

# DEMIJELINIZACIJSKA BOLEST SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U 2019. GODINI

---

Dujmović, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:171:182070>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-07-07**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Dujmović**

**DEMIJELINIZACIJSKA BOLEST SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U 2019. GODINI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentorica:**

**doc. dr. sc. Sanda Pavelin**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Dujmović**

**DEMIJELINIZACIJSKA BOLEST SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U 2019. GODINI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentorica:**

**doc. dr. sc. Sanda Pavelin**

**Split, srpanj 2020.**

## **SADRŽAJ:**

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiologija multiple skleroze .....	3
1.2. Etiologija multiple skleroze .....	4
1.3. Patogeneza i patofiziologija multiple skleroze .....	6
1.4. Klinička slika multiple skleroze .....	8
1.4.1. Klinički tijek multiple skleroze .....	8
1.4.2. Simptomatologija multiple skleroze .....	10
1.5. Dijagnoza multiple skleroze .....	12
1.6. Liječenje multiple skleroze .....	14
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>17</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>19</b>
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>22</b>
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>32</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>37</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b>	<b>40</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>46</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>49</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>52</b>

## **1. UVOD**

Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava nastaju zbog oštećenja normalno stvorenog mijelinskog omotača aksona. Posljedica demijelinizacije je gubitak saltatorne kondukcije živčanim vlaknima, a ovisno o broju oštećenih demijeliniziranih živčanih vlakana simptomi su različiti. To su ponajviše upalne autoimunosne bolesti, ali mogu ih uzrokovati i različiti upalni, granulomatozni, metabolički i toksični uzroci. Najčešća bolest iz skupine demijelinizacijskih bolesti je multipla skleroza (1).

Multipla skleroza definira se kao upalna, autoimunosna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava koja nastaje međuigrom genskih čimbenika i čimbenika okoline. Osnovnu karakteristiku bolesti čine brojna demijelinizacijska oštećenja, tzv. plakovi, po kojima je zbog gliozne sklerozacije i dobila naziv. Uz njih nalazimo i umjereni stupanj aksonalnog oštećenja. Glavne kliničke značajke bolesti su nagli nastup u osoba mlađe životne dobi, češća pojavnost u žena, diseminacija simptoma u vremenu i prostoru te velika različitost simptoma i znakova među oboljelima (1,2) Multipla skleroza je vodeći uzrok neurološke invalidnosti mladog i sredovječnog stanovništva razvijenog svijeta i zbog toga troškovi zdravstvene zaštite rezultiraju znatnim financijskim opterećenjem društva. Većina oboljelih u vrijeme postavljanja dijagnoze je u procesu obrazovanja ili zapošljavanja, a s vremenom smanjeni kapacitet za rad i nezaposlenost postaju uobičajeni (3). U 2010. godini u Europi troškovi liječenja multiple skleroze procijenjeni su na 27 000 eura godišnje po oboljeloj osobi (4).

Kao najraniji opis bolesti spominje se slučaj sv. Lidwine koja je živjela u Schiedamu u Nizozemskoj. Nakon pada pri klizanju zaleđenim kanalom 1395. godine razvila je akutnu bolest, sljepoću na jedno oko, slabost i bol. Nakon kanonizacije postala je zaštitnica bolesti i klizanja na ledu (5). Robert Carswell je 1837.godine istraživao patologiju multiple skleroze, a Jean Cruveilhier je 1835. godine prvi opisao i ilustrirao lezije koje je promatrao kao profesor patologije u Parizu. Prvi medicinski opis dao je McKenzie 1840. godine (6). Značajke multiple skleroze prvi je dobro i cjelovito definirao Jean-Martin Charcot, neurolog u Hôpital de Salpêtrière 1868. godine kao "la sclérose en plaques". Posebno je pravio razliku između tremora paralize agitans (kasnije nazvane Parkinsonova bolest) i multiple skleroze. Opisao je i tri najpoznatija pokazatelja ove bolesti: intencijski tremor, nistagmus i skandirajući govor, koji su postali poznati kao Charcotov trijas (5).

## 1.1. Epidemiologija multiple skleroze

Multipla skleroza sada je prepoznata kao globalna bolest. Od nje boluje više od 2,3 milijuna osoba diljem svijeta (7). Pojavnost multiple skleroze u Zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi viša je nego u Aziji, Africi i Latinskoj Americi, ali novi dokazi pokazuju promjenjivost u distribuciji s obzirom na regionalnu pojavu, spol i dob početka bolesti. Češća je kod žena, ali to nije uvijek bio slučaj. Početkom 20. stoljeća omjer spolova bio je gotovo jednak. Od tada, omjer neprestano raste i to u većini razvijenih zemalja gdje sada doseže gotovo 3:1 (Ž:M) (3,8). Sve veća učestalost kod žena uočena je u Danskoj, Kanadi, Finskoj, Japanu i Australiji. U pedijatrijskoj populaciji prepubertalni omjer spolova je 1:1, što ukazuje na vjerojatnu povezanost između spolnih hormona i pojave bolesti (9,10). Prevalencija u svijetu varira i u nekim zemljama prelazi 250/100 000 stanovnika. Globalno, medijan procijenjene prevalencije je 33/100 000 stanovnika, a medijan incidencije 2.5/100 000 stanovnika godišnje. Visokofrekventna područja svijeta uključuju cijelu Europu, južnu Kanadu, sjever SAD-a, Novi Zeland i jugoistok Australije. Najviša stopa prevalencije od 300 oboljelih na 100 000 stanovnika zabilježena je na Orkneyskim otocima na sjeveru Škotske. Europa se smatra područjem s visokom prevalencijom (definirano prema Kurtzkeu kao prevalencija  $\leq 30/100\ 000$ ), koje sadrži više od polovice globalne populacije ljudi s multiplom sklerozom (2,9,11). Migracijske studije često se koriste u svrhu potvrde utjecaja okolišnog čimbenika na patogenezu bolesti. Pokazale su da su ljudi koji migriraju iz jednog zemljopisnog područja u drugo prije adolescencije zapravo izloženi istom riziku za razvoj bolesti u onom području u koje sele. Oni koji migriraju nakon adolescencije nose sa sobom rizik, pa tako i incidenciju, karakteristične za područje iz kojega sele (4).

