oštećenja kod bolesnika (105). Smatra se da bi najviše koristi od inicijalnog liječenja visoko učinkovitim lijekovima imali bolesnici kod kojih bolest traje manje od 5 godina, mlađi od 40 godina, s visokom kliničkom i radiološkom aktivnosti bolesti, EDSS rezultatom manjim od 4 i više T2 lezija na MR-u (više od 10) (115). Ipak, potrebno je još istraživanja da bi se utvrdila definitivna superiornost visoko učinkovitog liječenja na početku bolesti u odnosu na tradicionalniji eskalacijski pristup (105).

Unatoč velikom napretku u liječenju MS-a, terapijske opcije za liječenje progresivne MS su ograničene. Velik broj različitih terapija se istražuje za liječenje MS-a. Obećavajuće rezultate u kliničkim ispitivanjima za liječenje RRMS-a i PPMS-a imaju inhibitori Brutonove tirozin kinaze (pokazuju bolju selektivnost za uklanjanje autoreaktivnih B stanica od anti-CD20 protutijela). Istražuju se i razne strategije za promociju remijelinizacije, novi imunosupresivi i imunomodulatori, terapije usmjerene na B stanice, mehanizmi reprogamiranja imunog sustava i autotolerancije, promjena crijevne mikrobiote, neuroprotekcija i antioksidansi te terapije matičnim stanicama. Ova brojna istraživanja bude optimizam za razvoj boljih i učinkovitijih liječenja u budućnosti (116).



## 1.7. Evocirani potencijali i multipla skleroza

Evocirani potencijali (EP, engl. *evoked potentials*) su neinvazivna funkcionalna pretraga senzomotoričkih puteva (117). Omogućuju direktnu procjenu centralnog provođenja signala u specifičnim putevima koje ispituju i komplementarni su strukturnim pretragama (118). Među najčešće korištenima su: VEP, somatosenzorički EP (SEP, engl. *somatosensory evoked potential*), slušni EP (BAEP, engl. *brainstem auditory evoked potential*) i motorički EP (MEP, engl. *motor evoked potential*) (119).

VEP-ovi ispituju provođenje optičkim putevima. Izazivaju se strukturiranim vidnim podražajem (tzv. uzorak šahovske ploče), a impulsi iz retine prolaze optičkim živcem i putevima do vidne moždane kore. Registriraju se površinskom elektrodom iznad vidne kore mozga, a interpretiraju se latencija i amplituda evociranog odgovora (117, 119, 120).

SEP-ovi se dobiju električnom stimulacijom mješovitih perifernih živaca na rukama i nogama. Površinskim elektrodama se snimaju evocirani odgovori na više razina (u tijeku perifernih živaca, kralježnične moždine, u razini moždanog debla i somatosenzoričke moždane kore). Registriraju se vrijeme provođenja i latencija potencijala (119, 120).

BAEP-i ispituju integritet slušnog puta do mezencefalona, a izazivaju se auditornim podražajem (klikovima). Interpretiraju se latencije i amplitude evociranih odgovora (117, 120).

MEP-ovi se izazivaju transkranijском magnetskom stimulacijom (TMS, engl. *transcranial magnetic stimulation*) motoričke moždane kore, a evocirani odgovori se snimaju u perifernim mišićima ruku i nogu (117).

EP su kao neurofiziološka metoda uvedeni u dijagnostiku MS-a Poserovim dijagnostičkim kriterijima za MS iz 1983. godine (77). Uvođenjem dijagnostički superiornije MR u kliničku praksu, EP su postupno istisnuti iz dijagnostičkog algoritma za MS (117). U reviziji McDonaldovih kriterija iz 2010. godine više nisu bili uključeni u dijagnostičke kriterije za MS, a ne koriste se ni u aktualnim dijagnostičkim kriterijima iz 2017. godine (67, 121). Ipak, u određenim situacijama imaju dijagnostičku vrijednost. Na primjer, kod bolesnika koji imaju kliničku sliku progresivnog spinalnog sindroma i uredan MR mozga, abnormalan nalaz VEP-a sugerira subkliničko oštećenje vidnog puta što je dokaz zahvaćenosti još jednog funkcionalnog sustava (57).

Većina kliničkih simptoma MS-a je blisko povezana s promijenjenim stvaranjem i propagacijom impulsa u SŽS-u. Uzrok abnormalne propagacije impulsa su različiti mehanizmi,

uključujući demijelinizaciju, blok provođenja i oštećenje aksona (118). Pomoću EP se kvantificira provođenje impulsa u pojedinim funkcionalnim sustavima SŽS-a. Stoga su EP korisni za dokazivanje abnormalnog provođenja u određenom funkcionalnom sustavu SŽS-a u situacijama kada su anamneza i klinički pregled dvosmisleni. Također, otkrivaju subkliničku zahvaćenost pojedinog sustava (tzv. tihe lezije), pomažu u definiranju anatomske distribucije bolesti i daju dijelom uvid u patofiziologiju procesa. EP su neinvazivne, relativno jeftine pretrage koje se mogu ponavljati koliko god treba što ih čini odličnim kandidatom za praćenje promjena u neurološkom statusu bolesnika (117, 122).

U kliničkoj praksi se kod MS bolesnika najčešće koriste VEP (120). Optički neuritis zahvaća 20-30% MS bolesnika. Dijagnoza optičkog neuritisa se postavlja pomoću kliničkih podataka i MR-a, OCT-a ili VEP-a (117). VEP su superiorniji u detekciji optičkog neuritisa od OCT-a (117, 123). Evocirani odgovori kod VEP-a u optičkom neuritisu su produljenih latencija i sniženih amplituda. Osim dijagnostičke vrijednosti, VEP mogu otkriti asimptomatsku demijelinizaciju i gubitak aksona te mogu biti potencijalni prediktor aksonalnog oštećenja kada se snime na početku bolesti. Promjene VEP-a koreliraju i s ranim promjenama u bijeloj tvari frontoparijetalnog režnja, korpusu kalozumu i optičkom živcu. Promjene u bijeloj tvari u ranoj MS najvjerojatnije pridonose promjenama u sivoj tvari i kliničkoj onesposobljenosti. Iz ovoga proizlazi potencijalna vrijednost VEP-a kao prognostičkog biomarkera, ali su potrebna daljnja istraživanja (117).

SEP su korisni u otkrivanju demijelinizacije u vlaknima medijalnog lemniskalnog sustava što se očituje kao produljena latencija ili odsustvo evociranog odgovora. Ovakvi nalazi SEP-a su u 80% MS bolesnika koji nemaju senzoričke simptome ili znakove (122). Također, mogu se koristiti kao pomoćni alat u praćenju bolesnika sa spinalnim lezijama, posebno stoga što se spinalne lezije često ne demarkiraju jasno na MR-u (zbog artefakata vaskularnih pulsacija i disanja) (120).

BAEP u MS-u imaju manju kliničku vrijednost od VEP-a i SEP-a, a u slaboj su korelaciji i s MR nalazima (117).

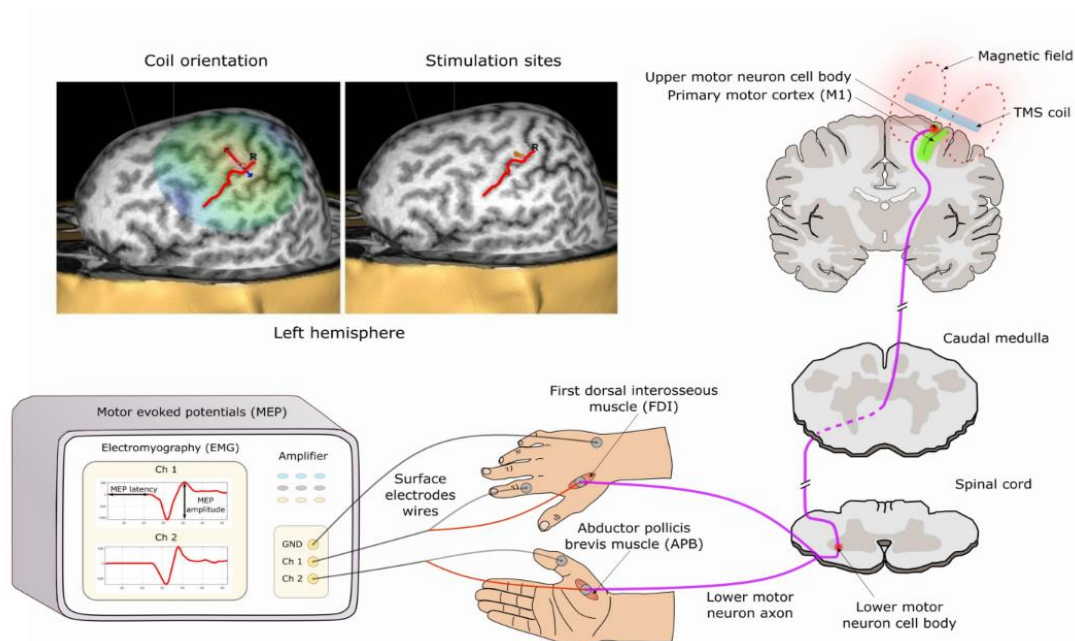
U kontekstu praćenja bolesnika u kliničkim studijama predlaže se upotreba više različitih modaliteta evociranih potencijala, tj. multimodalnih evociranih potencijala (mmEP, engl. *multimodal evoked potentials*). MmEP obuhvaćaju SEP, VEP i MEP. Ovaj pristup je više u skladu s kliničkim pregledom, a i prikladniji je zbog heterogenosti kliničke slike MS-a (118). U više studija je dokazana korelacija mmEP i EDSS rezultata (118, 124, 125). Korelacija

između mmEP i EDSS rezultata je čak bila i veća nego ona između EDSS rezultata i konvencionalne MR (125). Više istraživanja je ukazalo na njihovu korist kao prognostičkog biomarkera u odabiru bolesnika s visokim rizikom progresije. Naime, bolesnici s inicijalno lošijim mmEP rezultatom imaju veći rizik od pogoršanja onesposobljenosti (118, 126, 127). Prema jednoj studiji mmEP su bili prediktivni za dugoročnu onesposobljenost, čak i nakon 20 godina (128). Nekoliko istraživanja upućuje i na moguću ulogu mmEP kao biomarkera terapijskog odgovora u kliničkim studijama. Naime, mmEP rezultati su dvosmjerni te mogu ukazati i na pogoršanje i na poboljšanje. Upotreba mmEP za praćenje bolesnika u kliničkim istraživanjima je, za sada, ograničena nedostatkom univerzalnih standarda registracije i procjene (118).

EP su odličan alat za praćenje bolesnika i detekciju čak i suptilnih promjena u kliničkom statusu tijekom vremena. Ukoliko se za dobivanje EP koristi veći broj elektroda i rezultati se analiziraju uz pomoć novih algoritama, mogu se dobiti prognostički značajne informacije koje se ne mogu dobiti slikovnom dijagnostikom (117). Osim koristi EP u prognostici i praćenju bolesnika, predlaže se i uvođenje optičkog živca kao petog područja SŽS-a u dijagnostičkim kriterijima diseminacije u prostoru, čime bi VEP ponovno bili uvršteni u dijagnostičke kriterije za MS (80).

## 1.8. Transkranijnska magnetska stimulacija

TMS je neinvazivna metoda stimulacije mozga. TMS stimulator generira veliki kratki strujni impuls koji prolazi kroz zavojnicu postavljenu iznad skalpa. Time se stvara jako elektromagnetsko polje koje je okomito na zavojnicu, prolazi kroz skalp i lubanju i inducira električno polje u podležućem tkivu mozga. Kada se stimulira primarna motorička kora mozga (M1) inducirano električno polje transsinaptički aktivira piramidne neurone što rezultira silaznim kortikospinalnim impulsima koji se na periferiji registriraju kao MEP (129). MEP-ovi se registriraju na ciljanoj mišiću u bipolarnoj „belly-tendon“ montaži (aktivna elektroda je postavljena na trbuh mišića, a referentna na njegovu tetivu) (130) (Slika 8).



**Slika 8.** Shematski prikaz TMS-a (preuzeto od Šoda i sur. 2020. (131))

Kortikalni učinci TMS-a ovise o vrsti zavojnice (u obliku osmice ili kružna), obliku pulsa (monofazični ili bifazični), broju pulseva, snazi stimulacije (ispod praga ili na pragu) i smjeru induciranih kortikalnih struja (129). Uvođenjem navigacijskih sustava koji integriraju individualnu slikovnu dijagnostiku se postiglo nekoliko prednosti: bolja preciznost u lokalizaciji ciljanog područja, poboljšana reproducibilnost (u slučaju ponovljenih tretmana ili praćenja), bolja preciznost u mapiranju motoričke moždane kore i određivanje funkcionalnog sudjelovanja određene kortikalne regije (korisno u kontekstu predoperativnog mapiranja elokventnih područja) (132). Stereotaktički navigacijski sustav koji kombinira MR i TMS omogućuje navođenje zavojnice na područja odabrana na MR skenovima. Korištenjem MR snimaka samog ispitanika uzima se u obzir individualna moždana struktura. Glava ispitanika i

MR snimka se koregistriraju koristeći anatomske orijentire koji se vide i na glavi i na snimkama (npr. nosna krila, tragus, unutarnji kutevi očiju). Ovo omogućuje poveznicu između MR snimaka i stvarne anatomije kao i trodimenzionalnu (3D) orijentaciju pomoću interaktivne vizualne navigacije. Optički sustav za praćenje koristi kameru da izmjeri 3D lokacije infracrvenih svjetlećih dioda na zavojnici i glavi ispitanika te tako omogućuje simultano praćenje 3D orijentacije i pokreta zavojnice i glave ispitanika (130).

TMS motoričke moždane kore se koristi u kliničkoj neurofiziologiji za procjenu provodljivosti kortikonuklearnih i kortikospinalnih puteva. Snimanjem MEP-ova se mogu ustanoviti promjene u motoričkoj aktivaciji i ekscitabilnosti. Razne neurofiziološke mjere se mogu koristiti za dokazivanje promjena u motoričkoj kortikalnoj kontroli i motoričkom učinku koje su posljedica određene bolesti. To su mjere poput motoričkog praga, MEP amplitude i latencije, trajanja perioda kortikalne tišine (CSP, engl. *cortical silent period*), centralnog motoričkog vremena provođenja (CMCT, engl. *central motor conduction time*) ili krivulje regrutacije MEP-ova, između ostalih. Amplituda MEP- a se mjeri od vrha do vrha i potrebno je snimiti nekoliko MEP-ova zaredom radi dobivanja pouzdane procjene veličine potencijala (130). Motorički prag se može mjeriti dok je ciljani mišić u mirovanju ili u aktivaciji. Motorički prag u mirovanju (RMT, engl. *resting motor threshold*) je definiran kao najniži intenzitet stimulacije potreban da se izazove MEP amplitude  $\geq 50\mu\text{V}$  u najmanje 5 od 10 stimulacija. Motorički prag je indikator ekscitabilnosti neurona koji reprezentiraju ciljani mišić u M1 (129). Postoje još brojne neurofiziološke TMS mjere koje omogućuju procjenu intrakortikalne inhibicije i facilitacije. To su mjere poput kratkog intervala intrakortikalne inhibicije (SICI, engl. *short interval intracortical inhibition*), dugog intervala intrakortikalne inhibicije (LICI, engl. *long interval intracortical inhibition*), kratkog intervala intrakortikalne facilitacije (SICF, engl. *short interval intracortical facilitation*), intrakortikalne facilitacije (ICF, engl. *intracortical facilitation*), kratke latencije interhemisferičke inhibicije (SIHI, engl. *short latency interhemispheric inhibition*), duge latencije interhemisferičke inhibicije (LIHI, engl. *long latency interhemispheric inhibition*), kratke latencije aferentne inhibicije (SAI, engl. *short latency afferent inhibition*), duge latencije aferentne inhibicije (LAI, engl. *long latency afferent inhibition*) i cerebelarne inhibicije (CBI, engl. *cerebellar inhibition*) (130).

Kod svih koji imaju feromagnetske implantate u području glave i vrata se ne bi trebala raditi TMS. To uključuje aneurizmatске klipse, metalne pločice i stentove (133). TMS se ne preporuča onima koji imaju kohlearne implantate, ugrađene sustave za duboku moždanu stimulaciju i kortikalne stimulatore. Kod ispitanika s vagalnim stimulatorom, srčanim

elektrostimulatorom i spinalnim stimulatorom se načelno može raditi TMS sa zavojnicom u obliku osmice i uz uvjet da se zavojnica aktivira dalje (više od 10 cm) od elektroničkih komponenti. Rijetki neželjeni događaj prilikom TMS-a je epileptički napadaj, stoga je potreban oprez pri primjeni TMS-a kod bolesnika s epilepsijom (134).

Razne TMS tehnike su se pokazale korisnima u kliničkom i dijagnostičkom smislu u raznim neurološkim bolestima, uključujući i MS (129).

## 1.9. Problematika istraživanja

Razvoj novih terapijskih opcija za MS je sa sobom donio i potrebu za objektivnom i standardiziranom procjenom stanja bolesnika, kao i potrebu za pouzdanim prediktivnim biomarkerima (84, 105). Trenutno nema jedinstvene mjere kojom bi se procjenila prognoza pojedinog bolesnika, što je važno u kontekstu odabira optimalne terapije (105).

Iako je MR moćan dijagnostički alat za MS, u području kliničke validacije i prognoze su njegove mogućnosti limitirane. Korelacija između MR mjera (volumen T1 i T2 lezija, broj i volumen Gd+ lezija te procjena promjene volumena mozga) i kliničke onesposobljenosti (EDSS) nije zadovoljavajuća što predstavlja izazov u istraživačkom i kliničkom radu poznat pod nazivom „kliničko radiološki paradoks“ (135-138).

Klinička mjera kojom se najčešće prati razina onesposobljenosti bolesnika je EDSS. Njegova ograničenja su umjerena osjetljivost na promjene u kliničkom statusu bolesnika i visoka inter i intravarijabilnost ispitača. Ostali klinički testovi za praćenje stupnja onesposobljenosti su opterećeni neispunjavanjem metodoloških standarda, otežanom interpretacijom i korištenjem pa je unatoč manama EDSS i dalje zlatni standard za praćenje bolesnika (84).