Većina studija slaže se da je srednja dob početka relapsno remitentnog oblika bolesti između 29 i 32 godine. Vrhunac pojavnosti je oko 5 godina raniji za žene nego za muškarce. Otprilike 5% slučajeva ima početak prije 18. godine, a u 3-12% slučajeva može se pojaviti iza 50. godine života (12).

Prema jednoj od nacionalnih studija iz 2018. godine ukupno je u Hrvatskoj bilo 6160 pacijenata s dijagnozom multiple skleroze, a od toga 72% žena. Većina žena bila je u dobi od 50 do 59 godina, a muškaraca od 40-49 godina. Stopa prevalencije bila je 143.8/100 000 stanovnika. Izračunata stopa prevalencije u Hrvatskoj za 2015. godinu bila je dvostruko veća od procjene iz 2013. godine. Ova razlika zahtjeva daljnja istraživanja epidemiološke situacije za multiplu sklerozu u Hrvatskoj i poziva na racionalnu raspodjelu sredstava i ljudskih resursa za pružanje odgovarajuće skrbi i podrške pacijentima (13). U našoj zemlji veća je učestalost

multiple skleroze u Gorskom Kotaru u području Čabra gdje je, prema studiji iz 2010. godine, prevalencija iznosila 205.7/100 000 stanovnika (14,15). Za grad Split postoji podatak o prevalenciji iz 1981. godine kada je ona iznosila 30/100 000 stanovnika (16).

Većina studija o multiploj sklerozi i smrtnosti pokazala je da ona skraćuje životni vijek za, u prosijeku, 7-14 godina (17). Smrt zbog katastrofalnog recidiva bolesti vrlo je rijetka. Iako je multipla skleroza navedena kao primarni uzrok smrti na smrtnom listu pacijenta, u otprilike 50% slučajeva riječ je zapravo o infekciji ili drugoj komplikaciji, a ne o multiploj sklerozi. Kardiovaskularne bolesti, prometne nesreće i suicidi čine zapravo veći udio u uzrocima smrti u populaciji ovih bolesnika (2,10).

## **1.2. Etiologija multiple skleroze**

Etiologija multiple skleroze složena je i ne može biti pripisana jedinstvenom genetskom ili okolišnom čimbeniku. Široko je prihvaćeno mišljenje da interakcije između gena i okolišnih faktora dovode do ozljede tkiva autoimunskim mehanizmima, implicirano imunološkim i patološkim opažanjima kod oboljelih i opsežnim studijama na životinjskom modelu eksperimentalnog alergijskog encefalomijelitisa. Multipla skleroza je povezana s drugim pretpostavljenim autoimunskim poremećajima, uključujući Hashimotov tireoiditis, psorijazu, upalnu bolest crijeva i moguće dijabetes melitus tipa 1, ali ne i reumatoidni artritis ili sistemski eritematozni lupus (4).

Dobro je poznato da genetski čimbenici doprinose pojavi multiple skleroze. Studije na blizancima pokazale su mnogo veće stope konkordantnosti za monozigotne blizance (~30%) nego za dizigotne (~2-5%), koji također variraju sa zemljopisnom širinom, ali nigdje nisu dosegle stopu od 100% što bi se očekivalo da je bolest isključivo genetska (2). Najjača povezanost bolesti s 4 Mb dugim lokusom regije glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC II) uočena je prije 40 godina, a nalazi se na kromosomu 6p21. Od tada je povezanost, točnije s genom HLA-DRB1, dosljedno primjećena u svim proučavanim populacijama. Posebno su značajni haplotipovi HLA klase II DRB1\*15: 01, DQA1\*01: 02 i DQB1\*06: 02. U Europljana alelna varijanta HLA-DRB1\*15:01 nosi prosječan omjera izgleda (OR) 3,08. Izvan MHC regije postoji još barem 200 varijanti koje pridonose riziku razvoja bolesti (18). Dobro je utvrđeno i da HLA-A\*02 ima neovisan zaštitni učinak (OR 0,73) te da su i HLA-Cw\*5 i HLA-B\*44, kao i njihova kombinacija, zaštitne (19). Svi navedeni imunološki relevantni geni značajno su zastupljeni među onima koji su mapirani blizu identificiranih lokusa primarno vezanih za diferencijaciju T pomoćničkih stanica značajnoj u patogenezi



multiple skleroze (20). Što se tiče obiteljske multiple skleroze, detektirana je značajna heterogenost u prevalenciji od Mađarske do Saskatchewan koja nije ovisna o zemljopisnoj širini ni etničkoj pripadnosti. Ovo je istaknulo akumulacijske učinke genetike i okoliša na njenu prevalenciju te ona zauzima 12.6 % unutar ukupne populacije oboljelih od multiple skleroze (21).