Usprkos ograničenjima EDSS i MR se koriste za procjenu aktivnosti bolesti i praćenje učinka liječenja te ovisno o njima kliničari donose odluke o liječenju bolesnika (86). Iz svega ovoga proizlazi potreba za pronalaskom pouzdanijih i osjetljivijih markera statusa bolesti koji bi nadopunjavali kliničke procjene. EP su usko povezani s patološkim i kliničkim promjenama u MS-u. MmEP koreliraju s trenutnim statusom bolesnika, kao i s tijekom bolesti i prognozom. Osjetljiviji su na promjene u kliničkom statusu od EDSS-a i koreliraju s kliničkim tijekom čak i u studijama s manjim brojem ispitanika. Također, bolje su povezani s kliničkim statusom od strukturnih pretraga i mogu detektirati subklinička oštećenja (118).

MEP su neizostavan dio mmEP procjene, ali i samostalno korišteni mogu dati relevantne kliničke podatke kod MS bolesnika (139-141). MEP-ovi dobiveni TMS-om iznad M1 su koristan način procjene kortikospinalne ekscitabilnosti. Kod bolesnika s MS-om mogu biti korisni za funkcionalnu procjenu integriteta kortikospinalnog puta, a mogli bi i pomoći u daljnjem razumijevanju patofizioloških procesa same bolesti (140, 142). Promjene TMS mjera kod bolesnika s MS-om se povezuju s patofiziološkim procesima u SŽS-u. Tako se npr. snižena amplituda i produljeno trajanje MEP-a, produljena MEP latencija i produljeno CMCT smatraju odrazom demijelinizacije i bloka provođenja. Aksonalni gubitak je povezan sa sniženom

amplitudom MEP-a, produljenim CMCT i povišenim RMT (141). Neravnoteža kortikalnih mjera ekscitacije i inhibicije registriranih TMS-om se može zabilježiti u ranim stadijima bolesti, tijekom relapsa i u progresivnoj fazi bolesti (140-142). Promjene u raznim TMS mjerama su povezane i s kliničkim obilježjima bolesti. Na primjer, EDSS je povezan s povišenim RMT, nižom amplitudom i produljenom latencijom MEP-a, kao i s promjenama drugih specifičnih mjera ekscitacije i inhibicije (124, 129, 140, 141). Svi ovi nalazi sugeriraju da bi se TMS mogao koristiti kao biomarker stupnja onesposobljenosti, biti od koristi u kliničkom praćenju bolesnika i praćenju učinka terapije (140, 142, 143). Poteškoće u ovom polju istraživanja predstavljaju mali broj istraživanja, mali uzorci ispitanika i varijacije između pojedinih istraživanja u korištenju metode i tumačenju rezultata. Potrebna su istraživanja na većem broju ispitanika da bi se mogao dobiti još bolji uvid u potencijalnu kliničku korist TMS-a (142).



## **2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE**

Glavni cilj ovog istraživanja je bio istražiti neurofiziološke TMS mjere (RMT, latencija i amplituda MEP-a) integriteta kortikospinalnog puta kod osoba s RRMS-om.

Sekundarni ciljevi su bili:

- ispitati povezanost TMS mjera s kliničkim mjerama onesposobljenosti, tj. EDSS rezultatima
- ispitati povezanost TMS mjera s nalazima MR-a (broj lezija)

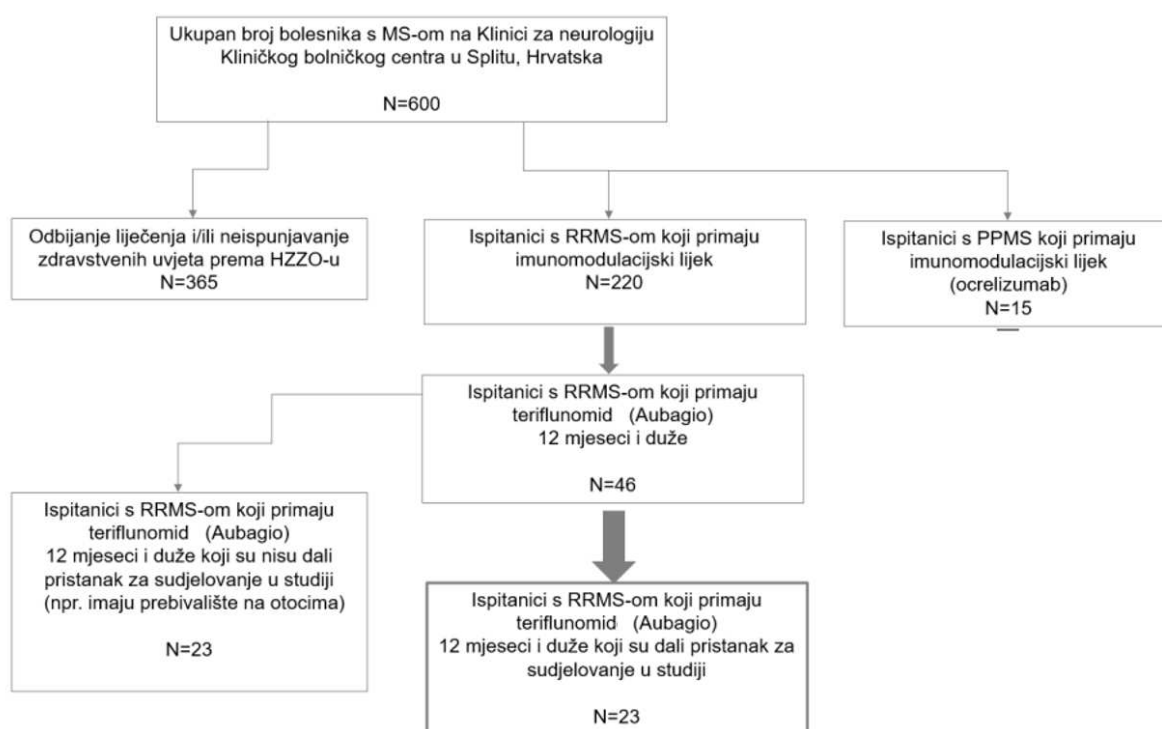
Hipoteze ovog istraživanja bile su:

1. Trajanje MEP latencije registrirane u mišićima gornjih i donjih ekstremiteta je produljeno kod osoba s RRMS-om u odnosu na kontrolne ispitanike.
2. Stupanj onesposobljenosti procijenjen EDSS-om je veći kod ispitanika s RRMS-om kod kojih je detektirana produljena MEP latencija u odnosu na ispitanike s RRMS-om kod kojih nije detektirana produljena latencija MEP-a.
3. Intenzitet stimulacije potreban za izazivanje MEP-a je povezan s EDSS rezultatima procjene funkcionalnog integriteta kortikospinalnog puta.
4. Rezultati TMS (MEP latencija) i MR evaluacije (broj lezija u kortikospinalnom putu) kortikospinalnog puta se podudaraju s EDSS procjenom funkcionalnog integriteta kortikospinalnog puta.

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

### 3.1. Ispitanici

Ova presječna studija obuhvatila je 23 osobe s RRMS-om liječene teriflunomidom u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split. Studija se provodila od veljače do svibnja 2022. godine. Slika 11. prikazuje dijagram novačenja ispitanika i broj bolesnika koji su se u tom razdoblju pratili i liječili u Klinici za neurologiju.



**Slika 11.** Dijagram novačenja ispitanika s MS-om u istraživanju

Iz Slike 11. je vidljivo da je bilo 46 ispitanika s RRMS-om koji su uzimali teriflunomid, međutim neki ispitanici nisu pristali sudjelovati u istraživanju (između ostalih, razlog je bila i geografska udaljenost mjesta stanovanja od Splita). Ukupno 23 ispitanika su pristala sudjelovati u istraživanju i od svih su dobiveni informirani pristanci. Uključeni su ispitanici koji imaju RRMS oblik i koji se liječe teriflunomidom  $\geq 12$  mjeseci. Također, ispitanici su bili bez relapsa u posljednja 3 mjeseca i samostalno pokretni (EDSS $<5$ ). Isključni kriteriji su bili: uzimanje drugih imunomodulacijskih lijekova, postojanje druge bolesti središnjeg ili perifernog živčanog sustava u anamnezi osim RRMS, elektroneurografski dokazano oštećenje perifernih živaca, zloupotreba alkohola ili droga te postojanje eventualnih kontraindikacija za TMS (korišten je TMS probirni upitnik).

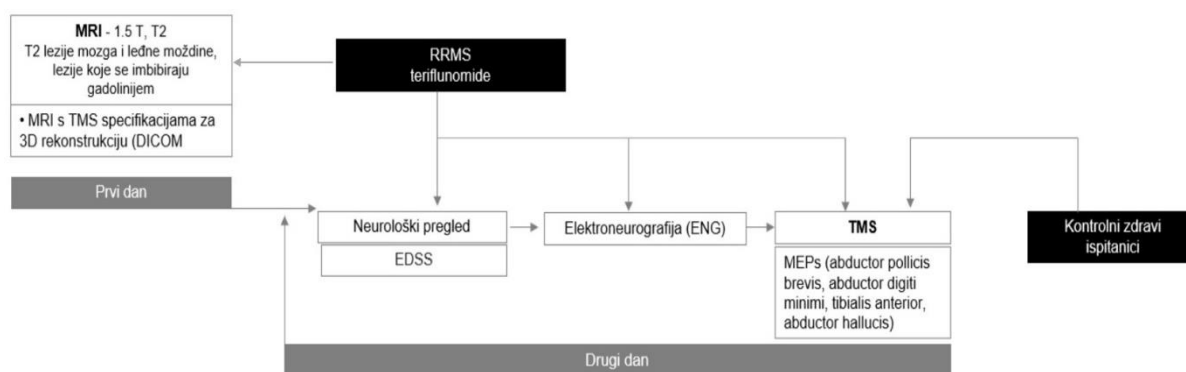
U istraživanju je korištena usporedba dvije nezavisne grupe ispitanika, odnosno usporedba ove studije s rezultatima već objavljenih studija. Rezultati TMS neurofizioloških mjera dobivenih na MS ispitanicima naše studije su uspoređeni s mjerama zdravih kontrolnih ispitanika iz prethodno objavljenih studija (144-149).

Prethodno objavljene studije imale su slijedeći uzorak ispitanika: Triggs i sur. (2015.) 30 ispitanika, Eisen i Shtybel (2015.) 150 ispitanika, Macdonell i Donnan (1995.) 20 ispitanika, Claus (1990.) 54 ispitanika, Cantone i sur. (2019.) 487 ispitanika, Osei-Lah i Mills (2004) 20 ispitanika. Računanje snage testa *a priori* pomoću G\*Power 3.1 softwarea pokazalo je da je potreban uzorak od najmanje 51 ispitanika u obje nezavisne grupe koje se uspoređuju da bi se dobila snaga testa od 80%. Budući da je bilo moguće sudjelovanje samo 23 ispitanika i usporedba s već postojećim istraživanjima u kojima broj ispitanika varira od 20 do 487 računala se *post hoc* snaga testa. Analiza je pokazala snagu testa od 48-76%, uz graničnu vrijednost od 5% i veličinu učinka (Cohen d) od 0.5.

### 3.2. Metode

Postupak ispitivanja odobrilo je etičko povjerenstvo za istraživanje Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split (Klasa: 003-08 / 21-03 / 0003, br.: 2181-198-03-04-21-0039 - Prilog od travnja 2021. i drugi dodatak Klasa: 003-08/22-03/003, br: 2181-198-03-04-22-0021) je odobrio sve aspekte protokola studije.

Postupak ispitivanja za svakog ispitanika je obuhvatio dva dana. Prvi dan je snimana MR (standardna i po TMS specifikacijama za 3D rekonstrukciju). Drugi dan su uzimani demografski i klinički podaci, učinjena je EDSS procjena, elektroneurografija (ENG) i TMS (Slika 12).



**Slika 12.** Dijagram toka istraživanja

MR snimanje je obavljeno u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Split. Uzimanje demografskih i kliničkih podataka, EDSS procjena i ENG su obavljani u Klinici za neurologiju KBC-a Split. TMS je obavljen u Laboratoriju za humanu i eksperimentalnu neurofiziologiju pri Zavodu za neuroznanost Medicinskog fakulteta u Splitu. U Tablici 3. je prikazana lista za prikupljanje podataka o pojedinačnom ispitaniku.

U ovoj disertaciji prikazat će se i preliminarni podatci longitudinalnog praćenja ispitanika. Prikazati će se rezultati kontrolnih snimanja MR-a, TMS-a i EDSS procjene nakon dvije godine za dva ispitanika.

**Tablica 3.** Lista za prikupljanje podataka o pojedinačnom ispitaniku

---

**Demografski podatci**

Godine  
Spol  
Edukacija  
Dominantnost ruke  
Visina (cm)  
Težina (kg)

---

**Klinički podatci povezani s MS-om i rezultat EDSS procjene**

Trajanje MS (u godinama)  
Broj relapsa od postavljanja MS dijagnoze  
Duljina uzimanja teriflunomida (u godinama)  
Druge kronične bolesti i lijekovi  
EDSS rezultat  
EDSS funkcionalni piramidni rezultat (rezultat funkcionalnog integriteta kortikospinalnog puta)  
EDSS funkcionalni piramidni rezultat desna ruka  
EDSS funkcionalni piramidni rezultat lijeva ruka  
EDSS funkcionalni piramidni rezultat desna noga  
EDSS funkcionalni piramidni rezultat lijeva noga

---

**Radiološki MR podatci**

Mjere prema McDonald-ovim kriterijima  
Broj lezija u kortikospinalnom putu

---

**ENG mjere**

-DML (engl. *distal motor latency*) za motoričke živce : n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus, n. tibialis  
-CMAP (engl. *compound muscle action potential*) latencija (ms) za motoričke živce: n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus, n. tibialis  
-CMAP (engl. *compound muscle action potential*) amplituda (mV) za motoričke živce: n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus, n. tibialis  
-CV (engl. *conduction velocity*, brzina provođenja) (m/s) za motoričke živce: n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus, n. tibialis  
-F-val (ms) za motoričke živce: n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus, n. tibialis  
-SNAP (engl. *sensory nerve action potential*) latencija (ms) za senzoričke živce: n. medianus, n. ulnaris, n. suralis  
-SNAP (engl. *sensory nerve action potential*) amplituda ( $\mu$ V) za senzoričke živce: n. medianus, n. ulnaris, n. suralis  
-CV (engl. *conduction velocity*, brzina provođenja) (m/s) za senzoričke živce: n. medianus, n. ulnaris, n. suralis

---

**TMS mjere**

-MEP odgovor registriran u APB (abductor pollicis brevis) mišiću - mjere amplituda ( $\mu$ V) i latencija (ms)

- MEP odgovor registriran u ADM (abductor digiti minimi) mišiću- mjere amplituda ( $\mu\text{V}$ ) i latencija (ms)
  - MEP odgovor registriran u TA (tibialis anterior) mišiću- mjere amplituda ( $\mu\text{V}$ ) i latencija (ms)
  - MEP odgovor registriran u AH (abductor hallucis) mišiću- mjere amplituda ( $\mu\text{V}$ ) i latencija (ms)
  - motorički prag u mirovanju (engl. *resting motor threshold*), izražava se postotkom maksimalnog izlaza stimulatora
- 

### 3.2.1. Kliničke mjere procjene bolesti

Neurološki pregled i medicinska povijest bolesti uključivali su sljedeće mjere: EDSS rezultat i EDSS funkcionalni piramidalni rezultat (ukupni i za mišiće gornjih i donjih ekstremiteta), trajanje MS-a, dob početka MS-a, duljina uzimanja teriflunomida, popratne bolesti osim MS-a te uzimanje drugih lijekova (Tablica 3). ENG analiza provedena je kao dodatni alat za isključivanje mogućih oštećenja perifernih živaca pomoću instrumenta Medelec-Synergy (Oxford Instrument Co., Surrey, UK). ENG analiza motoričkih i senzoričkih živaca gornjih i donjih ekstremiteta uključivala je mjere navedene u Tablici 3.

### 3.2.2. Snimanje MR i analiza MR snimki

Snimke su učinjene na 1,5 T MR sustavu (Avanto, Siemens, Medical Systems, Best, Njemačka) pomoću 12-kanalne zavojnice s faznim nizom glave. Snimana je MR mozga i cervikalne kralježnice. U protokolu za snimanje mozga su korištene sekvence 3D T1, aksijalne T2 te aksijalne i sagitalne FLAIR. Za snimanje vratne kralježnične moždine su korištene sagitalne T2, sagitalne *turbo inversion recovery magnitude* (TIRM) i aksijalne T2 med sekvence. MR snimci su analizirani pomoću softvera Syngo.via (Siemens Healthcare, Forchheim, Njemačka) opremljenog ekranom (1600 x 1200 piksela rezolucije). MR je analizirao viši specijalizant radiologije, a nadgledao ga je iskusni neuroradiolog s petnaestogodišnjim iskustvom. Obojica su bili slijepi za rezultate TMS-a i EDSS-a. Korištenjem T2, FLAIR, TIRM i T2 med mjerenih snimki vizualno su ispitane specifične lokacije kortikospinalnog puta (CST, engl. *corticospinal tract*), uključujući supkortikalnu bijelu tvar u M1 (CST-M1), kapsulu internu, cerebralne pedunkule i ventralne dijelove srednjeg mozga i ponsa (CST-M2) te ventralne i lateralne dijelove vratne moždine (CST-M3). Za svakog ispitanika je provjereno ima li leziju na nekoj od navedenih lokacija (CST-M1, CST-M2, CST-M3), broj lezija te je li lezija locirana s lijeve ili desne strane. McDonald-ovi kriteriji su korišteni pri analiziranju broja lezija za pojedinog ispitanika. MR snimke su korištene za 3D rekonstrukciju anatomije mozga pojedinačnog



ispitanika (3D optička jedinica za praćenje proizvođača Polaris® Vicra) s TMS-om (Nexstim NBS System 4 proizvođača Nexstim Plc., Helsinki, Finska).

### **3.2.3. Postupak navigacijske transkranijске magnetske stimulacije**

Magnetska stimulacija je isporučena korištenjem bifazične magnetske zavojnice koja je generirala bifazni puls duljine 289  $\mu$ s. Zavojnica u obliku osmice s unutarnjim promjerom namota od 50 mm i vanjskim promjerom namota od 70 mm postavljena je tangencijalno na lubanju subjekta u razini M1. MEP su snimljeni iz mišića gornjih ekstremiteta (abductor pollicis brevis - APB, abductor digiti minimi - ADM) i mišića donjih ekstremiteta (tibialis anterior - TA, abductor hallucis - AH) s parom samoljepljivih površinskih elektroda (Ambu® Blue Sensor BR, BR-50-K/12 proizvođača Ambu A/S). Elektrode su bile pričvršćene na kabel elektrode Nexstim elektromiografije (EMG) s 1,5 mm ženskim sigurnosnim konektorom otpornim na dodir (DIN 42-802) i spojene na 6-kanalno EMG pojačalo i jedno zajedničko uzemljenje EMG pojačala (vanjski modul) s TMS sklopom za odbijanje artefakata. Zavojnica je postavljena tangencijalno na centralni sulcus kako bi se osigurao posteriorno-anteriorni smjer struje. Najniži intenzitet stimulacije korišten za izazivanje najmanje pet pozitivnih MEP odgovora od deset ispitivanja, s amplitudama od vrha do vrha većim od 50  $\mu$ V, definiran je kao RMT. Prilikom mapiranja mišića donjih ekstremiteta (TA, AH) i primjene 100% intenziteta maksimalnog izlaza stimulatora za dobivanje pouzdanih MEP-ova, MEP-ovi s amplitudama nešto manjim od 50  $\mu$ V su također prikupljeni za analizu (deset pokušaja). Procjena MEP latencije i amplitude provedena je prilagođenom MATLAB skriptom (R2021a) pomoću automatskog algoritma koji je razvila naša istraživačka skupina (131).

### **3.2.4. Statistički postupci**

Statističke analize provedene su korištenjem programa Excel 2013 i IBM SPSS Statistics Version 25. Karakteristike ispitanika analizirane su korištenjem deskriptivne statistike. Budući da parametri spljoštenosti i asimetrije nisu pokazali značajna odstupanja od normalne distribucije za većinu varijabli, korištena je parametrijska statistika, osim za EDSS za koju smo koristili neparametrijsku statistiku (navedenu u zagradama). Skupine su uspoređene s Welchovim t-testovima prikladnim za heterogene varijance (Mann-Whitney U test). To je uključivalo usporedbe MS ispitanika s kontrolnim ispitanicima iz prethodnih istraživanja te usporedbu MS ispitanika s promijenjenom latencijom MEP-a (produljena latencija MEP-a ili odsutnost latencije MEP-a) i MS ispitanika s urednim nalazima MEP latencije. Nadalje, korelacijske analize su provedene na cijelom uzorku MS ispitanika korištenjem Pearsonovog

koeficijenta  $r$  (ili Spearmanove korelacije ranga  $\rho$ ). Također, podudarnost u klasifikaciji testirana je McNemarovim testom. Na kraju je postavljena vrijednost  $p < 0,05$  za značajnost koja se smatra statistički značajnom.

#### **4. REZULTATI RADA**

#### **4.1. Demografska i klinička obilježja ispitanika**

U ovom istraživanju su sudjelovala 23 ispitanika s RRMS-om. Prosječna dob ispitanika je bila 41,6 (SD=8,8) godina. Žena je bilo 14 (60,9%), a muškaraca 9 (39,1%). Većina ispitanika je bila desnoruka (91,3%) i sa završenim srednjoškolskim obrazovanjem (73,9%). Prosječan BMI ispitanika bio je 25,1 (SD=3,7). Prosjek trajanja MS-a kod ispitanika iznosio je 9,39 (SD=5,7) godina, a prosječno trajanje terapije teriflunomidom je bilo 3,6 (SD=1,6) godina. Ukupno je 10 (43,5%) ispitanika imalo još neku kroničnu bolest, osim MS-a, u anamnezi. Medijan ukupnog EDSS rezultata je bio 2,5 (raspon 0-4), a medijan funkcionalnog piramidnog EDSS rezultata je bio 2,0 (IQR=3). Za donje ekstremitete je medijan funkcionalnog piramidnog rezultata iznosio 1,0 (IQR=2,5), a za gornje 0 (IQR=0). Rezultati elektroneurografske analize osjetnih i motoričkih perifernih živaca svih ispitanika su bili uredni. U Tablici 4. su prikazana demografska i klinička obilježja ispitanika, kao i obilježja povezana s MS-om.

**Tablica 4.** Demografska, klinička i obilježja povezana s MS ispitanika

|                                                                                                         | N        | %                 | Prosjek (SD)<br>Medijan<br>(IQR) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------|----------------------------------|
| <b>Demografske i kliničke karakteristike</b>                                                            |          |                   |                                  |
| Prosječna dob (godine)                                                                                  |          |                   | 41,6 (8,8)                       |
| Žene/Muškarci                                                                                           | 14/9     | 60,9 /39,1        |                                  |
| Obrazovanje (osnovna škola/srednja škola/preddiplomski sveučilišni studij/diplomski sveučilišni studij) | 2/17/1/3 | 8,7/73,9/4,4/13,0 |                                  |
| Prosječna visina (cm)                                                                                   |          |                   | 175 (10,2)                       |
| Prosječna težina (kg)                                                                                   |          |                   | 77,9 (19,0)                      |
| Prosječni BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                                                      |          |                   | 25,1 (3,7)                       |
| Desnorukost (%)                                                                                         | 21       | 91,3              |                                  |
| <b>Karakteristike povezane s bolešću</b>                                                                |          |                   |                                  |
| Prosječna dob početka MS-a (godine)                                                                     |          |                   | 31,7 (10,9)                      |
| Prosječno trajanje MS-a (godine)                                                                        |          |                   | 9,3 (5,7)                        |
| Prosječan broj relapsa od postavljanja MS dijagnoze                                                     |          |                   | 4,0 (3,7)                        |
| Prosječno trajanje terapije teriflunomidom (godine)                                                     |          |                   | 3,6 (1,6)                        |
| Druge kronične bolesti, osim MS-a (da/ne)                                                               | 10/13    | 43,5/56,5         |                                  |
| Medijan EDSS rezultata                                                                                  |          |                   | 2,5 (3,5)                        |
| Medijan EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata                                                         |          |                   | 2,0 (3)                          |
| Medijan EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata za desnu nogu                                           |          |                   | 1,0 (2,5)                        |
| Medijan EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata za lijevu nogu                                          |          |                   | 1,0 (2,5)                        |
| Medijan EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata za desnu ruku                                           |          |                   | 0 (0)                            |
| Medijan EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata za lijevu ruku                                          |          |                   | 0 (0)                            |

#### 4.2. TMS mjere

Petnaest (65,2 %) od ukupno 23 MS ispitanika su imala promijenjenu latenciju MEP-a (prolongirane ili odsutne MEP-ove), a osam ispitanika je imalo uredne nalaze MEP latencije. U Tablici 5. su prikazane srednje vrijednosti TMS mjera (RMT, MEP latencija i MEP amplituda) ispitanika s promijenjenom MEP latencijom, onih s urednom MEP latencijom te ukupne srednje vrijednosti mjera svih ispitanika. Prikazane su TMS mjere mišića gornjih (APB i ADM) i donjih (TA i AH) ekstremiteta dobivene stimulacijom desne i lijeve moždane hemisfere.

**Tablica 5.** Rezultati TMS mjera (RMT, MEP latencija i MEP amplituda) za mišiće gornjih i donjih ekstremiteta

| TMS                          |       |                          | MS ispitanici –<br>promijenjen nalaz<br>TMS-a ( <i>N</i> = 15) |           |                       | MS ispitanici – uredan<br>nalaz TMS ( <i>N</i> = 8) |           |                       | Svi MS ispitanici ( <i>N</i> =<br>23) |           |                       |
|------------------------------|-------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------------------------------------|-----------|-----------------------|---------------------------------------|-----------|-----------------------|
|                              | Mišić | Mjere                    | <i>M</i>                                                       | <i>SD</i> | odsutan<br>MEP<br>(%) | <i>M</i>                                            | <i>SD</i> | odsutan<br>MEP<br>(%) | <i>M</i>                              | <i>SD</i> | odsutan<br>MEP<br>(%) |
| Stimulacija LIJEVE hemisfere | APB   | RMT %<br>MEP             | 41,4                                                           | 10,2      | 0                     | 38,0                                                | 7,6       | 0                     | 40,2                                  | 9,4       | 0                     |
|                              | APB   | latencija<br>(ms)<br>MEP | 25,1                                                           | 4,1       | 0                     | 22,0                                                | 1,4       | 0                     | 24,0                                  | 3,7       | 0                     |
|                              | APB   | amplituda<br>( $\mu$ V)  | 318,9                                                          | 192,7     | 0                     | 195,6                                               | 88,6      | 0                     | 276,0                                 | 172,4     | 0                     |
|                              | ADM   | RMT %<br>MEP             | 44,5                                                           | 13,7      | 0                     | 38,0                                                | 6,9       | 0                     | 42,2                                  | 12,1      | 0                     |
|                              | ADM   | latencija<br>(ms)<br>MEP | 24,7                                                           | 3,5       | 0                     | 22,2                                                | 1,0       | 0                     | 23,9                                  | 3,1       | 0                     |
|                              | ADM   | amplituda<br>( $\mu$ V)  | 167,1                                                          | 102,0     | 0                     | 154,3                                               | 52,1      | 0                     | 162,7                                 | 86,7      | 0                     |
|                              | TA    | RMT %<br>MEP             | 85,6                                                           | 15,6      | 6,6                   | 62,8                                                | 28,0      | 0                     | 81,1                                  | 15,5      | 4,3                   |
|                              | TA    | latencija<br>(ms)<br>MEP | 39,3                                                           | 7,8       | 33,3                  | 27,3                                                | 11,2      | 0                     | 36,0                                  | 7,0       | 21,7                  |
|                              | TA    | amplituda<br>( $\mu$ V)  | 95,3                                                           | 52,3      | 33,3                  | 95,4                                                | 70,4      | 0                     | 101,5                                 | 54,2      | 21,7                  |
|                              | AH    | RMT %<br>MEP             | 84,0                                                           | 15,0      | 0                     | 67,1                                                | 13,2      | 0                     | 78,1                                  | 16,3      | 0                     |
|                              | AH    | latencija<br>(ms)<br>MEP | 49,0                                                           | 5,0       | 6,6                   | 43,2                                                | 1,8       | 0                     | 46,9                                  | 5,0       | 4,3                   |
|                              | AH    | amplituda<br>( $\mu$ V)  | 208,9                                                          | 141,1     | 6,6                   | 331,4                                               | 109,5     | 0                     | 253,5                                 | 141,3     | 4,3                   |
| Stimulacija DESNE hemisfere  | APB   | RMT %<br>MEP             | 49,8                                                           | 16,4      | 0                     | 41,6                                                | 6,1       | 0                     | 47,0                                  | 14,1      | 0                     |
|                              | APB   | latencija<br>(ms)<br>MEP | 24,5                                                           | 3,1       | 6,6                   | 22,6                                                | 1,2       | 0                     | 23,8                                  | 2,7       | 4,3                   |
|                              | APB   | amplituda<br>( $\mu$ V)  | 178,4                                                          | 83,4      | 6,6                   | 339,1                                               | 373,9     | 0                     | 232,0                                 | 229,1     | 4,3                   |
|                              | ADM   | RMT %<br>MEP             | 52,2                                                           | 16,6      | 0                     | 42,5                                                | 5,9       | 0                     | 48,8                                  | 14,4      | 0                     |
|                              | ADM   | latencija<br>(ms)<br>MEP | 25,1                                                           | 2,9       | 0                     | 22,1                                                | 1,2       | 0                     | 24,0                                  | 2,8       | 0                     |
|                              | ADM   | amplituda<br>( $\mu$ V)  | 210,3                                                          | 134,1     | 0                     | 192,3                                               | 164,9     | 0                     | 204,1                                 | 142,0     | 0                     |
|                              | TA    | RMT %<br>MEP             | 89,5                                                           | 11,7      | 0                     | 65,1                                                | 11,8      | 0                     | 82,5                                  | 16,0      | 0                     |
|                              | TA    | latencija<br>(ms)<br>MEP | 35,5                                                           | 4,6       | 26,6                  | 32,1                                                | 1,0       | 0                     | 34,2                                  | 4,0       | 17,3                  |
|                              | TA    | amplituda<br>( $\mu$ V)  | 147,9                                                          | 184,9     | 26,6                  | 134,8                                               | 80,3      | 0                     | 143,0                                 | 150,7     | 17,3                  |
|                              | AH    | RMT %                    | 87,2                                                           | 12,9      | 6,6                   | 63,8                                                | 10,8      | 0                     | 78,7                                  | 16,5      | 4,3                   |

|    |                         |       |       |      |       |       |   |       |       |      |
|----|-------------------------|-------|-------|------|-------|-------|---|-------|-------|------|
|    | MEP                     |       |       |      |       |       |   |       |       |      |
| AH | latencija<br>(ms)       | 46,6  | 5,2   | 20,0 | 42,2  | 0,7   | 0 | 44,8  | 4,5   | 13,0 |
|    | MEP                     |       |       |      |       |       |   |       |       |      |
| AH | amplituda<br>( $\mu$ V) | 260,1 | 114,8 | 20,0 | 557,2 | 336,8 | 0 | 378,9 | 267,8 | 13,0 |

Nađena je značajna razlika između RMT desne i lijeve hemisfere za stimulaciju mišića APB ( $t(22)=2,87$ ,  $p=0,009$ ). Naime, za izazivanje MEP-a mišića APB desne hemisfere bio je potreban veći intenzitet stimulacije nego za izazivanje MEP-a mišića APB lijeve hemisfere ( $M_{\text{desno}}=47,0$ ;  $M_{\text{lijevo}}=40,2$ ). U skupini ispitanika s promijenjenim MEP-om ( $N=15$ ), MEP odgovori nisu izazvani u lijevom APB kod 6,6%, a svi ostali MEP odgovori na rukama su izazvani. MEP-ovi iz mišića donjih ekstremiteta nisu izazvani u desnom TA kod 33,3% ispitanika iz te iskupine te u lijevom TA kod 26,6% ispitanika. Kada se gleda cijela skupina MS ispitanika ( $N=23$ ) MEP-ovi nisu izazvani u desnom TA kod 21%, a u lijevom TA kod 17,3%. MEP u desnom AH nisu dobiveni kod 4,3%, a u lijevom kod 13,0% svih ispitanika. Na gornjim ekstremitetima MEP nije izazvan u 4,3% ispitanika u lijevom APB, a u svim ostalim mišićima gornjih ekstremiteta su izazvani MEP-ovi kod svih ispitanika. Pri uspoređivanju TMS mjera MS ispitanika iz ovog istraživanja i kontrolnih zdravih ispitanika iz prethodno objavljenih studija (Tablica 6.) nađene su značajno produljene MEP latencije za sve mišiće gornjih i donjih ekstremiteta kod svih MS ispitanika ovog istraživanja (lijeva hemisfera:  $t_{\text{APB}}(23) = 4.94$ ,  $p < 0.001$ ;  $t_{\text{ADM}}(24) = 6.34$ ,  $p < 0.001$ ;  $t_{\text{TA}}(16) = 6.12$ ,  $p < 0.001$ ;  $t_{\text{AH}}(32) = 6.52$ ,  $p < 0.001$ ; desna hemisfera:  $t_{\text{APB}}(23) = 6.14$ ,  $p < 0.001$ ;  $t_{\text{ADM}}(24) = 7.15$ ,  $p < 0.001$ ;  $t_{\text{TA}}(15) = 7.64$ ,  $p < 0.001$ ;  $t_{\text{AH}}(30) = 4.96$ ,  $p < 0.001$ ). Također su nađene i značajno produljene MEP latencije za sve mišiće gornjih i donjih ekstremiteta u skupini MS ispitanika s promijenjenim MEP latencijama kada se uspoređivala sa zdravim kontrolama iz prethodnih studija.