Nekoliko okolišnih čimbenika predloženo je kao etiološki značajno, uključujući infektivne uzročnike i neinfektivne faktore. Od infektivnih uzročnika izdvajamo Epstein-Barrov virus (EBV), humani herpes virus tip 6 (HHV-6) i humani endogeni retrovirusi (HERV). Epidemiološki podaci koji povezuju infekciju EBV-om s multiplom sklerozom najjači su (4). U modelu nehumanog eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa pokazano je da EBV-srodni limfokriptovirus omogućava B limfocitima da zaštite na proteolizu osjetljivi imunodominantni mijelin oligodendrocit glikoprotein (MOG) epitop od destruktivnih procesa (22). Pokazalo se i u longitudinalnim studijama da se rizik za razvoj bolesti povećava nakon EBV serokonverzije i da porast titra antitijela na EB nuklearni kompleks-1 (EBNA-1) prethodi nastanku simptoma multiple skleroze do 5 godina (23). EBNA-1 postaje antigenska meta za antitijela te za CD4+ i CD8+ T stanice, koje su snažno povezane s razvojem bolesti (24).

Od neinfektivnih faktora rizika ističe se manjak vitamina D te smanjena izloženost sunčevoj svjetlosti. Dijeta, dodaci prehrani i izloženost UV zrakama su izvori vitamina D. Populacije izložene ograničenom sunčevom svjetlu, ali koje konzumiraju dijetu bogatu masnom ribom (dobar izvor vitamina D), imaju nižu stopu prevalencije multiple skleroze od očekivane za njihovu zemljopisnu širinu (9). Obično se opaža niska serumska razina 25-OH-vitamina D (oko 20 ng/mL) u bolesnika već na početku bolesti, tj. u fazi klinički izoliranog sindroma (CIS) ili prvih relapsa. Nekoliko statističkih modela korištenih u pet različitih studija predvidjeli su povoljan učinak vitamina D koji će smanjiti pojavu relapsa za 50-70 % (25). Također postoji i zona vitamin D odgovarajućeg elementa (VDRE) u promotorskoj regiji HLA DRB1\*1501 gena koji snažno sugerira uključenost u mehanizme povezane s vitaminom D (26).

Povezanost između pušenja i povećanog rizika za razvoj multiple skleroze je utemeljena na rezultatima mnogih studija te postoje dokazi da pušači imaju ozbiljniji tijek bolesti od nepušača. Pušenje se smatra direktnim neurotoksinom, ali može dovesti i do imunomodulatornih promjena koje potiču upalu (27). Čak su i bivši pušači izloženi većem riziku od nepušača, iako ta povezanost nije statistički značajna. Pored toga uočena je i

ovisnost o dozi, pa što je veći broj popušanih cigareta dnevno, to će biti veći rizik za razvoj bolesti (28).

### **1.3. Patogeneza i patofiziologija multiple skleroze**

Prvi korak u patogenezi multiple skleroze su okolišni čimbenici kombinirani s genetskom predispozicijom koji rezultiraju u produkciji patoloških autoreaktivnih T stanica. Nakon latentnog perioda od 10-20 godina slom u imunološkoj toleranciji, zbog nespecifične virusne infekcije ili izloženosti nekom superantigenu, aktivira ove autoreaktivne T stanice (4). Upala bijele i sive tvari u središnjem živčanom sustavu zbog žarišne infiltracije imunološkim stanicama i njihovi citokini su glavni uzrok oštećenja. Značajna je intervencija i stečeni imunološki odgovor T pomoćničkih (Th) stanica (CD4+ T limfociti) potaknut interakcijom s antigen prezentirajućim stanicama. Molekule antigena se vežu za toll-like receptor na antigen prezentirajućim stanicama te usporedno počinje proizvodnja specifičnih citokina IL-12, IL-23 and IL-4. Oni induciraju diferencijaciju CD4+ T stanica u Th1, Th2 ili Th17 fenotip koji dalje mogu otpuštati citokine. Interferon gama (IFN $\gamma$ ) i faktor nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ) su protuupalni citokini kritični za urođenu i stečenu imunost, a proizvode ih Th1 stanice. Oni imaju sposobnost poticanja upale potiskivanjem Th2 diferencijacije. Th2 stanice izlučuju protuupalne citokine, IL-4 i IL-13. IL-4 smanjuje patološku upalu povećanjem M2 makrofaga (ili popravljanjem makrofaga) i alternativnom aktivacijom M1 makrofaga. Učinci IL-13 na imunološke stanice su slični, s tim da on ima i protuupalna svojstva zbog poticanja izlučivanja matriks metaloproteinaza, posebice tijekom alergijskih upala. Th17 stanice također induciraju veliki broj proupalnih citokina (IL-17, IL-21, IL-22 i IL-26) (29).

B limfociti i njihovi citokini su također važni u patogenezi bolesti. Proizvode limfotoksin [transformirajući faktor rasta beta (TGF- $\beta$ )] i TNF- $\alpha$  koji potiču upalu. Također proizvode IL-10 koji je protuupalni citokin. B stanice utječu na razvoj bolesti ciljajući autoantigene. Humoralna antitijela dovode do oštećenja tkiva kad se vežu za moždane stanice i interferiraju s funkcijom faktora komplementa. U novije vrijeme nađeno je da leptomeningealne B stanice uzrokuju degeneraciju i demijelinizaciju neurona. Pored toga, B stanice mogu smanjiti količinu antitijela protiv CD20 antigena, uzrokujući relaps MS-a i daljnje neurološke nedostatke. Dokazi iz histoloških studija pokazuju da su kolokalizacija i taloženje imunoglobulina u područjima demijelinizacije središnji događaj u razvoju multiple skleroze. Osim toga, protutijela iz likvora obično uzrokuju aksonalno oštećenje te olakšavaju komplementom posredovan proces demijelinizacije. Ova protutijela ciljaju antigene kao što je

mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOG), osnovni mijelinski protein, neurofascin i kontaktin-2 (30).

Mnoga su istraživanja pokazala da se u lezijama mogu pronaći i CD8+ (citotoksične) T stanice. One stvaranjem citolitičkih proteina posreduju supresiju i inaktivaciju CD4+ T stanica. Izravno uništavaju sve stanice MHC I klase, uključujući endotelne stanice i mikrogliju u zdravom mozgu i svim neuroektodermalnim stanicama u upalnom okruženju lezija. Citotoksični materijali, kao što je perforin i granzini, su usmjereni prema oligodendrocitima i aksonima. Lučenjem upalnih medijatora poput interferona (IFN)  $\gamma$  i TNF- $\alpha$  mogu regrutirati i aktivirati makrofage. Dakle, značajno povećavaju vaskularnu propusnost, uništavaju glijalne stanice i pokreću smrt oligodendrocita. Zbog toga je, uz upalu živčanog tkiva, poremećen i proces remijelinizacije. Fas ligand produciraju sami limfociti. Veže se za Fas receptore (receptori na staničnoj površini iz skupine TNF receptora) na oligodendrocitima i započinje proces apoptoze. Tako se smanjuje broj stanica koje sintetiziraju mijelin i sama sinteza mijelinske ovojnice (29,31). Pokazalo se da su aktivne lezije obilježene jakom upalom, makrofazima koji sadrže mijelin, infiltracijom limfocita (više CD8+, a manje CD4+ T stanica) i aktivacijom mikroglije. Kroničnim lezijama nedostaju makrofazi, limfocitna infiltracija i oštećenje krvno-moždane barijere (31,32). U odgovoru na upalne lezije, imunomodulirajuće mreže se aktiviraju ograničavajući imunološki odgovor i započinju popravak, što često rezultira barem djelomičnom remijelinizacijom i kliničkom remisijom. Ipak, u relapsnom obliku bolesti, imunološka reaktivacija se događa naznačena magnetskom rezonancom i/ili kao relaps te bolest napreduje u više od 80% pacijenata (33).

Uočena je i uloga oksidativno stresa u razvoju bolesti. Nađene su povišene razine biljega oksidativnog stresa i smanjene razine antioksidativnih molekula u bolesnika s multiplom sklerozom neovisno o tijeku bolesti. Smatra se da je akutnoj fazi odgovoran za pokretanje upale, dok u kroničnoj podržava neurodegenerativni proces. Reakcije oksidacije i redukcije povezane su s disregulacijom aksonalne bioenergetike, akumulacijom željeza u mozgu, mitohondrijskom disfunkcijom i poremećenom ravnotežom oksidansa i antioksidansa (34).

Kompaktni mijelin je lipidima bogata plazmatska membrana oligodendrocita koji osiguravaju električnu izolaciju impulsa. Impulsi putuju po aksonima brzo, saltatornom kondukcijom, s visokim faktorom sigurnosti za transmisiju (pet do sedam puta iznad praga). Struja je inducirana otvaranjem voltažnih natrijevih kanala koji se nalaze na Ranvierovim čvorićima. Demijelinizacija ometa protok struje uklanjanjem izolatora pa dugi demijelinizirajući segmenti mogu prekinuti provođenje impulsa. Niska gustoća internodalnih

natijevih kanala, barem u ranim fazama demijelinizacije, također inhibira provođenje. Ako se ono ipak pojavi, znatno je smanjene brzine (na 5 – 10% od normale). Trajni neurološki deficiti ili negativni simptomi multiple skleroze nastaju zbog regija u kojima kondukcijski blok perzistira, kao što su regije s velikim plakovima, dok prolazno pogoršanje funkcije odražava pad ispod sigurnosnog praga za kondukciju zbog fizioloških promjena koje djeluju na djelomično demijelizirani akson (npr. Uthoffov fenomen-pogoršanje simptoma zbog povećanja tjelesne temperature) (2).