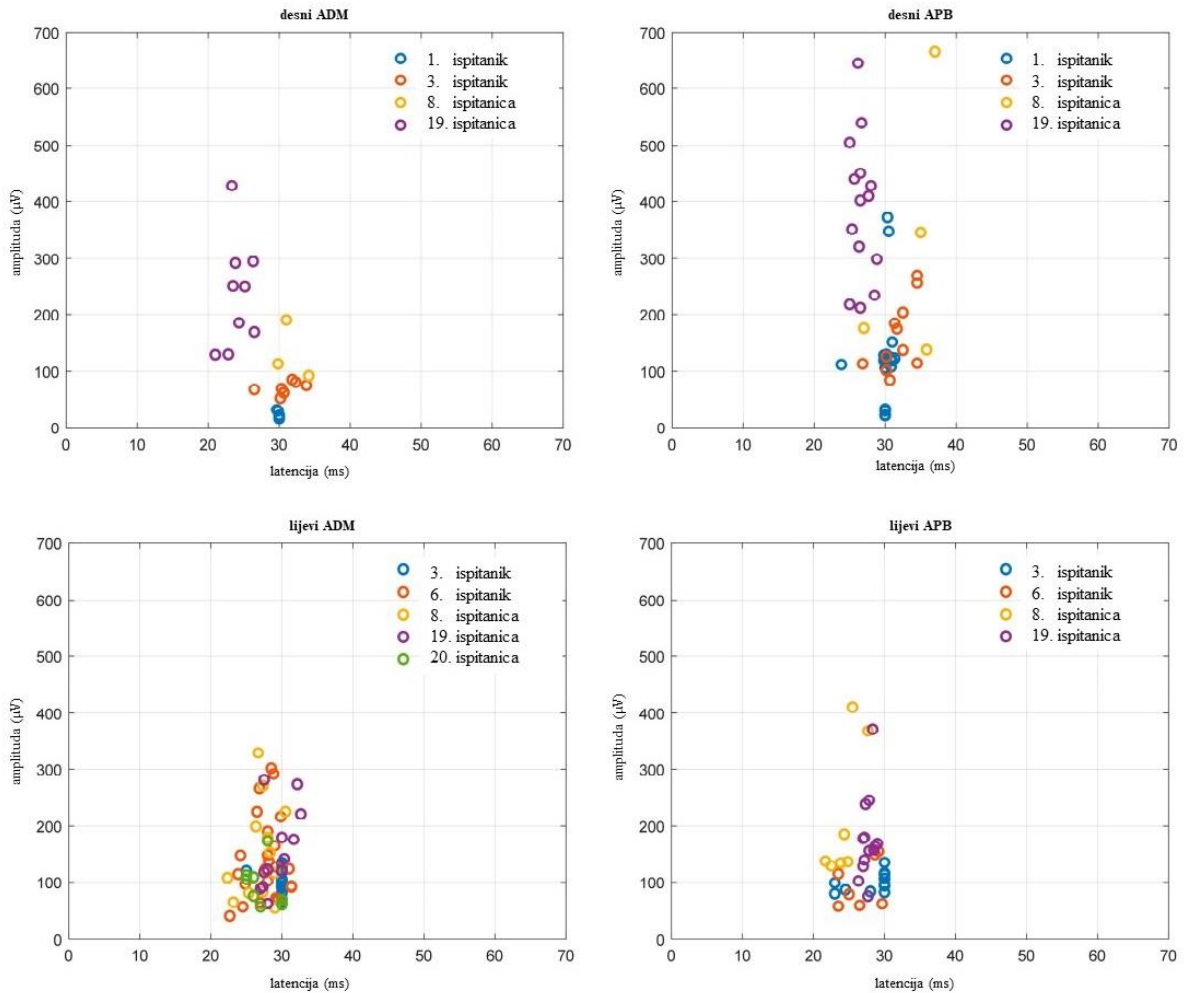
**Tablica 6.** Usporedba TMS mjera ispitanika iz ove studije s kontrolnim zdravim ispitanicima iz prethodnih studija.

|                                                                          |       | Stimulacija LIJEVE hemisfere |                         |                            |                    |                        |                          | Stimulacija DESNE hemisfere |                         |                              |                    |                        |                            |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------|------------------------|----------------------------|
| Mišić                                                                    | Mjera | APB                          |                         | ADM                        |                    | TA                     | AH                       | APB                         |                         | ADM                          |                    | TA                     | AH                         |
|                                                                          |       | RMT %                        | MEP latencija (ms)      | RMT %                      | MEP latencija (ms) | MEP latencija (ms)     | MEP latencija (ms)       | RMT %                       | MEP latencija (ms)      | RMT %                        | MEP latencija (ms) | MEP latencija (ms)     | MEP latencija (ms)         |
| Ova studija Svi MS ispitanici N=23                                       | M     | 40,2                         | 24,0                    | 42,2                       | 23,9               | 36,0                   | 46,9                     | 47,0                        | 23,8                    | 48,8                         | 24,0               | 34,2                   | 44,8                       |
|                                                                          | SD    | 9,4                          | 3,7                     | 12,1                       | 3,1                | 7,0                    | 5,0                      | 14,1                        | 2,7                     | 14,4                         | 2,8                | 4,0                    | 4,5                        |
| Ova studija MS ispitanici s promijenjenim MEP-om N=15                    | M     | 41,4                         | 25,1                    | 44,5                       | 24,7               | 39,3                   | 49,0                     | 49,8                        | 24,5                    | 52,2                         | 25,1               | 35,5                   | 46,6                       |
|                                                                          | SD    | 10,2                         | 4,1                     | 13,7                       | 3,5                | 7,8                    | 5,0                      | 16,4                        | 3,1                     | 16,6                         | 2,9                | 4,6                    | 5,2                        |
| Publicirane studije <b>Kontrolni zdravi ispitanici</b>                   |       | Triggs i sur, (1994.)        | Eisen i Shtybel (1990.) | Macdonell i Donnan (1995.) | Claus (1990.)      | Cantone i sur, (2019.) | Osei-Lah i Mills (2004.) | Triggs i sur, (1994.)       | Eisen i Shtybel (1990.) | Macdonell and Donnan (1995.) | Claus (1990.)      | Cantone et al. (2019.) | Osei-Lah and Mills (2004.) |
|                                                                          | M     | 41,6                         | 20,2                    | 49                         | 19,7               | 25,5                   | 39,1                     | 38,5                        | 20,2                    | 49                           | 19,7               | 26,5                   | 39,1                       |
|                                                                          | SD    | 7                            | 1,6                     | 8                          | 1,0                | 2,2                    | 2,5                      | 6                           | 1,6                     | 8                            | 1,0                | 2,2                    | 2,5                        |
|                                                                          | N     | 30                           | 150                     | 20                         | 54                 | 487                    | 20                       | 30                          | 150                     | 20                           | 54                 | 487                    | 20                         |
| Usporedba sa <b>svim MS ispitanicima</b> ove studije                     | t     | -0,57                        | 4,94                    | -2,18                      | 6,34               | 6,12                   | 6,52                     | 2,70                        | 6,14                    | -0,04                        | 7,15               | 7,64                   | 4,96                       |
|                                                                          | df    | 39                           | 23                      | 38                         | 24                 | 16                     | 32                       | 28                          | 23                      | 35                           | 24                 | 15                     | 30                         |
|                                                                          | p     | 0,33                         | <b>&lt;0,001</b>        | <b>0,04*</b>               | <b>&lt;0,001</b>   | <b>&lt;0,001</b>       | <b>&lt;0,001</b>         | <b>&lt;0,001</b>            | <b>0,01*</b>            | <b>&lt;0,001</b>             | 0,40               | <b>&lt;0,001</b>       | <b>&lt;0,001</b>           |
| Usporedba s <b>MS ispitanicima s promijenjenim MEP-om</b> iz ove studije | t     | -0,05                        | 4,61                    | -1,12                      | 5,55               | 5,26                   | 6,84                     | 2,59                        | 5,11                    | 0,70                         | 7,00               | 6,12                   | 4,67                       |
|                                                                          | df    | 21                           | 14                      | 21                         | 15                 | 8                      | 18                       | 16                          | 14                      | 19                           | 15                 | 9                      | 14                         |
|                                                                          | p     | 0,39                         | <b>&lt;0,001</b>        | 0,21                       | <b>&lt;0,001</b>   | <b>&lt;0,001</b>       | <b>&lt;0,001</b>         | <b>&lt;0,001</b>            | <b>0,02*</b>            | <b>&lt;0,001</b>             | 0,30               | <b>&lt;0,001</b>       | <b>&lt;0,001</b>           |

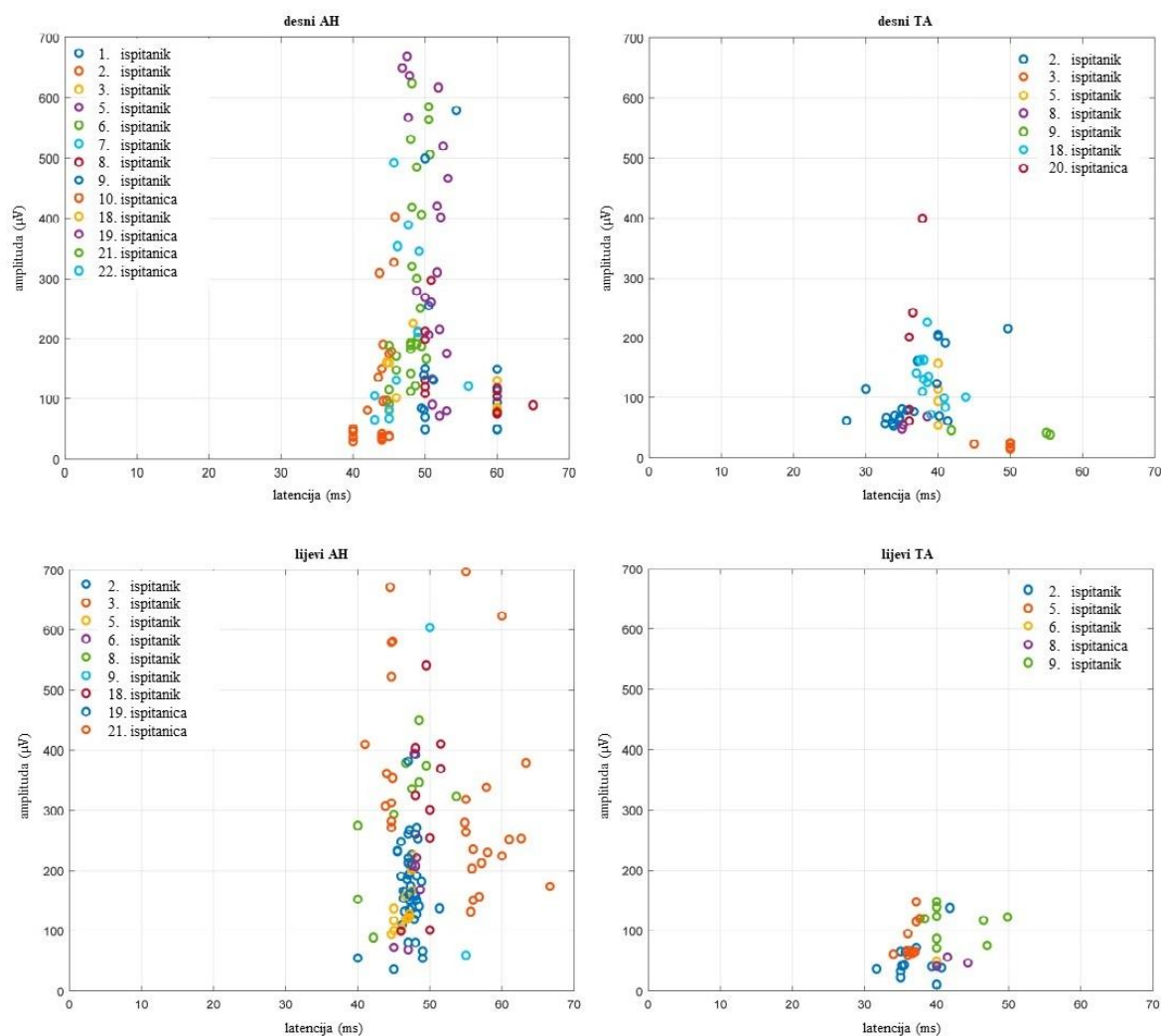
\*p <0,05



Na Slici 13. su grafički prikazani svi MEP-ovi dobiveni iz mišića gornjih ekstremiteta, a na Slici 14. svi MEP-ovi dobiveni iz mišića donjih ekstremiteta u skupini ispitanika s promijenjenom MEP latencijom (N=15). Najviše ispitanika je imalo promjene u MEP-ovima donjih ekstremiteta, i to desni i lijevi AH.



**Slika 13.** MEP-ovi iz mišića gornjih ekstremiteta (ADM i APB) MS ispitanika s promijenjenim MEP latencijama.



**Slika 14.** MEP-ovi iz mišića donjih ekstremiteta (TA i AH) MS ispitanika s promijenjenim MEP latencijama.

### 4.3. Usporedba TMS mjera, MR i EDSS rezultata

Koristeći Mann-Whitney U test usporedili smo EDSS rezultate ispitanika s promijenjenim MEP-om i onih s urednim MEP-om. Ispitanici iz skupine s promijenjenim MEP latencijama su imali značajno veći ukupni EDSS rezultat (medijan<sub>TMS-P</sub>=3,5 (raspon 0-4); medijan<sub>TMS-U</sub>=0,5 (raspon 0-2,5); Mann-Whitney U=19,5, p=0,008) od ispitanika s urednim MEP latencijama. Ispitanici iz skupine s promijenjenim MEP latencijama su također imali i funkcionalni piramidni EDSS rezultat veći od onih iz skupine s urednim MEP latencijama (medijan<sub>TMS-P</sub>=3,0 (raspon 0-3,5); medijan<sub>TMS-U</sub>=0,5 (raspon 0-2); Mann-Whitney U=18, p=0,005), kao i pojedinačni piramidni EDSS rezultat za donje ekstremitete (desno/lijevo: Mann-Whitney U=15,5/27, p=0,02/0,034), ali ne i pojedinačni piramidni EDSS rezultat za gornje ekstremitete (desno/lijevo: Mann-Whitney U=51/40, p= 0,591/0,213). Koristeći Spearman-ovu rang

korelaciju analizirali smo korelaciju TMS mjera i EDSS rezultata ispitanika. Značajna korelacija je nađena između MEP latencije mišića AH ( $\rho=0,548$ ,  $p<0,01$ ) i TA ( $\rho=0,543$ ,  $p<0,05$ ) desne noge i EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata za desnu nogu. Nađena je i značajna korelacija između RMT intenziteta potrebnog za mapiranje reprezentacije mišića TA i AH u M1 desne hemisfere i ukupnog EDSS rezultata (TA:  $\rho=0,615$ ,  $p<0,01$ ; AH:  $\rho=0,642$ ,  $p<0,01$ ), EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata (TA:  $\rho=0,593$ ,  $p<0,01$ ; AH:  $\rho=0,654$ ,  $p<0,01$ ), EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata za desnu nogu (TA:  $\rho=0,509$ ,  $p<0,05$ ; AH:  $\rho=0,560$ ,  $p<0,01$ ) i EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata za lijevu nogu (TA:  $\rho=0,615$ ,  $p<0,01$ ; AH:  $\rho=0,578$ ,  $p<0,01$ ). Također je nađena i značajna korelacija između RMT intenziteta potrebnog za mapiranje M1 reprezentacije mišića AH iznad lijeve hemisfere i ukupnog EDSS rezultata ( $\rho=0,462$ ,  $p<0,05$ ), funkcionalnog piramidnog EDSS rezultata ( $\rho=0,480$ ,  $p<0,05$ ) i funkcionalnog piramidnog EDSS rezultata za desnu nogu ( $\rho=0,514$ ,  $p<0,05$ ).

Ispitanici s promijenjenom MEP latencijom su imali veći broj lezija u mozgu u kortikospinalnom putu ( $t(11)=3,05$ ,  $p=0,01$ ) i u cervikalnom kortikospinalnom putu (desno:  $t(19)=2,32$ ,  $p=0,03$ ; lijevo:  $t(19)=2,23$ ,  $p=0,04$ ) od onih s urednom MEP latencijom. Broj lezija u desnom cervikalnom kortikospinalnom putu (CST-M3) je korelirao s EDSS funkcionalnim piramidnim rezultatom za desnu nogu ( $\rho=0,425$ ,  $p<0,05$ ). U Tablici 7. su prikazani broj lezija na MR-u po McDonaldovim kriterijima i ukupni broj lezija u kortikospinalnom putu za svakog ispitanika te posebno za lijevi i desni kortikospinalni put. Od svih ispitanika s urednim MEP latencijama samo je jedan ispitanik imao lezije u kortikospinalnom putu, dok ostali nisu imali lezija u kortikospinalnom putu.

**Tablica 7.** Ukupan broj lezija po McDonaldovim kriterijima i broj lezija u kortikospinalnom putu

|                       | MS<br>ispitanici<br>(N=23) | Ukupni<br>broj lezija | Kortikospinalni<br>put | Kortikospinalni<br>put desno | Kortikospinalni<br>put lijevo |
|-----------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Promijenjen TMS nalaz | 1.                         | 44                    | 3                      | 2                            | 1                             |
|                       | 2.                         | 38                    | 3                      | 2                            | 1                             |
|                       | 3.                         | 14                    | 4                      | 2                            | 2                             |
|                       | 4.                         | 16                    | 3                      | 0                            | 3                             |
|                       | 5.                         | 20                    | 2                      | 0                            | 2                             |
|                       | 6.                         | 5                     | 1                      | 1                            | 1                             |
|                       | 7.                         | 49                    | 3                      | 2                            | 1                             |
|                       | 8.                         | 36                    | 4                      | 2                            | 2                             |
|                       | 9.                         | 6                     | 2                      | 2                            | 0                             |
|                       | 10.                        | 13                    | 2                      | 1                            | 1                             |
|                       | 11.                        | 8                     | 1                      | 0                            | 1                             |
|                       | 12.                        | 50                    | 2                      | 0                            | 2                             |
|                       | 13.                        | 50                    | 2                      | 1                            | 1                             |
|                       | 14.                        | 20                    | 6                      | 3                            | 3                             |
|                       | 15.                        | 13                    | 4                      | 3                            | 1                             |
| Uredan TMS nalaz      | 16.                        | 19                    | 0                      | 0                            | 0                             |
|                       | 17.                        | 90                    | 0                      | 0                            | 0                             |
|                       | 18.                        | 18                    | 0                      | 0                            | 0                             |
|                       | 19.                        | 10                    | 0                      | 0                            | 0                             |
|                       | 20.                        | 42                    | 5                      | 2                            | 3                             |
|                       | 21.                        | 34                    | 0                      | 0                            | 0                             |
|                       | 22.                        | 8                     | 0                      | 0                            | 0                             |
|                       | 23.                        | 12                    | 0                      | 0                            | 0                             |
|                       | <b>M</b>                   | 26.73                 | 2.04                   | 1                            | 1.08                          |
|                       | <b>SD</b>                  | 20.54                 | 1.79                   | 1.08                         | 1.04                          |

Podudarnost EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata za pojedini ekstremitet, TMS mjera i broja lezija u kortikospinalnom putu na MR-u je prikazana u Tablici 8. TMS nalazi su se podudarali s EDSS funkcionalnim piramidnim rezultatom za pojedini ekstremitet u 70-83% slučajeva, MR nalazi su se podudarali s funkcionalnim piramidnim EDSS rezultatom za pojedini ekstremitet u 57-65% slučajeva. Prema McNemar-ovom testu TMS i MR su pokazali jednaku podudarnost s EDSS funkcionalnim piramidnim rezultatom za desnu ruku i obje noge. Za lijevu ruku je podudarnost TMS-a bolja (u usporedbi s MR mjerama) s EDSS funkcionalnim piramidnim rezultatom ( $\chi^2=3,12$ ,  $p=0,047$ ). TMS je točnije odgovarao (83%) EDSS funkcionalnom piramidnom rezultatu za lijevu ruku nego MR (57%).