Broj, veličina i raspodjela lezija uvelike variraju među pojedincima. U početku većina bolesnika ima male ograničene lezije koje se tipično javljaju u periventrikularnoj i subkortikalnoj bijeloj tvari, korpusu kalozumu, optičkom živcu, malom mozgu i leđnoj moždini. Danas se više difuznih lezija bijele tvari i ranih lezija sive tvari vidi koristeći nove MR tehnike. Smanjenje volumena čitavog mozga uočeno je u ranoj fazi i povezano s tim difuznim, kao i diskretnim promjenama koje dovode do atrofije mozga (9).

## **1.4. Klinička slika multiple skleroze**

### **1.4.1. Klinički tijek multiple skleroze**

Pacijenti oboljeli od multiple skleroze pokazuju širok spektar neuroloških simptoma koji potječu iz različitih dijelova središnjeg živčanog sustava. Mogu se pojaviti samostalno ili u kombinaciji. Najkarakterističniji klinički tijek multiple skleroze je pojava relapsa, definiranih kao akutni ili subakutni nastup kliničke disfunkcije, koja najčešće dostiže svoj vrhunac kroz nekoliko dana do nekoliko tjedana. Nakon toga slijedi remisija tijekom koje simptomi i znakovi nestaju djelomično ili potpuno (35). Minimalno trajanje relapsa je određeno 24 sata. Klinički simptomi kraćeg trajanja manje vjerojatno predstavljaju pravi relaps (npr. pojavu nove lezije ili proširenje veličine prethodne lezije). Pogoršanje prethodne kliničke disfunkcije može se dogoditi istodobno s vrućicom, infekcijom, fizičkom aktivnošću ili metaboličkim poremećajem i trajati satima, danima ili dulje te se naziva pseudorelaps (2).

Na multiplu sklerozu obično se posumnja kad se osoba prezentira klinički izoliranim sindromom (CIS). Pojam CIS-a opisuje prvi klinički događaj koji visoko sugerira demijelinizacijsku bolest središnjeg živčanog sustava, ali još uvijek ne ispunjava uvjet diseminacije u vremenu i prostoru za dijagnozu klinički definitivne multiple skleroze (CDMS). Prisutni simptomi su obično monofokalni, evoluiraju akutno ili subakutno tokom dana ili tjedana te najčešće uključuju jednostrani optički neuritis, žarišni supratentorijalni sindrom, žarišni sindrom moždanog debla ili malog mozga i djelomičnu mijelopatiju. Kao i

kod relapsa, očekuje se da epizoda traje barem 24 sata te da se javi u odsutnosti vrućice i infekcije (36,37).

Standardizacija izraza koji se koriste za opisivanje obrasca i tijeka bolesti uvedena je 1966. godine te su opisane četiri kategorije klinički definitivne multiple skleroze:

1. Relapsno remitirajući oblik (RRMS) je najčešći, pronađen u oko 85% bolesnika, a karakteriziraju ga izmjenična razdoblja neurološke disfunkcije (relapsi) i razdoblja relativne kliničke stabilnosti bez novih neuroloških simptoma (remisije). Relapsi se moraju pojaviti nakon više od 30 dana trajanja remisije. Sažeci mnogih studija daju prosjek od 0.4 do 0.6 relapsa godišnje u pacijenata s relapsno remitirajućim oblikom. Općenito, relapsi su češći tijekom prvih godina bolesti, kasnije ih je sve manje, do trenutka kad je češća pojava pogoršanja progresivnim tijekom.
2. Sekundarno progresivni oblik (SPMS) tipično se razvija 10 do 15 godina nakon početka RRMS oblika (u otprilike 75% slučajeva), s postupnom evolucijom od diskretnih relapsa do sporo progresivne bolesti. Ne postoji poseban prijelaz između ova dva tipa bolesti, već se relapsi javljaju u pozadini suptilne progresije, prije nego što progresija postane dominantna.
3. Primarno progresivni oblik (PPMS) obilježen je podmukom bolešću kod koje postoji progresija od samog početka, što rezultira postupnim nakupljanjem neuroloških deficita ili invaliditeta, bez relapsa i remisija. Čini otprilike 10-15 % svih slučajeva multiple skleroze. Muškarci i žene podjednako obolijevaju. Prosječna dob početka bolesti je veća, otprilike 40 godina, u usporedbi s 30 godina u RRMS obliku.
4. Progresivno relapsni oblik (PRMS) odnosi se na mali broj ljudi koji imaju progresivnu bolest od početka sa superponiranim relapsima, ali ovaj izraz danas se rijetko koristi. Podmukla progresija prevladava, a relapsi su obično blagi. Ovaj oblik se smatra vrlo sličnim PPMS-u. Približno jedna četvrtina ljudi kojima je dijagnosticiran PPMS oblik kasnije će imati relapse i oni se mogu pojaviti desetljećima nakon početka bolesti (3,4,9,38).

Lublin *i sur.* u reviziji kriterija iz 2013. i 2017. godine predlažu dodavanje novih parametara tradicionalnoj podjeli kako bi se dobilo još klinički relevantnih informacija za kategorizaciju bolesti. Točnije, svaki podtip treba sadržavati parametre koji daju dodatne podatke o aktivnosti bolesti (aktivan ili neaktivan tip) i njenoj progresiji. Uključivanje aktivnosti kao parametra osnovnog kliničkog fenotipa omogućuje isključivanje PRMS-a iz podjele. Pacijent s PPMS-om koji ima akutnu epizodu (čime bi se prije ispunili kriteriji za

PRMS) može se smatrati PP-aktivnim oblikom. PPMS oblik bez akutnih epizoda i bez MR aktivnosti bio bi PP-neaktivan (38,39).