**Tablica 8.** Podudarnost TMS mjera, broja lezija u odgovarajućem kortikospinalnom putu na MR-u i EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata za pojedini ekstremitet.

| MS<br>ispitanici<br>(N=23)                 | DESNA NOGA |       |      | LIJEVA NOGA |      |      | DESNA RUKA |       |      | LIJEVA RUKA |               |      |
|--------------------------------------------|------------|-------|------|-------------|------|------|------------|-------|------|-------------|---------------|------|
|                                            | TMS        | MR    | EDSS | TMS         | MR   | EDSS | TMS        | MR    | EDSS | TMS         | MR            | EDSS |
| 1.                                         | 1          | 3     | 3    | 0           | 0    | 1    | 1          | 3     | 0    | 0           | 0             | 0    |
| 2.                                         | 1          | 0     | 1    | 1           | 3    | 1    | 0          | 0     | 0    | 0           | 3             | 0    |
| 3.                                         | 1          | 2     | 3    | 1           | 2    | 1    | 1          | 2     | 3    | 1           | 2             | 3    |
| 4.                                         | 1          | 0     | 0    | 1           | 3    | 0    | 0          | 0     | 0    | 0           | 3             | 0    |
| 5.                                         | 1          | 0     | 2    | 1           | 2    | 1    | 0          | 0     | 0    | 1           | 2             | 0    |
| 6.                                         | 1          | 0     | 2    | 1           | 2    | 2    | 0          | 0     | 0    | 0           | 2             | 0    |
| 7.                                         | 1          | 1     | 2.5  | 1           | 2    | 2.5  | 1          | 1     | 1    | 1           | 2             | 1    |
| 8.                                         | 1          | 2     | 3.5  | 1           | 2    | 3.5  | 0          | 2     | 0    | 0           | 2             | 0    |
| 9.                                         | 1          | 2     | 3    | 0           | 0    | 0    | 0          | 2     | 0    | 0           | 0             | 0    |
| 10.                                        | 1          | 1     | 3    | 0           | 1    | 3    | 0          | 1     | 0    | 0           | 1             | 0    |
| 11.                                        | 1          | 1     | 1    | 1           | 0    | 1    | 0          | 1     | 1    | 0           | 0             | 1    |
| 12.                                        | 1          | 1     | 2    | 1           | 1    | 3    | 1          | 1     | 0    | 1           | 1             | 0    |
| 13.                                        | 1          | 1     | 1    | 1           | 1    | 3    | 0          | 1     | 0    | 1           | 1             | 2    |
| 14.                                        | 1          | 4     | 0    | 1           | 4    | 0    | 0          | 4     | 0    | 0           | 4             | 0    |
| 15.                                        | 1          | 1     | 2    | 1           | 3    | 3    | 0          | 1     | 1    | 0           | 3             | 1    |
| 16.                                        | 0          | 0     | 0    | 0           | 0    | 0    | 0          | 0     | 0    | 0           | 0             | 0    |
| 17.                                        | 0          | 0     | 1    | 0           | 0    | 1    | 0          | 0     | 0    | 0           | 0             | 0    |
| 18.                                        | 0          | 0     | 1    | 0           | 0    | 2    | 0          | 0     | 0    | 0           | 0             | 0    |
| 19.                                        | 0          | 0     | 0    | 0           | 0    | 0    | 0          | 0     | 0    | 0           | 0             | 0    |
| 20.                                        | 0          | 2     | 0    | 0           | 3    | 0    | 0          | 2     | 0    | 0           | 3             | 0    |
| 21.                                        | 0          | 0     | 1    | 0           | 0    | 1    | 0          | 0     | 0    | 0           | 0             | 0    |
| 22.                                        | 0          | 0     | 0    | 0           | 0    | 0    | 0          | 0     | 1    | 0           | 0             | 0    |
| 23.                                        | 0          | 0     | 0    | 0           | 0    | 0    | 0          | 0     | 0    | 0           | 0             | 0    |
| <b>TMS %</b><br>koji<br>odgovara<br>EDSS-u |            | 78 %  |      |             | 70 % |      |            | 78 %  |      |             | 83 %          |      |
| <b>MR %</b><br>koji<br>odgovara<br>EDSS-u  |            | 65 %  |      |             | 65 % |      |            | 61 %  |      |             | 57 %          |      |
| $\chi^2$                                   |            | 0.8   |      |             | 0    |      |            | 1.125 |      |             | 3.125         |      |
| p                                          |            | 0.298 |      |             | 1    |      |            | 0.214 |      |             | <b>0.047*</b> |      |

U stupcu TMS broj 1 označava MS ispitanike s promijenjenim MEP-om, a 0 označava ispitanike s urednim MEP-om; u stupcu EDSS brojevi označavaju funkcionalni piramidni rezultat za pojedini ekstremitet; u stupcu MR brojevi označavaju broj lezija u kortikospinalnom putu za odgovarajući ekstremitet. Napomena: za McNemar-ov test su oni koji imaju 1 ili više MR lezija označeni kao 1, a oni bez lezija u kortikospinalnom putu su označeni kao 0. \*p < 0.05

Podudarnost ukupnog i funkcionalnog piramidnog EDSS rezultata s TMS-om i MR-om (broj lezija u kortikospinalnom putu) mjerama je prikazana u Tablici 9.

**Tablica 9.** Podudarnost ukupnog i funkcionalnog piramidnog EDSS rezultata s TMS i MR mjerama

| MS<br>ispitanici<br>(N=23) | Desna noga |     | Lijeva noga |     | Desna ruka |     | Lijeva ruka |     | EDSS<br>ukupni/piramidni<br>rezultat | EDSS<br>ukupni | EDSS<br>piramidni |
|----------------------------|------------|-----|-------------|-----|------------|-----|-------------|-----|--------------------------------------|----------------|-------------------|
|                            | TMS        | MR  | TMS         | MR  | TMS        | MR  | TMS         | MR  |                                      |                |                   |
| 1.                         | 1          | 3   | 0           | 0   | 1          | 3   | 0           | 0   | 1                                    | 3.5            | 3                 |
| 2.                         | 1          | 0   | 1           | 3   | 0          | 0   | 0           | 3   | 1                                    | 1.5            | 1                 |
| 3.                         | 1          | 2   | 1           | 2   | 1          | 2   | 1           | 2   | 1                                    | 3.5            | 3                 |
| 4.                         | 1          | 0   | 1           | 3   | 0          | 0   | 0           | 3   | 0                                    | 0              | 0                 |
| 5.                         | 1          | 0   | 1           | 2   | 0          | 0   | 1           | 2   | 1                                    | 2.5            | 2                 |
| 6.                         | 1          | 0   | 1           | 2   | 0          | 0   | 0           | 2   | 1                                    | 2.5            | 2                 |
| 7.                         | 1          | 1   | 1           | 2   | 1          | 1   | 1           | 2   | 1                                    | 3.5            | 2.5               |
| 8.                         | 1          | 2   | 1           | 2   | 0          | 2   | 0           | 2   | 1                                    | 4              | 3.5               |
| 9.                         | 1          | 2   | 0           | 0   | 0          | 2   | 0           | 0   | 1                                    | 3              | 3                 |
| 10.                        | 1          | 1   | 0           | 1   | 0          | 1   | 0           | 1   | 1                                    | 3.5            | 3                 |
| 11.                        | 1          | 1   | 1           | 0   | 0          | 1   | 0           | 0   | 1                                    | 1              | 1                 |
| 12.                        | 1          | 1   | 1           | 1   | 1          | 1   | 1           | 1   | 1                                    | 3.5            | 3                 |
| 13.                        | 1          | 1   | 1           | 1   | 0          | 1   | 1           | 1   | 1                                    | 3.5            | 3                 |
| 14.                        | 1          | 4   | 1           | 4   | 0          | 4   | 0           | 4   | 0                                    | 0              | 0                 |
| 15.                        | 1          | 1   | 1           | 3   | 0          | 1   | 0           | 3   | 1                                    | 4              | 3                 |
| 16.                        | 0          | 0   | 0           | 0   | 0          | 0   | 0           | 0   | 0                                    | 0              | 0                 |
| 17.                        | 0          | 0   | 0           | 0   | 0          | 0   | 0           | 0   | 1                                    | 2              | 1                 |
| 18.                        | 0          | 0   | 0           | 0   | 0          | 0   | 0           | 0   | 1                                    | 2              | 2                 |
| 19.                        | 0          | 0   | 0           | 0   | 0          | 0   | 0           | 0   | 0                                    | 0              | 0                 |
| 20.                        | 0          | 2   | 0           | 3   | 0          | 2   | 0           | 3   | 0                                    | 0              | 0                 |
| 21.                        | 0          | 0   | 0           | 0   | 0          | 0   | 0           | 0   | 1                                    | 2.5            | 1                 |
| 22.                        | 0          | 0   | 0           | 0   | 0          | 0   | 0           | 0   | 1                                    | 1              | 1                 |
| 23.                        | 0          | 0   | 0           | 0   | 0          | 0   | 0           | 0   | 0                                    | 0              | 0                 |
| % koji<br>odgovara         |            |     |             |     |            |     |             |     |                                      |                |                   |
| EDSS-u                     | 74%        | 61% | 61%         | 57% | 44%        | 61% | 48%         | 57% |                                      |                |                   |
| $\chi^2$                   | 1.88       |     | 0.38        |     | 0          |     | 0           |     |                                      |                |                   |
| p                          | 0.17       |     | 0.54        |     | 1          |     | 1           |     |                                      |                |                   |

Napomena: ispitanici s ukupnim i/ili piramidnim EDSS rezultatom  $\geq 1$  su označeni s brojem 1, a s 0 su označeni oni koji imaju EDSS 0; MR- 1 označava ispitanike s 1 ili više lezija, a 0 označava one bez lezija u kortikospinalnom putu

TMS mjere (ispitanici s promijenjenim MEP-om i oni s urednim MEP-om) pojedinih ekstremiteta su se podudarale s ukupnim i/ili piramidnim EDSS rezultatom u 44-74% slučajeva. MR mjere (broj lezija u kortikospinalnom putu) za pojedine ekstremitete su se podudarale s ukupnim i/ili piramidnim EDSS rezultatom u 57-61% slučajeva. McNemarovim testom nije nađena značajna razlika u podudarnosti MR i TMS mjera s ukupnim i piramidnim EDSS rezultatom.

#### 4.4. Preliminarni podatci longitudinalnog praćenja 2 ispitanika

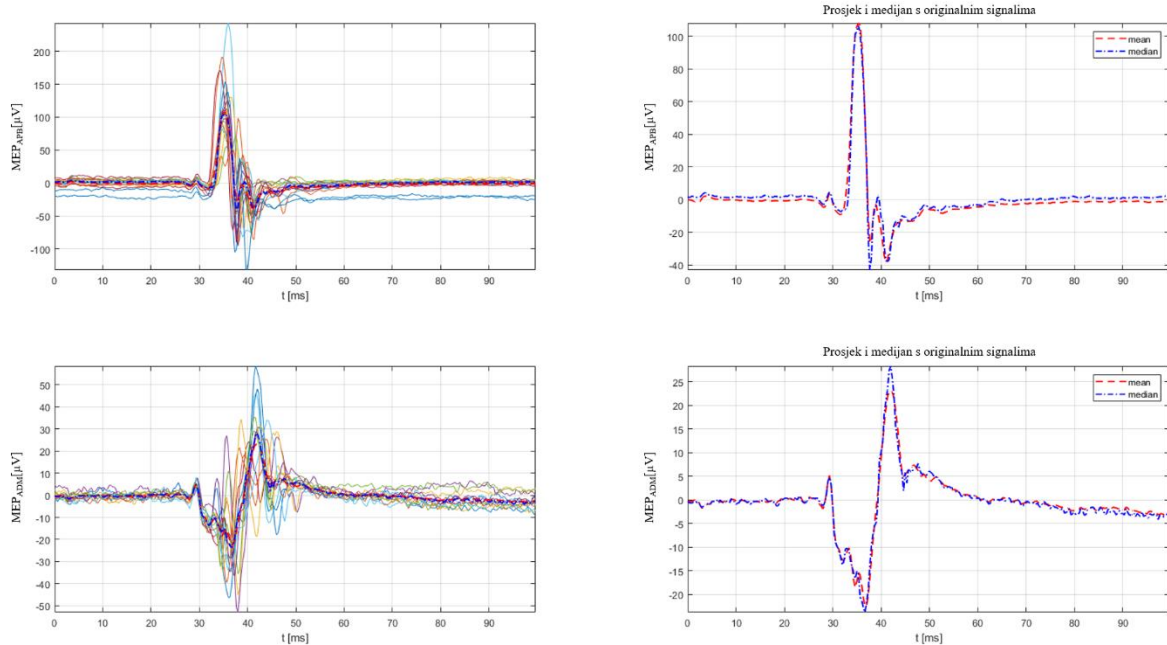
Za dva ispitanika (ispitanici br. 3 i br. 6) su obavljena kontrolna snimanja TMS i MR te klinička procjena EDSS-a dvije godine od početka istraživanja. U Tablici 10. su usporedno prikazani rezultati inicijalnih i kontrolnih EDSS rezultata, TMS i MR mjera za ispitanika br. 3.

**Tablica 10.** Inicijalni i kontrolni EDSS rezultati, TMS i MR mjere za ispitanika br. 3

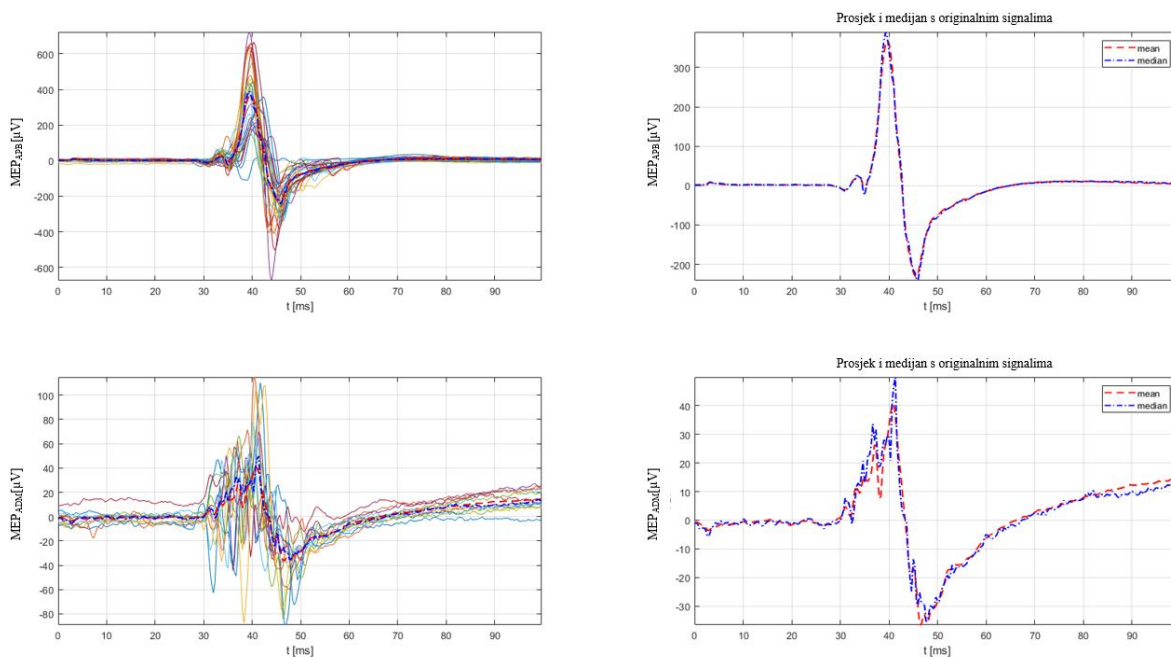
|                      | Inicijalna mjerenja        | Kontrolna mjerenja |            |
|----------------------|----------------------------|--------------------|------------|
| EDSS ukupni          | 3,5                        | 5                  |            |
| EDSS piramidni       | 3                          | 4,5                |            |
| EDSS desna noga      | 3                          | 4                  |            |
| EDSS lijeva noga     | 1                          | 3                  |            |
| EDSS desna ruka      | 3                          | 3                  |            |
| EDSS lijeva ruka     | 3                          | 2,5                |            |
| TMS lijeva hemisfera |                            |                    |            |
| APB                  | RMT (%)                    | 36                 | 39         |
|                      | Latencija (ms)             | 31,7               | 28,3       |
| ADM                  | RMT (%)                    | 42                 | 39         |
|                      | Latencija (ms)             | 30,7               | 27,9       |
| TA                   | RMT (%)                    | 79                 | 100        |
|                      | Latencija (ms)             | 47,0               | nema MEP-a |
| AH                   | RMT (%)                    | 79                 | 91         |
|                      | Latencija (ms)             | 55,3               | 52,6       |
| TMS desna hemisfera  |                            |                    |            |
| APB                  | RMT (%)                    | 37                 | 37         |
|                      | Latencija (ms)             | 30,0               | 29,7       |
| ADM                  | RMT (%)                    | 37                 | 37         |
|                      | Latencija (ms)             | 30,0               | 28,6       |
| TA                   | RMT (%)                    | 80                 | 70         |
|                      | Latencija (ms)             | -                  | 50,0       |
| AH                   | RMT (%)                    | 80                 | 70         |
|                      | Latencija (ms)             | 58,1               | 52,4       |
| MR (broj lezija)     |                            |                    |            |
|                      | Ukupno                     | 14                 | 15         |
|                      | Kortikospinalni put        | 4                  | 4          |
|                      | Kortikospinalni put desno  | 2                  | 2          |
|                      | Kortikospinalni put lijevo | 2                  | 2          |

Kod ispitanika br. 3 su ukupni i piramidni EDSS u pogoršanju u kontrolnom periodu (dvije godine). Na gornjim ekstremitetima je pojedinačni funkcionalni piramidni EDSS rezultat gotovo nepromijenjen, dok je na donjim ekstremitetima pojedinačni funkcionalni piramidni

EDSS rezultat pogoršan. U inicijalnom i kontrolnom TMS-u se bilježe produljene latencije MEP-ova na svim ekstremitetima, uz jasno pogoršanje kontrolnog nalaza na desnoj nozi (u desnom TA nije izazvan MEP). Na kontrolnom MR-u je zabilježena jedna nova lezija, ali je broj lezija u kortikospinalnom putu ostao isti. Na Slici 15. i Slici 16. su prikazani nalazi kontrolnog TMS-a gornjih ekstremiteta za ispitanika br. 3. Vide se produljene latencije MEP-ova dobivenih iz svih analiziranih mišića gornjih ekstremiteta.



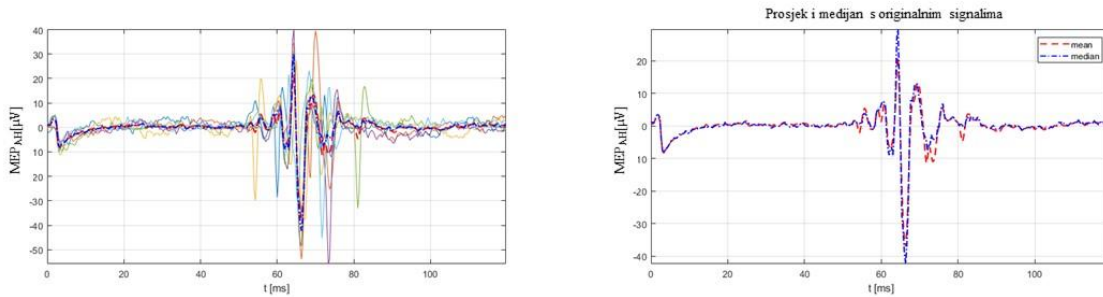
**Slika 15.** MEP odgovori (pojedinačni i uprosječeni) iz mišića APB i ADM desne ruke.



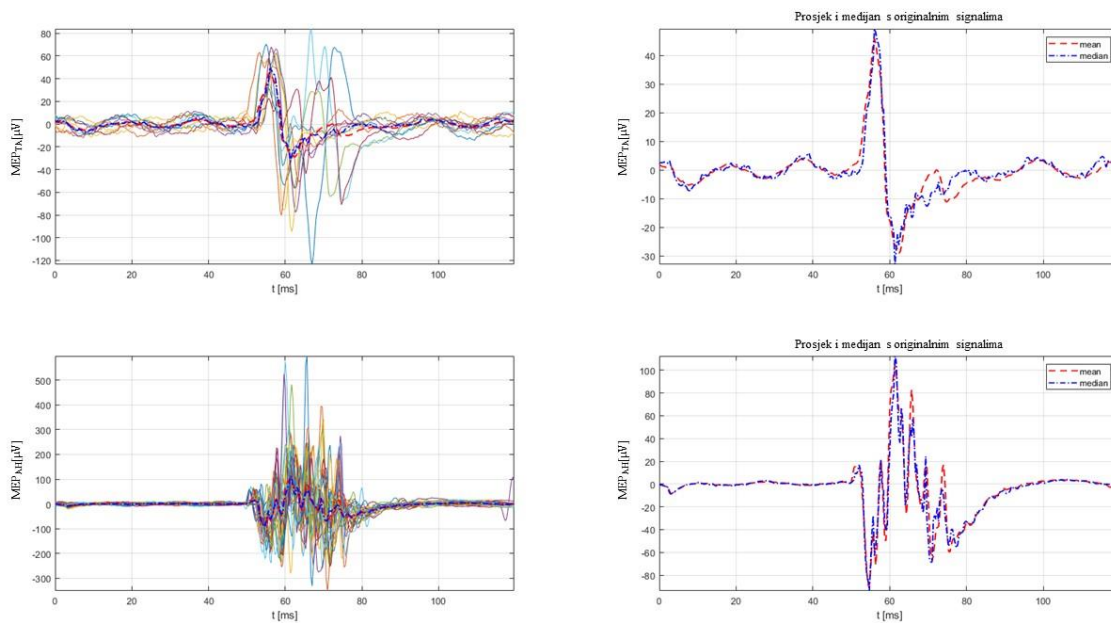
**Slika 16.** MEP odgovori (pojedinačni i uprosječeni) iz mišića APB i ADM lijeve ruke.



Na Slici 17. i 18. su prikazani nalazi kontrolnog TMS-a donjih ekstremiteta za ispitanika br. 3. Vide se produljene latencije MEP-ova dobivenih iz svih analiziranih mišića na lijevoj nozi te iz mišića AH na desnoj nozi. MEP iz desnog mišića TA nije izazvan.



**Slika 17.** MEP odgovori (pojedinačni i uprosječeni) iz mišića AH desne noge.



**Slika 18.** MEP odgovori (pojedinačni i uprosječeni) iz mišića TA i AH lijeve noge.

U Tablici 11. su prikazani rezultati inicijalnih i kontrolnih EDSS rezultata, TMS i MR mjera za ispitanika br. 6.

**Tablica 11.** Inicijalni i kontrolni EDSS rezultati, TMS i MR mjere za ispitanika br. 6

|                      | Inicijalna mjerenja        | Kontrolna mjerenja |      |
|----------------------|----------------------------|--------------------|------|
| EDSS ukupni          | 2,5                        | 2,5                |      |
| EDSS piramidni       | 2                          | 2                  |      |
| EDSS desna noga      | 1                          | 1                  |      |
| EDSS lijeva noga     | 2                          | 2                  |      |
| EDSS desna ruka      | 0                          | 0                  |      |
| EDSS lijeva ruka     | 0                          | 0                  |      |
| TMS lijeva hemisfera |                            |                    |      |
| APB                  | RMT (%)                    | 24                 | 28   |
|                      | Latencija (ms)             | 22,8               | 25,9 |
| ADM                  | RMT (%)                    | 24                 | 28   |
|                      | Latencija (ms)             | 23,4               | 25,1 |
| TA                   | RMT (%)                    | 59                 | 73   |
|                      | Latencija (ms)             | 36,2               | 33,7 |
| AH                   | RMT (%)                    | 55                 | 53   |
|                      | Latencija (ms)             | 48,6               | 49,7 |
| TMS desna hemisfera  |                            |                    |      |
| APB                  | RMT (%)                    | 31                 | 32   |
|                      | Latencija (ms)             | 26,5               | 30,0 |
| ADM                  | RMT (%)                    | 31                 | 32   |
|                      | Latencija (ms)             | 27,8               | 29,0 |
| TA                   | RMT (%)                    | 62                 | 100  |
|                      | Latencija (ms)             | 40,0               | 38,0 |
| AH                   | RMT (%)                    | 54                 | 54   |
|                      | Latencija (ms)             | 47,1               | 48,4 |
| MR (broj lezija)     |                            |                    |      |
|                      | Ukupno                     | 20                 | 20   |
|                      | Kortikospinalni put        | 2                  | 2    |
|                      | Kortikospinalni put desno  | 0                  | 0    |
|                      | Kortikospinalni put lijevo | 2                  | 2    |

Kod ispitanika br. 6 nije bilo promjena u EDSS rezultatu, kako u ukupnom, tako i u funkcionalnom piramidnom tijekom dvije godine. U inicijalnom i kontrolnom TMS-u se bilježe produljene latencije MEP-ova na svim ekstremitetima. Na MR-u je broj lezija, ukupni i u kortikospinalnom putu, ostao nepromijenjen u kontrolnom intervalu.

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju smo našli produljenu MEP latenciju ili odsutan MEP odgovor gornjih ili donjih ekstremiteta kod 65,2% MS ispitanika. MEP latencija je jedna od TMS mjera koje su promijenjene kod MS bolesnika (140, 150, 151). Smatra se da su promjene MEP-a rezultat abnormalnog provođenja u cijelom kortikospinalnom putu nastalog zbog demijelinizacija u njegovom tijeku i/ili zbog lezija u samoj motoričkoj kori (140). Od nekoliko neurofizioloških mjera za MEP, latencija je najuže povezana s abnormalnim provođenjem u kortikospinalnom putu te predstavlja robusnu komponentu MEP-a koja se lako registrira (143). Promjene MEP-a kod naših ispitanika su bile izraženije na donjim ekstremitetima, tako su npr. MEP-ovi bili odsutni kod 21,7% ispitanika u barem jednom mišiću donjih ekstremiteta, dok je na gornjim ekstremitetima MEP bio odsutan u jednom mišiću (lijevom APB) kod 1 ispitanika (4,3%). Odsutni MEP-ovi na donjim ekstremitetima su česti kod MS-a, pogotovo kod progresivnih oblika (139). Njihovo odsustvo sugerira da je demijelinizacijski proces dosegao kritičan prag koji sprječava kortikalne impulse da stignu do ciljanog mišića. Gubitak MEP-a na donjim ekstremitetima kod bolesnika s PPMS-a može upućivati na progresiju bolesti (152).

Kod naših ispitanika smo našli i razliku između RMT desne i lijeve hemisfere za stimulaciju mišića APB, tj. bio je potreban veći intenzitet stimulacije za izazivanje MEP-a lijevog mišića APB nego za izazivanje MEP-a desnog mišića APB. Značajno veći intenzitet stimulacije je bio potreban za izazivanje MEP-a lijevog mišića APB i pri usporedbi s RMT za lijevi APB zdravih kontrola iz studije Triggsa i sur. (144). Kod MS bolesnika je čest nalaz povišenog RMT (140, 141, 153-155). RMT je mjera ekscitabilnosti kortiko-kortikalnih i talamo-kortikalnih aksona koji se nalaze u dubokim slojevima M1. Povišen RMT kod MS bolesnika se može objasniti degeneracijom i/ili disfunkcijom tih kortikalnih neurona (153). Također, povišen RMT je u korelaciji s onesposobljenošću bolesnika (140, 156). Što se tiče razlike u mjerama ekscitabilnosti između hemisfera, istraživanja Neva i sur. (140) te Caramia i sur. (157) nisu našla značajne razlike RMT u lijevoj i desnoj hemisferi za gornje ekstremitete kod MS ispitanika i zdravih kontrola. Chaves i sur. (158) su našli značajne razlike između hemisfera u aktivnom motoričkom pragu, ali ne i u RMT. Asimetrije u RMT između hemisfera kod MS ispitanika teoretski mogu nastati zbog asimetričnog rasporeda lezija u frontalnim režnjevima, koroni radijati i kortikospinalnim putevima koji za posljedicu imaju asimetrične neurološke deficite. Također, dosta studija istražuje mjere na temelju podataka dobivenih iz jedne hemisfere ili sažimanjem podataka iz obje hemisfere te stoga nisu pogodne za usporedbu RMT između hemisfera (158).

Naši rezultati korelacije TMS mjera (MEP latencije i RMT) s EDSS rezultatima odgovaraju onima iz prijašnjih istraživanja (140, 141). Promjene u različitim TMS mjerama se povezuju s kliničkim obilježjima MS-a. EDSS je povezan s povišenim RMT, promijenjenim MEP, produljenim CMCT i ipsilateralnim tihim periodom. Smatra se da glavnu ulogu u nastanku promjena u tim mjerama imaju lezije bijele tvari, posebice u kortikospinalnom putu i korpusu kalozumu (141).

Kod naših ispitanika skupina s promijenjenim MEP nalazom (produljena MEP latencija ili odsutan MEP) je imala viši EDSS rezultat, ukupni piramidni EDSS rezultat i piramidni EDSS rezultat za donje ekstremitete u odnosu na ispitanike s urednim MEP nalazom. Više studija je dokazalo korelaciju promjena MEP latencije i ukupnog EDSS rezultata (150, 159, 160). Tataroglu i sur. (160) su našli povezanost MEP latencije, osim s ukupnim EDSS rezultatom, i s funkcionalnim piramidnim EDSS rezultatom što odgovara i našim rezultatima. Hardmeyer i sur. (143) su dokazali da su promjene MEP latencije na donjim ekstremitetima tijekom 2 godine bile osjetljiviji pokazatelj progresije od EDSS-a kod ispitanika s progresivnom MS. Također, smatra se da je MEP latencija zbog svoje reproducibilnosti i pouzdanosti povoljna mjera za praćenje tijeka bolesti (ukoliko su isključene bolesti perifernih živaca) (143). S napredovanjem bolesti dolazi i do gubitka MEP-ova u mišićima donjih ekstremiteta te se stoga za praćenje progresije bolesti preporučuje i snimanje MEP-ova mišića gornjih ekstremiteta (118). Neki autori zagovaraju i samo korištenje MEP-ova mišića gornjih ekstremiteta za praćenje ispitanika s progresivnom bolesti, jer su rijetko odsutni, a i u korelaciji su sa spretnošću i hodom (139).

Osim MEP latencije i RMT na donjim ekstremitetima je kod naših MS ispitanika korelirao s EDSS-om i funkcionalnim piramidnim EDSS-om. Takvi nalazi odgovaraju nalazima prijašnjih istraživanja (140, 161). RMT se može shvatiti i kao elektrofiziološka oznaka kliničkog oštećenja kod MS bolesnika. Povišen RMT je u korelaciji s kliničkim relapsima, progresijom bolesti, sekundarno progresivnom bolesti i umorom kod MS bolesnika (161). Zbog dobre korelacije s progresijom bolesti MEP-ovi (sami ili u sklopu mmEP) se koriste u kliničkim studijama za praćenje učinka lijekova (118, 161-163). Čak mogu biti korisni i u predviđanju povoljnog odgovora na određenu terapiju, tako je npr. viši RMT dobar prediktor povoljnog kliničkog odgovora na fampridin (161). Također, imaju i prognostičku vrijednost kao prediktor onesposobljenosti, moguće i dugoročne (118, 128). Daljnja istraživanja i standardizacija različitih TMS mjera bi omogućila njihovo korištenje i u kliničkoj praksi te omogućila bržu detekciju promjena u aktivnosti bolesti, a samim time bržu terapijsku intervenciju i manji stupanj onesposobljenosti bolesnika.

Ovo istraživanje daje podatke i o podudarnosti TMS mjera integriteta kortikospinalnog puta (MEP latencija), MR evaluacije kortikospinalnog puta (broj lezija) i EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata.

Ustanovili smo da ispitanici s promijenjenom MEP latencijom imaju veći broj lezija u kortikospinalnom putu (u mozgu i vratnoj kralježničnoj moždini) od onih s urednom MEP latencijom. Još je nekoliko istraživanja našlo povezanost između TMS mjera i nalaza MR-a. Tako je npr. nađena povezanost duljeg CSP i sporijeg CMCT s većim ukupnim volumenom lezija u mozgu (153, 159). U jednom istraživanju nađena je povezanost atrofije korpusa kalozuma s TMS mjerama (MEP latencija, amplituda i CMCT) (164). Od naprednijih MR tehnika nađena je korelacija mjera *diffusion tensor imaging* (DTI) korpusa kalozuma i latencije ipsilateralnog tihog perioda te trajanja SIHI (165, 166). U našem istraživanju je broj lezija u desnom cervikalnom kortikospinalnom putu korelirao s EDSS funkcionalnim piramidnim rezultatom za desnu nogu. Kerbrat i sur. (167) su u svom istraživanju dokazali povezanost lezija u kortikospinalnom putu s EDSS rezultatom, a lezije u cervikalnom dijelu su bile najviše povezane s EDSS-om. Također su našli i povezanost lezija u cervikalnom kortikospinalnom putu s funkcionalnim piramidnim EDSS rezultatom, što se donekle slaže s našim nalazima. Moguće je da je razlog bolje korelacije MR nalaza s ukupnim i piramidnim EDSS rezultatima u studiji Kerbrat i sur. od naše studije taj što su korištene naprednije MR tehnike za identifikaciju kortikospinalnog puta (automatski MR atlas), a koje nama nisu bile dostupne. Također, navedeno istraživanje je imalo i veći broj ispitanika. Povezanost ukupnog EDSS rezultata i lezija u cervikalnoj meduli je dokazana i u nekim ranijim istraživanjima (168, 169).

TMS i MR su kod naših ispitanika pokazali podudarnost s EDSS funkcionalnim piramidnim rezultatom za desnu ruku i obje noge. Za lijevu ruku je TMS točnije odgovarao (83%) EDSS funkcionalnom piramidnom rezultatu za lijevu ruku nego MR (57%). U ukupnom EDSS rezultatu nije nađena značajna razlika između TMS i MR mjera. Za očekivati je da će TMS mjere bolje korelirati s funkcionalnim piramidnim EDSS rezultatom nego s ukupnim EDSS rezultatom s obzirom da TMS procjenjuje funkcionalni integritet kortikospinalnog puta, a ukupni EDSS je rezultat procjene više funkcionalnih sustava, ne samo kortikospinalnog puta. Zbog toga su mmEP korisni u praćenju ispitanika s MS-om, jer je njima obuhvaćeno više funkcionalnih sustava pa bolje odgovaraju kliničkom statusu. Dosadašnja istraživanja upućuju na korist mmEP (MEP, VEP i SEP) procjene u kombinaciji sa kliničkim (EDSS) postupcima u longitudinalnom praćenju MS ispitanika (118, 124, 125). Invernizzi i sur. su našli veću korelaciju između mmEP (pogotovo MEP i SEP) i EDSS-a nego između konvencionalnih MR

mjera i EDSS rezultata (125). Conte i sur. su uspoređivali ukupni EDSS, TMS i konvencionalne MR mjere (ukupne lezije i lezije u kortikospinalnom putu). Prema njihovim nalazima TMS mjere (RMT, CMCT) su značajno korelirale s EDSS rezultatom, dok između MR mjera i EDSS rezultata nije nađena značajna korelacija (170).

Planirano je i longitudinalno praćenje MS ispitanika iz ovog istraživanja. U ovoj disertaciji su prikazani preliminarni rezultati kontrolnih kliničkih (EDSS rezultati i MR) i TMS mjera za 2 ispitanika nakon dvije godine od početka istraživanja. Kod ispitanika br. 3 je nađeno pogoršanje ukupnog i funkcionalnog piramidnog EDSS rezultata uz pogoršan nalaz TMS-a na donjim ekstremitetima (odsutan MEP u desnom TA) dok je broj lezija u kortikospinalnom putu na MR-u ostao isti kao prije dvije godine (ukupan broj lezija na kontrolnom MR-u je bio viši za jednu leziju od inicijalnog MR-a). Kod ispitanika br. 6 nije bilo promjena u ukupnom i funkcionalnom piramidnom EDSS rezultatu tijekom dvije godine, kao ni promjena TMS i MR nalaza. Kod ova dva ispitanika promjena TMS nalaza tijekom vremena pokazuje podudarnost sa promjenom kliničke EDSS procjene što odgovara ranijim i recentnim istraživanjima (118, 171). Međutim, da bi se donijeli definitivni i valjani zaključci o podudarnosti promjena u TMS nalazu sa promjenama u EDSS kliničkoj procjeni kod naših ispitanika potreban je nastavak praćenja ispitanika i detaljnije statističke analize kada se prikupe rezultati mjerenja za sve ispitanike.