#### **1.4.2. Simptomatologija multiple skleroze**

Nema simptoma ili znaka koji je patognomoničan za ovu bolest, ali ipak se vide karakteristična kliničke značajke. U Europskoj bazi podataka klinički izoliranih sindroma 46% pojedinaca se prezentiralo sindromom leđne moždine, 21% optičkim neuritisom i 10% sindromom moždanog debla. Prezentacija je bila polisimptomatska u 23% slučajeva (4).

Optički neuritis uobičajena je manifestacija, a prezentira se bolom u očima koji se pogoršava pokretanjem oka te zamagljenim vidom. Oštećenje vida može napredovati kroz nekoliko dana, ali uglavnom ne dulje od dva tjedna. Pri pregledu je oštećeno raspoznavanje boja i oštrina vida te se može otkriti i centralni skotom. Fundus je uglavnom normalan (retrobulbarni optički neuritis), dok neki pacijenti mogu imati i blagi edem papile (papilitis). Obično je prisutan aferentni defekt zjenice (40). Već spomenuti Uthoffov fenomen odnosi se na prolazno zamaglivanje vida pri vježbanju ili u vrućem okolišu zbog priležće bolesti optičkog živca.

Dvoslike se također mogu pojaviti i govore u prilog parezi n. abducensa ili intranuklearnoj oftalmoplegiji. Napredovanjem bolesti, unilateralna ili bilateralna intranuklearna oftalmoplegija se često vide i budu asimptomatske. Diskonjugirani pokreti očnih jabučica pokazuju oštećenu adukciju na strani lezije i nistagmus abducirajućeg oka.

Sindrom kralježničke moždine je čest i tipično počinje kao promijenjen osjet u jednom stopalu koji se širi na obje noge te se, u različitoj mjeri, penje do trupa i ruku. Mogu se pojaviti različiti stupnjevi utrnulosti, ali potpuni gubitak osjeta je neuobičajen. Na pregledu, svi senzorni modaliteti mogu biti oštećeni i može se odrediti senzorna razina ispada. Bilateralna razina ispada je često ascendirajućeg karaktera i češća je od sindroma hemisenzorne kralježničke moždine (Brown-Séquardov sindrom). "Beskorisna" ruka karakterističan je, ali neuobičajen znak koji se sastoji od poremećene funkcije sekundarno zbog oštećenja propiocepcije, bez gubitka snage ruke. Tada se lezija najčešće nalazi u dorzalnoj kolumni vratne leđne moždine.

Motorni ispadi sve su češći kako bolest napreduje i slabost postaje istaknuti simptom. Slabost je obično izraženija u nogama nego u rukama i parapareza je često asimetrična. Spasticitet se može manifestirati ukočenošću, klonusom ili grčevima. Pregledom se obično pronađu znakovi koji odražavaju oštećenje gornjeg motoneurona, a to su hipertonijska,

hiperrefleksija i pozitivan Babinskijev refleks. Međutim, žarišni ispadi, mlohavost i gubitak tetivnih refleksa mogu se također vidjeti kao posljedica denervacije u leđnoj moždini.

Oštećenja leđne moždine često rezultiraju i poremećajem rada crijeva i mokraćnog mjehura. Poremećaj mjehura može biti rezultat kombinacije hiperrefleksije, koja se manifestira urgencijom, frekventnošću i inkontinencijom, te nepotpunog pražnjenja. Razlog tomu je disinergija sfinktera i slabo održane kontrakcije detruzora što dovodi do otežanog mokrenja i stvaranja rezidualnog urina. Konstipacija je najčešći crijevni simptom, iako nisu rijetke ni urgencija i inkontinencija. Seksualna funkcija kod muškaraca i žena je često poremećena zbog središnje neurološke disfunkcije, ali psihološki i drugi čimbenici mogu tome pridonijeti.

U početku su cerebelarni simptomi rijetki, ali razvojem bolesti se često javljaju, a uključuju nistagmus, dizartriju, ataksiju udova, intencijski tremor i ataksiju trupa. Hod je dodatno otežan zbog ataksije.

Umor može biti jedan od simptoma koji najviše onemogućavaju normalan život i imati utjecaja na sve aktivnosti. Javljaju se vježbanjem induciran motorički umor, uz sve veću slabost nogu tijekom šetanja, i neprovocirana, ali teška opća iscrpljenost. Čini se da je umor povezan s elektrofiziološkim i imunološkim učincima multiple skleroze i često je pogoršan u relapsima. Poremećen san, lijekovi i depresija također mogu biti čimbenici koji mu doprinose.

Bol je česta kod multiple skleroze i obično je kronična. Uglavnom je mijelopatskog porijekla, što rezultira boli u rukama i nogama. Može se pojaviti paroksizmalna bol, posebice trigeminalna neuralgija. Bol može nastati i posredno iz drugih povezanih problema kao što su spazmi i muskuloskeletne komplikacije.