Konvencionalne MR mjere (volumen T1 i T2 lezija, broj i volumen Gd+ lezija, procjena promjene volumena mozga) ne koreliraju zadovoljavajuće sa stupnjem onesposobljenosti (135-138). Za razliku od MR-a, TMS se ne koristi u standardnoj kliničkoj praksi za procjenu funkcionalnog integriteta kortikospinalnog puta kod MS bolesnika. TMS trenutno ima ulogu u kliničkim istraživanjima kao marker stupnja onesposobljenosti te u praćenju kliničkog statusa MS ispitanika i praćenju učinka terapije (140, 142, 143). Rezultati našeg istraživanja upućuju na praktičnu vrijednost TMS procjene funkcionalnog integriteta kortikospinalnog puta i EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata kao dodatka ukupnom EDSS rezultatu.

Ograničenje ovog istraživanja je nedostatak vlastitih kontrolnih ispitanika. Naime, pri korištenju podataka zdravih kontrola iz prethodnih studija nije bilo moguće usporediti MEP amplitude (od vrha do vrha) i RMT za donje ekstremitete jer je većina istraživanja izvještavala prosječne rezultate MEP latencije (uključujući aritmetičku sredinu, standardnu devijaciju i broj ispitanika). I dostupna MR dijagnostika je bila jedno od ograničenja ovog istraživanja. U našoj su ustanovi nedostupni DTI MR sekvenca, MR traktografija i automatski MR atlas koji bi

omogućili bolju identifikaciju i rekonstrukciju kortikospinalnog puta, a time i preciznije određivanje broja i položaja lezija (167, 172). Veći uzorak ispitanika bi omogućio veću snagu naših zaključaka, a smanjila bi se i mogućnost pogreške tipa I.

EDSS kao standardan alat za praćenje kliničke onesposobljenosti zahtijeva osobnu procjenu kliničara. Mana mu je i visoka inter- i intravarijabilnost ispitivača, pogotovo kod blažih stupnjeva onesposobljenosti (173). U našem istraživanju EDSS procjenu svih MS ispitanika je obavila iskusna liječnica, subspecijalistica neuroimunologije te smo time izbjegli intervarijabilnost ispitivača. Uz EDSS bi se mogli koristiti i drugi funkcionalni testovi, poput 6 minutnog testa hodanja ili 10 minutnog testa hodanja, za što bolju procjenu klinički značajne onesposobljenosti s TMS mapiranjem funkcionalnog integriteta kortikospinalnog puta kod MS ispitanika (139).

Prednost ovog istraživanja je što smo kod svih ispitanika elektrofiziološki isključili oštećenje perifernih živaca, a time i mogućnost utjecaja perifernog živčanog poremećaja na TMS mjere. Još jedna prednost je i korištenje navigacijske TMS u procjeni mjera integriteta kortikospinalnog puta i njihove podudarnosti s EDSS funkcionalnim piramidnim rezultatom (ukupnim i za svaki ekstremitet). Naime, većina dosadašnjih MEP istraživanja kod ispitanika s MS-om je provedena s TMS-om bez navigacijskog sustava. Prednost navigacijskog sustava je u preciznijoj lokalizaciji M1 reprezentacije za pojedine mišiće za svakog ispitanika individualno uz mogućnost ponavljanja stimulacije na istom mjestu. Kod MS istraživanja navigacijska TMS bi poboljšala preciznost procjene funkcionalnog integriteta kortikospinalnog puta, a time bi omogućila i objektivniju procjenu podudarnosti neurofizioloških i kliničkih (EDSS i MR) podataka (154). Također, u ovom istraživanju smo (osim ukupnog EDSS rezultata) ocjenjivali i funkcionalni piramidni rezultat što bolje odgovara neurofiziološkim TMS mjerama nego ukupni EDSS rezultat, jer se s oba alata procjenjuje kortikospinalni put.

Iako se mjere MEP latencije i EDSS-a podudaraju potrebna je daljnja validacija TMS mjera u pogledu njihove valjanosti, pouzdanosti i osjetljivosti u longitudinalnim istraživanjima prije nego se počnu rutinski koristiti u kliničkim istraživanjima MS-a (163).



## **6. ZAKLJUČAK**

MS ispitanici s produljenim ili odsutnim MEP odgovorom su imali veći generalni i funkcionalni piramidni EDSS rezultat u odnosu na MS ispitanike s urednim nalazom MEP latencije. Također, RMT intenzitet stimulacije za mišiće donjih ekstremiteta se podudara s funkcionalnim piramidnim EDSS rezultatom ispitanika. Slična je i podudarnost TMS i MR evaluacije kortikospinalnog puta s funkcionalnim piramidnim EDSS rezultatom MS ispitanika. Prema tome, ovo istraživanje upućuje na kliničku vrijednost neurofiziološke TMS metodologije kao dodatnog alata standardnoj, kliničkoj EDSS procjeni onesposobljenosti u procjeni funkcionalnog integriteta kortikospinalnog puta. Naposljetku, TMS ima potencijalnu prednost u tome što je kontinuirana varijabla u odnosu na EDSS koji je podložan subjektivnoj procjeni ispitivača. Potencijalna korist TMS mapiranja kortikospinalnog puta u tom smislu se može jasno odrediti jedino daljnjim longitudinalnim istraživanjima.

## **7. LITERATURA**

1. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*. 2001;7(3):115-21.
2. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Jama*. 2021;325(8):765-79.
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-80.
4. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):269-85.
5. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-21.
6. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž, Cerovečki I, Roginić D, Habek M, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J*. 2018;59(2):65-70.
7. Atlas of MS (2024). <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms> (Pristupljeno: 2024-28-05)
8. Steve Simpson J, Wang W, Otahal P, Blizzard L, Mei IAFvd, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019;90(11):1193-200.
9. Lane J, Ng HS, Poyser C, Lucas RM, Tremlett H. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;63:103932.
10. Qian Z, Li Y, Guan Z, Guo P, Zheng K, Du Y, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis from 1990 to 2019: Findings of global burden of disease study 2019. *Front Public Health*. 2023;11:1073278.
11. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022;28(4):988-1005.
12. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurology*. 2018;18(1):27.
13. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102816.

14. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*. 2018;90(22):e1954-e63.
15. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2016;172(1):3-13.
16. Boström I, Landtblom AM. Does the changing sex ratio of multiple sclerosis give opportunities for intervention? *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):42-5.
17. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(2):184-92.
18. Smyrke N, Dunn N, Murley C, Mason D. Standardized mortality ratios in multiple sclerosis: Systematic review with meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2022;145(3):360-70.
19. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752-9.
20. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, Miller DH. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler*. 2018;24(5):590-603.
21. Shirai R, Yamauchi J. New Insights into Risk Genes and Their Candidates in Multiple Sclerosis. *Neurology International*. 2023;15(1):24-39.
22. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214-9.
23. Balcerac A, Louapre C. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review. *Revue Neurologique*. 2022;178(6):512-20.
24. Hawkes CH, Giovannoni G, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E. Multiple sclerosis and migration revisited. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;34:A1-a2.
25. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(4).
26. Ascherio A, Munger KL. EBV and Autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):365-85.
27. Mohammadzamani M, Kazemzadeh K, Chand S, Thapa S, Ebrahimi N, Yazdan Panah M, et al. Insights into the interplay between Epstein-Barr virus (EBV) and multiple sclerosis (MS): A state-of-the-art review and implications for vaccine development. *Health Sci Rep*. 2024;7(2):e1898.

28. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296-301.
29. Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, Hedström AK, Aloisi F, Hillert J, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun*. 2012;13(1):14-20.
30. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(9):696-701.
31. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(7):788-93.
32. Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(Pt 3):653-64.
33. Odoardi F, Sie C, Streyl K, Ulaganathan VK, Schläger C, Lodygin D, et al. T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature*. 2012;488(7413):675-9.
34. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilschner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5(5):413-24.
35. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*. 2006;296(23):2832-8.
36. 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(5):515-9.
37. Ramasamy A, Trabzuni D, Forabosco P, Smith C, Walker R, Dillman A, et al. Genetic evidence for a pathogenic role for the vitamin D3 metabolizing enzyme CYP24A1 in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(2):211-9.
38. Sundqvist E, Bäärnhielm M, Alfredsson L, Hillert J, Olsson T, Kockum I. Confirmation of association between multiple sclerosis and CYP27B1. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(12):1349-52.
39. 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(3).

40. Cassard SD, Fitzgerald KC, Qian P, Emrich SA, Azevedo CJ, Goodman AD, et al. High-dose vitamin D(3) supplementation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101957.
41. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler*. 2012;18(9):1334-6.
42. Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(10):865-72.
43. Hedström AK, Lima Bomfim I, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):578-e38.
44. Hedström AK, Åkerstedt T, Olsson T, Alfredsson L. Shift work influences multiple sclerosis risk. *Mult Scler*. 2015;21(9):1195-9.
45. Gustavsen S, Søndergaard HB, Oturai DB, Laursen B, Laursen JH, Magyari M, et al. Shift work at young age is associated with increased risk of multiple sclerosis in a Danish population. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9:104-9.
46. Papatoniou K, Massa J, Devore E, Munger KL, Chitnis T, Ascherio A, Schernhammer ES. Rotating night shift work and risk of multiple sclerosis in the Nurses' Health Studies. *Occup Environ Med*. 2019;76(10):733-8.
47. Kujawa D, Laczanski L, Budrewicz S, Pokryszko-Dragan A, Podbielska M. Targeting gut microbiota: new therapeutic opportunities in multiple sclerosis. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2274126.
48. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*. 2023;15(1):e33242.
49. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(3).
50. Calabrese M, Favaretto A, Martini V, Gallo P. Grey matter lesions in MS: from histology to clinical implications. *Prion*. 2013;7(1):20-7.
51. Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(7):723-32.
52. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:185-217.

53. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2755-71.
54. Albert M, Antel J, Brück W, Stadelmann C. Extensive cortical remyelination in patients with chronic multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2007;17(2):129-38.
55. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742-68.
56. Graner M, Pointon T, Manton S, Green M, Dennison K, Davis M, et al. Oligoclonal IgG antibodies in multiple sclerosis target patient-specific peptides. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228883.
57. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):380-3.
58. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
59. Jain A, Rosso M, Santoro JD. Wilhelm Uhthoff and Uhthoff's phenomenon. *Mult Scler*. 2020;26(13):1790-6.
60. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-11.
61. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
62. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology*. 2020;94(24):1088-92.
63. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9).
64. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9(3):e90509.
65. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):157-69.
66. National Multiple Sclerosis Society. Types of MS (2024). <https://www.nationalmssociety.org/understanding-ms/what-is-ms/types-of-ms>. (Pristupljeno 2024-28-05)



67. 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;17(2):162-73.
68. Sotiropoulos MG, Lokhande H, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Glanz BI, Bakshi R, et al. Relapse recovery in multiple sclerosis: Effect of treatment and contribution to long-term disability. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021;7(2):20552173211015503.
69. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022;145(9):3147-61.
70. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology.* 2021;97(8):378-88.
71. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen JA, Correale J, Graves J, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):78-88.
72. Filippi M, Preziosa P, Arnold DL, Barkhof F, Harrison DM, Maggi P, et al. Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: the imaging perspective. *Journal of Neurology.* 2023;270(3):1286-99.
73. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* 2019;142(7):1858-75.
74. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-70.
75. Katsarogiannis E, Landtblom AM, Kristoffersson A, Wikström J, Semnic R, Berntsson SG. Absence of Oligoclonal Bands in Multiple Sclerosis: A Call for Differential Diagnosis. *J Clin Med.* 2023;12(14).
76. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;122:552-68.
77. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13(3):227-31.

78. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
79. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.
80. Vidal-Jordana A, Rovira A, Calderon W, Arrambide G, Castelló J, Moncho D, et al. Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria: A Longitudinal, Prospective, Multicenter Study. *Neurology.* 2024;102(1):e200805.
81. Ning L, Wang B. Neurofilament light chain in blood as a diagnostic and predictive biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(9):e0274565.
82. Hegen H, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, Khalil M, Saadeh R, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Mult Scler.* 2023;29(2):182-95.
83. McDonald criteria 2024: what changes can we expect? (2024). <https://neuro-sens.com/mcdonald-criteria-2024-what-changes-can-we-expect/>. (Pristupljeno: 2024-11-05)
84. Inojosa H, Schriefer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102512.
85. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
86. Kaunzner UW, Al-Kawaz M, Gauthier SA. Defining Disease Activity and Response to Therapy in MS. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(5):20.
87. Cohen M, Bresch S, Thommel Rocchi O, Morain E, Benoit J, Levraut M, et al. Should we still only rely on EDSS to evaluate disability in multiple sclerosis patients? A study of inter and intra rater reliability. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;54:103144.
88. 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.
89. Tiftikçioğlu B. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Scoring Instructions. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2018;55(Suppl 1):S46-s8.
90. Kalinowski A, Cutter G, Bozinov N, Hinman JA, Hittle M, Motl R, et al. The timed 25-foot walk in a large cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2022;28(2):289-99.

91. Krajnc N, Berger T, Bsteh G. Measuring Treatment Response in Progressive Multiple Sclerosis-Considerations for Adapting to an Era of Multiple Treatment Options. *Biomolecules*. 2021;11(9).
92. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdova E, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(1):94-105.
93. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, Sormani MP, Filippi M, Rio J, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology*. 2019;92(4):180-92.
94. Newsome SD, Binns C, Kaunzner UW, Morgan S, Halper J. No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a Clinical Assessment Tool for Multiple Sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative Review]. *Neurol Ther*. 2023;12(6):1909-35.
95. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(3):655-69.
96. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, Rovira A, Ramió i Torrenta L, Brieva L, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler*. 2014;20(6):717-25.
97. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9997):974-81.
98. Ramo-Tello C, Blanco Y, Brieva L, Casanova B, Martínez-Cáceres E, Ontaneda D, et al. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. *J Pers Med*. 2021;12(1).
99. Baskaran AB, Grebenciucova E, Shoemaker T, Graham EL. Current Updates on the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis for the General Neurologist. *J Clin Neurol*. 2023;19(3):217-29.
100. Ziemssen T. Symptom management in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;311 Suppl 1:S48-52.
101. Crabtree-Hartman E. Advanced Symptom Management in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2018;36(1):197-218.
102. Valet M, Quoilin M, Lejeune T, Stoquart G, Van Pesch V, El Sankari S, et al. Effects of Fampridine in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2019;33(11):1087-99.

103. Zhang E, Tian X, Li R, Chen C, Li M, Ma L, et al. Dalfampridine in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):87.
104. Bourque J, Hawiger D. Current and Future Immunotherapies for Multiple Sclerosis. *Mo Med.* 2021;118(4):334-9.
105. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, Thompson A, Hartung HP. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *J Neurol.* 2024;271(1):105-15.
106. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):16414-39.
107. Lin M, Zhang J, Zhang Y, Luo J, Shi S. Ocrelizumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):Cd013247.
108. Azhar A, Taimuri MA, Shamat SF, Ikram A, Ali S, Ali T, Khabir Y. Briumvi: a breakthrough in the treatment of relapsing multiple sclerosis: a review. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(10):4909-12.
109. Langer-Gould A, Sotirchos ES, Bourdette D. Rituximab for Multiple Sclerosis: Hiding in Plain Sight. *Neurology.* 2024;102(2):e208063.
110. Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for Regulatory Approval? *Front Immunol.* 2021;12:661882.
111. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):Cd002127.
112. Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2009;30 Suppl 2:S167-70.
113. Sorensen PS, Pontieri L, Joensen H, Heick A, Rasmussen PV, Schäfer J, et al. Real-world experience of cladribine treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: A Danish nationwide study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2023;70:104491.
114. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017;389(10076):1347-56.
115. Edan G, Le Page E. Escalation Versus Induction/High-Efficacy Treatment Strategies for Relapsing Multiple Sclerosis: Which is Best for Patients? *Drugs.* 2023;83(15):1351-63.
116. Cree BAC, Hartung H-P, Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: new treatment algorithms. *Current Opinion in Neurology.* 2022;35(3):262-70.
117. Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, Fuhr P, Seeck M. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(8):688-96.

118. Hardmeier M, Leocani L, Fuhr P. A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as biomarkers for clinical trials in MS. *Mult Scler.* 2017;23(10):1309-19.
119. Sand T, Kvaløy MB, Wader T, Hovdal H. Evoked potential tests in clinical diagnosis. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2013;133(9):960-5.
120. Kraft GH. Evoked potentials in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2013;24(4):717-20.
121. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
122. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76 Suppl 2(Suppl 2):ii16-22.
123. Grecescu M. Optical coherence tomography versus visual evoked potentials in detecting subclinical visual impairment in multiple sclerosis. *J Med Life.* 2014;7(4):538-41.
124. Kiylioglu N, Parlaz AU, Akyildiz UO, Tataroglu C. Evoked potentials and disability in multiple sclerosis: A different perspective to a neglected method. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;133:11-7.
125. Invernizzi P, Bertolasi L, Bianchi MR, Turatti M, Gajofatto A, Benedetti MD. Prognostic value of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis: the EP score. *J Neurol.* 2011;258(11):1933-9.
126. Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, Medaglini S, Rossi P, Martinelli V, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(9):1030-5.
127. Hardmeier M, Schlaeger R, Lascano AM, Toffolet L, Schindler C, Gobbi C, et al. Prognostic biomarkers in primary progressive multiple sclerosis: Validating and scrutinizing multimodal evoked potentials. *Clinical Neurophysiology.* 2022;137:152-8.
128. Schlaeger R, Schindler C, Grize L, Dellas S, Radue EW, Kappos L, Fuhr P. Combined visual and motor evoked potentials predict multiple sclerosis disability after 20 years. *Mult Scler.* 2014;20(10):1348-54.
129. Vucic S, Stanley Chen KH, Kiernan MC, Hallett M, Benninger DH, Di Lazzaro V, et al. Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2023;150:131-75.
130. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic

principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1071-107.

131. Šoda J, Vidaković MR, Lorincz J, Jerković A, Vujović I. A Novel Latency Estimation Algorithm of Motor Evoked Potential Signals. *IEEE Access.* 2020;8:193356-74.

132. Lefaucheur JP. Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin.* 2010;40(1):1-5.

133. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(1).

134. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(1):269-306.

135. Lapucci C, Schiavi S, Signori A, Sbragia E, Bommarito G, Cellerino M, et al. The role of disconnection in explaining disability in multiple sclerosis. *Eur Radiol Exp.* 2022;6(1):23.

136. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(5).

137. Valizadeh A, Moassefi M, Barati E, Ali Sahraian M, Aghajani F, Fattahi MR. Correlation between the clinical disability and T1 hypointense lesions' volume in cerebral magnetic resonance imaging of multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(11):1268-80.

138. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Comi G, Filippi M. The use of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: lessons learned from clinical trials. *Mult Scler.* 2004;10(4):341-7.

139. Pisa M, Chieffo R, Giordano A, Gelibter S, Comola M, Comi G, Leocani L. Upper limb motor evoked potentials as outcome measure in progressive multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):401-5.

140. Neva JL, Lakhani B, Brown KE, Wadden KP, Mang CS, Ledwell NH, et al. Multiple measures of corticospinal excitability are associated with clinical features of multiple sclerosis. *Behav Brain Res.* 2016;297:187-95.

141. Stampanoni Bassi M, Buttari F, Gilio L, De Paolis N, Fresegna D, Centonze D, Iezzi E. Inflammation and Corticospinal Functioning in Multiple Sclerosis: A TMS Perspective. *Front Neurol.* 2020;11:566.

142. Chalah MA, Palm U, Ayache SS. Editorial: Corticospinal Excitability in Patients With Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:635612.
143. Hardmeier M, Schindler C, Kuhle J, Fuhr P. Validation of Quantitative Scores Derived From Motor Evoked Potentials in the Assessment of Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Longitudinal Study. *Front Neurol.* 2020;11:735.
144. Triggs WJ, Calvanio R, Macdonell RAL, Cros D, Chiappa KH. Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Research.* 1994;636(2):270-6.
145. Eisen AA, Shtybel W. AAEM minimonograph #35: Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve.* 1990;13(11):995-1011.
146. Macdonell RAL, Donnan GA. Magnetic cortical stimulation in acute spinal cord injury. *Neurology.* 1995;45(2):303-6.
147. Claus D. Central motor conduction: method and normal results. *Muscle Nerve.* 1990;13(12):1125-32.
148. Cantone M, Lanza G, Vinciguerra L, Puglisi V, Ricceri R, Fisicaro F, et al. Age, Height, and Sex on Motor Evoked Potentials: Translational Data From a Large Italian Cohort in a Clinical Environment. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:185.
149. Osei-Lah AD, Mills KR. Optimising the detection of upper motor neuron function dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis--a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol.* 2004;251(11):1364-9.
150. Kale N, Agaoglu J, Onder G, Tanik O. Correlation between disability and transcranial magnetic stimulation abnormalities in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2009;16(11):1439-42.
151. Tataroglu C, Genc A, Idiman E, Cakmur R, Idiman F. Cortical silent period and motor evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2003;105(2):105-10.
152. Paine R, Bielekova B, Lehky T. Loss of lower limb Motor Evoked Potentials (MEP) as a sign of Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS) progression (P5.204). *Neurology.* 2015;84(14\_supplement):P5.204.
153. Vucic S, Burke T, Lenton K, Ramanathan S, Gomes L, Yannikas C, Kiernan MC. Cortical dysfunction underlies disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(4):425-32.
154. Šoda J, Pavelin S, Vujović I, Rogić Vidaković M. Assessment of Motor Evoked Potentials in Multiple Sclerosis. *Sensors (Basel).* 2023;23(1).

155. Zipser CM, Premoli I, Belardinelli P, Castellanos N, Rivolta D, Heidegger T, et al. Cortical Excitability and Interhemispheric Connectivity in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Studied With TMS-EEG. *Front Neurosci.* 2018;12:393.
156. Zhou X, Li K, Chen S, Zhou W, Li J, Huang Q, et al. Clinical application of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2022;13:902658.
157. Caramia MD, Palmieri MG, Desiato MT, Boffa L, Galizia P, Rossini PM, et al. Brain excitability changes in the relapsing and remitting phases of multiple sclerosis: a study with transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(4):956-65.
158. Chaves AR, Wallack EM, Kelly LP, Pretty RW, Wiseman HD, Chen A, et al. Asymmetry of Brain Excitability: A New Biomarker that Predicts Objective and Subjective Symptoms in Multiple Sclerosis. *Behav Brain Res.* 2019;359:281-91.
159. Nantes JC, Zhong J, Holmes SA, Whatley B, Narayanan S, Lapierre Y, et al. Intracortical inhibition abnormality during the remission phase of multiple sclerosis is related to upper limb dexterity and lesions. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):1503-11.
160. Tataroglu C, Genc A, Idiman E, Cakmur R, Idiman F. Cortical relay time for long latency reflexes in patients with definite multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 2004;31(2):229-34.
161. Ahdab R, Shatila MM, Shatila AR, Khazen G, Freiha J, Salem M, et al. Cortical Excitability Measures May Predict Clinical Response to Fampridine in Patients with Multiple Sclerosis and Gait Impairment. *Brain Sci.* 2019;9(12).
162. Iodice R, Carotenuto A, Dubbioso R, Cerillo I, Santoro L, Manganelli F. Multimodal evoked potentials follow up in multiple sclerosis patients under fingolimod therapy. *Journal of the Neurological Sciences.* 2016;365:143-6.
163. Fernández V. The Use of Motor-Evoked Potentials in Clinical Trials in Multiple Sclerosis. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38(3):166-70.
164. Kale N, Agaoglu J, Tanik O. Electrophysiological and clinical correlates of corpus callosum atrophy in patients with multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2010;32(8):886-90.
165. Llufriu S, Blanco Y, Martinez-Heras E, Casanova-Molla J, Gabilondo I, Sepulveda M, et al. Influence of corpus callosum damage on cognition and physical disability in multiple sclerosis: a multimodal study. *PLoS One.* 2012;7(5):e37167.
166. Wahl M, Hübers A, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, Jung P, Cohen LG, Ziemann U. Motor callosal disconnection in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(6):846-55.



167. Kerbrat A, Gros C, Badji A, Bannier E, Galassi F, Combès B, et al. Multiple sclerosis lesions in motor tracts from brain to cervical cord: spatial distribution and correlation with disability. *Brain*. 2020;143(7):2089-105.
168. Eden D, Gros C, Badji A, Dupont SM, De Leener B, Maranzano J, et al. Spatial distribution of multiple sclerosis lesions in the cervical spinal cord. *Brain*. 2019;142(3):633-46.
169. Valsasina P, Aboulwafa M, Preziosa P, Messina R, Falini A, Comi G, et al. Cervical Cord T1-weighted Hypointense Lesions at MR Imaging in Multiple Sclerosis: Relationship to Cord Atrophy and Disability. *Radiology*. 2018;288(1):234-44.
170. Conte A, Lenzi D, Frasca V, Gilio F, Giacomelli E, Gabriele M, et al. Intracortical excitability in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009;256(6):933-8.
171. Jacques FH, Apedaile BE, Danis I, Sikati-Foko V, Lecompte M, Fortin J. Motor Evoked Potential—A Pilot Study Looking at Reliability and Clinical Correlations in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2024;41(4):357-64.
172. Pawlitzki M, Neumann J, Kaufmann J, Heidel J, Stadler E, Sweeney-Reed C, et al. Loss of corticospinal tract integrity in early MS disease stages. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(6):e399.
173. Collins CD, Ivry B, Bowen JD, Cheng EM, Dobson R, Goodin DS, et al. A comparative analysis of Patient-Reported Expanded Disability Status Scale tools. *Mult Scler*. 2016;22(10):1349-58.

## **8. SAŽETAK**

*Uvod:* Razvojem novih terapijskih opcija za multiplu sklerozu (MS) nastala je i potreba za objektivnom i standardiziranom procjenom stanja bolesnika, kao i potreba za pouzdanim prediktivnim biomarkerima. Kod MS bolesnika bi procjena funkcionalnog integriteta kortikospinalnog puta transkranijском magnetskom stimulacijom (TMS) mogla biti korisna u daljnjem razumijevanju patofizioloških procesa bolesti, kliničkom praćenju statusa onesposobljenosti bolesnika, praćenju učinka terapije te biti potencijalni biomarker stupnja onesposobljenosti. Cilj ovog istraživanja bio je istražiti neurofiziološke TMS mjere (motorički prag u mirovanju- RMT, MEP (motorički evocirani potencijal) latencija i amplituda) kod MS ispitanika, a zatim istražiti podudarnost TMS mjera s kliničkim mjerama onesposobljenosti (EDSS- proširena skala statusa onesposobljenosti) i radiološkim nalazima magnetske rezonancije (MR).

*Metode:* Ovom presječnom studijom obuhvaćena su 23 ispitanika s relapsno-remitirajućom MS. Svima su učinjeni MR mozga i vratne kralježnice, TMS i određeni EDSS rezultati. Na MR-u je određen broj lezija, ukupni i u kortikospinalnim putevima. Određen je ukupni EDSS, funkcionalni piramidni EDSS te pojedinačni piramidni EDSS rezultat za svaki ekstremitet. Od TMS mjera su određene RMT, MEP latencija i amplituda. TMS mjere su uspoređene s mjerama kontrolnih zdravih ispitanika iz prethodnih studija.

*Rezultati:* MS ispitanici i kontrolni ispitanici su se razlikovali u MEP latenciji na svim ekstremitetima. Od 23 MS ispitanika, 15 ih je imalo promijenjenu MEP latenciju (produljena latencija ili odsutan MEP), a 8 je imalo uredan nalaz. Ispitanici koji su imali promijenjenu MEP latenciju su imali veći ukupni ( $p=0,008$ ) i piramidni ( $p=0,005$ ) EDSS rezultat od onih s urednim MEP-om. RMT intenzitet za donje ekstremitete se podudarao s funkcionalnim piramidnim EDSS rezultatom kod svih ispitanika (desna noga  $p<0,05$ , lijeva noga  $p<0,01$ ). TMS nalazi su se u 70-83% slučajeva podudarali s EDSS funkcionalnim piramidnim rezultatom, što je slično podudarnosti MR nalaza i EDSS funkcionalnog piramidnog rezultata u 57-65% slučajeva.

*Zaključak:* Rezultati ovog istraživanja su pokazali podudarnost rezultata MR i TMS evaluacije s funkcionalnim piramidnim EDSS rezultatom kod MS ispitanika, što upućuje na potencijalnu kliničku vrijednost TMS-a kao dodatnog alata EDSS procjeni.

## **9. SUMMARY**

Doctoral dissertation title:

## **Multiple Sclerosis: Clinical and Neurophysiological Evaluation of Corticospinal Tract Functional Integrity**

*Background:* The emergence of new treatment options for multiple sclerosis (MS) has resulted in the requirement for both an accurate predictive biomarker and an objective, standardised patient assessment. Assessing the functional integrity of the corticospinal tract in MS patients with transcranial magnetic stimulation (TMS) could help with clinical follow-up, therapy monitoring and serve as a potential disability biomarker. It may also aid in our further understanding of pathophysiological disease processes. The objective of this study was to investigate neurophysiological TMS measures (resting motor threshold- RMT, motor evoked potential (MEP) latency and amplitude) in people with MS (pwMS) and after that, investigate how TMS measures correspond with clinical disability measures (EDSS- Expanded Disability Status Scale) and magnetic resonance imaging (MRI) results.

*Methods:* This cross-sectional study included 23 participants with relapsing-remitting MS. They all underwent brain and cervical spine MRI, TMS and EDSS evaluation. MRI assessed the overall and corticospinal tract lesion count. EDSS total score, EDSS functional pyramidal score and EDSS pyramidal score for each extremity were assessed. RMT, MEP amplitude and latency were measured using TMS. TMS measures were compared with those of healthy controls from previous studies.

*Results:* MEP latency differed between healthy controls and pwMS in all extremities. Of the 23 pwMS, 15 had altered MEP latency (prolonged or absent MEP response), and 8 showed normal results. PwMS who had altered MEP latency had higher total ( $p=0,008$ ) and pyramidal ( $p=0,005$ ) EDSS score than those with normal MEP values. In all participants, RMT intensity for the lower extremities corresponded with the functional pyramidal EDSS score (right leg  $p<0,05$ , left leg  $p<0,01$ ). TMS findings corresponded with EDSS functional pyramidal score in 70-83% cases and are similar to MRI correspondence with EDSS functional pyramidal score in 57-65% cases.

*Conclusion:* The findings of this study demonstrate the correspondence of MRI and TMS evaluation with functional pyramidal EDSS score in pwMS. This suggests that TMS may have potential clinical value as an auxiliary tool for EDSS assessment.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Ana Ćurković Katić, dr. med.**

**Datum i mjesto rođenja:** 19.12.1980.g u Splitu

## **OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE**

- 1999.-2005. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Studij medicine u Splitu
- 2010.-2011. Stručni poslijediplomski studij Klinička neurologija
- 2013.- Poslijediplomski studij „Medicina utemeljena na dokazima“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu
2023. Završen tromjesečni tečaj iz kliničke elektromioneurografije u Institutu za kliničku neurofiziologiju, UKC Ljubljana, Slovenija

## **RADNO ISKUSTVO**

- 2006.-2007. pripravnički staž, Klinički bolnički centar Split
- 2007.-2008. liječnik opće medicine, Dom zdravlja Split
- 2008.-2013. specijalizantica neurologije, Klinički bolnički centar Split
- 2013.-2021. specijalistica neurologije, Klinički bolnički centar Split
- 2021.- danas subspecijalistica neuromuskularnih bolesti, Klinički bolnički centar Split

**Materinski jezik:** hrvatski jezik

**Ostali jezici:** engleski jezik (aktivno znanje)

**Nastavna aktivnost:** suradnik u nastavi iz predmeta Neurologija na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Splitu.

## **ČLANSTVO U ZNANSTVENIM I STRUKOVNIM UDRUGAMA:**

Hrvatska liječnička komora

Hrvatski liječnički zbor

### Do sada objavljeni radovi u časopisima:

1. Rogić Vidaković M†, **Ćurković Katić A**†, Pavelin S, Bralić A, Mikac U, Šoda J, Jerković A, Mastelić A, Dolić K, Markotić A, et al. Transcranial Magnetic Stimulation Measures, Pyramidal Score on Expanded Disability Status Scale and Magnetic Resonance Imaging of Corticospinal Tract in Multiple Sclerosis. *Bioengineering*. 2023; 10(10):1118. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101118>

† *These authors contributed equally to this work (Autori s istim doprinosom).*

2. Abstract book from the MSMilan2023 9th Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting. *Multiple Sclerosis Journal suppl.* 2023; 29(3): 916

Rogić Vidaković M, **Ćurković Katić A**, Pavelin S, Bralić A, Mikac U, Šoda J, Jerković A, Mastelić A, Dolić K, Đogaš Z, Markotić A, Režić Mužinić N. Corticospinal tract integrity assessed with e-field navigated TMS, MRI, and EDSS in relapsing remitting multiple sclerosis. <https://doi.org/10.1177/13524585231196195>

3. Abstracts from the IFESS 2021 conferences. *Artificial Organs*. 2022;46 (3):E33–E210. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aor.14132>

Rogić Vidaković M, **Ćurković Katić A**, Jerković A, Šoda J, Košta V, Režić Mužinić N, Mastelić A, Benzon B, Poljičanin A, Buljan I, Matijaca M, Markotić A, Mihalj M, Dolić K, Rotim K, Đogaš Z. 45 Neurophysiological impairment in multiple sclerosis patient confirmed by transcranial magnetic stimulation of the central nervous system but not with electrical stimulation of peripheral nervous system.

4. Jerković A, Matijaca M, Proroković A, Šikić A, Košta V, **Ćurković Katić A**, Dolić K, Duka Glavor K, Šoda J, Đogaš Z, Rogić Vidaković M. Information Processing Speed Assessed with Letter Digit Substitution Test in Croatian Sample of Multiple Sclerosis Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(1):111.

5. Jerković A, Proroković A, Matijaca M, Vuko J, Poljičanin A, Mastelić A, **Ćurković Katić A**, Košta V, Kustura L, Dolić K, Đogaš Z, Rogić Vidaković M. Psychometric Properties of the HADS Measure of Anxiety and Depression Among Multiple Sclerosis Patients in Croatia. *Front Psychol*. 2021; 12:794353.

6. Jerković A, Proroković A, Matijaca M, **Ćurković Katić A**, Košta V, Mihalj M, Dolić K, Đogaš Z, Rogić Vidaković M. Validation of the Fatigue Severity Scale in Croatian population



of patients with multiple sclerosis disease: Factor structure, internal consistency, and correlates. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 58, 103397 (2021),  
doi:10.1016/j.msard.2021.103397

7. Jerković A, Mikac U, Matijaca M, Košta V, **Ćurković Katić A**, Dolić K, Vujović I, Šoda J, Đogaš Z, Pavelin S, Rogić Vidaković M. Psychometric Properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in Patients with Multiple Sclerosis: Factor Structure, Reliability, Correlates, and Discrimination. *J Clin Med*. 2022; 11(7):2037.

8. Mihalj M, Janković Z, Jadrijević Kodžoman E, Veselica G, **Ćurković Katić A**, Repić Buličić A, Matijaca M. Depression and Fatigue are Due to Obstructive Sleep Apnea in Multiple Sclerosis. *Acta clinica Croatica*. 2022; 61(4): 599-604

9. **Ćurković Katić A**, Mihalj M, Repić Buličić A, Vidović M, Titlić M. Profilaksa Migrene - Prikaz Literature. *Acta Med Croatica*. 2020; 74(1):83–8.

Rad objavljen s međunarodnog skupa u zborniku:

1. Rogić Vidaković, Maja ; **Ćurković Katić, Ana** ; Pavelin, Sanda ; Bralić, Antonia ; Mikac, Una ; Šoda, Joško ; Jerković, Ana ; Mastelić, Angela ; Dolić, Krešimir ; Markotić, Anita ; Režić Mužinić, Nikolina Evaluation of corticospinal tract integrity with navigated TMS corresponds to MRI and the EDSS classifications in multiple sclerosis. // Book of abstracts - 12th International Symposium on nTMS in Neurosurgery and Neuromodulation// Berlin: Charité - Universitätsmedizin Berlin 2022. str.2 - 2.

[https://mcusercontent.com/ed881d568f992060da17b7b81/files/17725a31-a9f3-71cd-14c3-d30c533121f8/3rd\\_and\\_final\\_Program\\_nTMS\\_Symposium\\_2022\\_05122022.pdf](https://mcusercontent.com/ed881d568f992060da17b7b81/files/17725a31-a9f3-71cd-14c3-d30c533121f8/3rd_and_final_Program_nTMS_Symposium_2022_05122022.pdf)