Kognitivno oštećenje nije rijetkost i već blagi nedostaci mogu se očitovati početkom bolesti. Pažnja, obrada informacija, pamćenje i izvršne funkcije pretežno su pogođeni. Može se javiti teška demencija koja u početku bolesti može sugerirati i drugu dijagnozu. Depresija se češće javlja nego u općoj populaciji, ali obično je blaga i reaktivna zbog dijagnoze te slijedi neurološke deficite. Moguća je i emocionalna labilnost s nekontroliranim plačem ili smijehom u odsutnosti subjektivnog poremećaja raspoloženja. Psihoze su rijetke.

Karakteristično obilježje bolesti je pojava paroksizmalnih simptoma koji su posljedica električne nestabilnosti unutar lezija. Tipična epizoda je naglog početka i kratkog trajanja, manje od 2 minute, a javlja se i do 30 ili više puta u danu. Čitava se epizoda obično spontano razriješi unutar nekoliko tjedana ili mjeseci. Infratentorijalne lezije mogu rezultirati trigeminalnom neuralgijom, paroksizmalnom dizartrijom i ataksijom. Tonički spazmi, koji uključuju jedan ili oba uda unilateralno, odražavaju mjesto lezije u kortikospinalnom traktu.

Opisuju se još druge senzoričke smetnje i paroksizmalni svrbež. Ostali pozitivni simptomi uključuju Lhermitteov znak koji označava kratku električnu senzaciju koja prolazi niz leđa u noge i ruke, izazvana je fleksijom vrata i uzrokovana lezijom u vratnoj leđnoj moždini. Lezije koje pogađaju facijalni živac ili njegovu jezgru mogu uzrokovati hemifacijalne spazme i facijalne miokimije. Epilepsija, podrijetlom iz jukstakortikalnih ili kortikalnih lezija, viđa se 2 do 3 puta češće nego u općoj populaciji (4).

Težina kliničkog stanja u bolesnika s multiplom sklerozom procjenjuje se pomoću EDSS ljestvice (Expanded disability status scale), pojednostavnjene verzije originalne Kurtzkeove skale iz 1983. godine. Pomoću nje kvantitativno se procjenjuje stupanj kliničkog oštećenja za pojedine funkcionalne sustave: vidni, sustav moždanog debla (funkcija kranijalnih živaca uključujući govor i gutanje), piramidalni (motorička funkcija), cerebelarni (koordinacija), osjetni (dodir i bol), sustav crijeva i mokraćnog mjehura te cerebralni sustav (kognitivne funkcije i raspoloženje). Ocjene na EDSS ljestvici su u rasponu od 0 do 10, gdje ocjena 0 označava asimptomatsko stanje, a ocjena 10 znači smrt zbog multiple skleroze. Ocjenama do 3 se vrednuju znakovi blaže pogođenosti bolešću, od 3 do 6 se vrednuje umjerena pogođenost pri kojoj se pacijenti još uvijek mogu samostalno kretati, a ocjenom 6 ili više označava stanje pacijenta pri kojem nije sposoban za kretanje bez pomagala (26,41).

### **1.5. Dijagnoza multiple skleroze**

Dijagnoza multiple skleroze može biti utvrđena samo kliničkom i radiološkom potvrdom simptoma i lezija koji diseminiraju u vremenu (DIT) i prostoru (DIS). McDonaldovi kriteriji iz 2010. godine se koriste za postavljanje dijagnoze i kombiniraju nalaze magnetske rezonance mozga i leđne moždine, analizu cerebrospinalne tekućine i funkcionalna ispitivanja živčanog sustava (39).

Magnetska rezonanca je najbolja slikovna dijagnostika za postavljanje dijagnoze i longitudinalno praćenje bolesnika s multiplom sklerozom. Plakovi demijelinizacije bijele tvari lako se vizualiziraju zahvaljujući povećanju iznosa i pokretljivosti vodenih protona u leziji. Standardan je prikaz u T2 vremenu sa spin-echo ili fast spin-echo sekvencama uz FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sekvencu koja poništava signal iz likvora i povećava vidljivost lezija u cerebralnim hemisferama. Vrijednost MR-a je u visokoj osjetljivosti za otkrivanje klinički tihih lezija i njihovom prikazivanju na karakterističnim lokacijama. Značajno je otkrivanje oštećenja krvno-moždane barijere u akutnim lezijama i gubitka aksona u prikazima u T1 vremenu uz korištenje gadolinija kao kontrasta. MR nalaz može biti



normalan kod klinički definitivne multiple skleroze, ali to je neuobičajeno: lezije na mozgu se vide u oko 95% slučajeva, a lezije leđne moždine u oko 70% slučajeva. Lezije su obično male (3-10 mm u promjeru), mogu biti ovalne ili okrugle i obično se protežu do površine parenhima u moždanom deblu i leđnoj moždini. Moždane lezije su često orijentirane okomito na os lateralnih ventrikula i tada se nazivaju Dawsonovim prstima, a smatra se da predstavljaju perivenularnu upalu. Prikaz uz korištenje gadolinija je uglavnom tipičan u novim lezijama kod relapsa, može biti homogen ili u obliku prstena i traje prosječno 2 do 6 tjedana (2,4). Prema reviziji McDonaldovih kriterija iz 2017. godine za diseminaciju u prostoru su potrebne jedna ili više T2-hiperintenzivnih lezija koje se nalaze u dva ili više karakterističnih područja (periventrikularno, kortikalno ili jukstakortikalno, infratentorialno i područje leđne moždine). Diseminacija u vremenu može se potvrditi istodobnom prisutnošću lezija s kontrastom ili bez njega u bilo kojem razdoblju ili pronalaskom nove lezije koja je T2-hiperintenzivna ili prikazana s kontrastom tokom praćenja, uz referiranje na početne MR nalaze i bez obzira na vremenski razmak između izvršenja pretraga (37).

Dijagnostički entitet radiološki izoliranog sindroma (RIS) odnosi se na kategoriju asimptomatskih bolesnika koji na MR nalazima imaju anomalije visoko sugestivne za multiplu sklerozu. Tipično, takvi pacijenti rade MR pretrage iz potpuno nevezanog razloga, poput nesreće ili sindroma glavobolje. Okuda *i sur.* su u svojoj retrospektivnoj studiji utvrdili da je rizik za klinički događaj u skupini RIS pacijenata 34% unutar 5 godina od prvog MR snimanja mozga. Oni s povećanjem lezija i lezijama u leđnoj moždini imaju veći rizik za konverziju (42).

Donešene su neke promjene u reviziji McDonaldovih kriterija u 2017. godini. Kod pacijenata koji se predstavlja tipičnim CIS-om i ispunjenim DIS-om prisutnost za likvor specifičnih oligoklonskih traka može biti zamjena za DIT kriterij i stoga uspostaviti dijagnozu multiple skleroze. Također, i simptomatske i asimptomatske MR lezije mogu biti korištene za ispunjavanje DIS i DIT kriterija, a kortikalne i jukstakortikalne lezije se mogu koristiti za ispunjavanje MR kriterija za DIS (37).

Nalazi analize cerebrospinalnog likvora niti postavljaju niti isključuju dijagnozu multiple skleroze, ali ostaju važni kod atipičnih kliničkih sindroma i simptoma te nedijagnostičkih nalaza MR-a. Likvor je bistar, bezbojan i izlazi pod normalnim tlakom. Broj stanica je tipično normalan, ali može biti blago povišen u 15 – 20% bolesnika. Prevladavajuće stanice su T limfociti. Signifikantna pleocitoza s više od 50 leukocita izaziva sumnju na drugu etiologiju. Utvrđivanje prisutnosti oligoklonskih traka najvažniji je dijagnostički test. Izoelektrično fokusiranje s imunoblotom se koristi kao metoda za testiranje. Dobijene trake

predstavljaju prekomjernu količinu antitijela (IgG) koja proizvode jedan ili više klonova plazma stanica te je intratekalna sinteza pronađena u oko 90% pacijenata . Uzorak traka ostaje relativno stabilan kod pojedinog pacijenta za vrijeme cijelog trajanja bolesti (2).

Vidni evocirani potencijali manje su osjetljivi od MR-a i ne moraju biti obavezni dio dijagnostičkog postupka. Izrazito produljena latencija P100 vala normalne amplitude daje snažne dokaze za demijelinizaciju optičkog živca, posebice u pacijenata s epizodama samolimitirajućeg, bolnog, monokularnog oštećenja vida (37). Optička koherentna tomografija može se koristiti za neinvazivno kvantificiranje aksonalnog oštećenja nakon optičkog neuritisa (2).

Krvne pretrage su važne jer mogu otkriti stanja koja oponašaju multiplu sklerozu i obično su negativne u stvarno oboljelih. Ako su pozitivne mogu ukazati na razna upalna stanja (povišeni CRP, ubrzana sedimentacija, antinuklearna antitijela, antineutrofilna citoplazmatska antitijela), druge demijelinizacijske bolesti (antitijela na akvaporin 4 kod optičkog neuromijelitisa) i druge uzroke upale središnjeg živčanog sustava u sklopu autoimunih bolesti vezivnog tkiva (ekstraktibilni nuklearni antigeni, dsDNA antitijela, antifosfolipidna i  $\beta$ -2-glikoprotein-1 antitijela). Značajno povišenje serumskog angiotenzin-konvertitajućeg enzima (ACE) relativno je specifičan, ali nedovoljno osjetljiv znak sarkoidoze. Provjerava se i razina vitamina B12 i folne kiseline jer je njihov manjak povezan s demijelinizacijskim promjenama i simptomima sličnima multiploj sklerozu (1,3,9).

## **1.6. Liječenje multiple skleroze**

Liječenje multiple skleroze možemo podijeliti u tri skupine, a to su: liječenje relapsa u akutnoj fazi, simptomatsko liječenje i imunomodulacijsko liječenje u fazi remisije bolesti. Liječenje relapsa radi se u svrhu skraćivanja trajanja samog relapsa i ograničavanja njegovih rezidualnih simptoma. Za to su najučinkovitije visoke doze kortikosteroida koje su povezane s visokom stopom oporavka. Indikacija su funkcionalno onesposobljavajući simptomi s objektivnim dokazom neurološkog oštećenja. Tako se ponekad manji osjetni ispadi ne moraju liječiti. Najčešće se intravenski primjenjuje 1000 mg metilprednizolona dnevno tijekom 3 do 5 dana te se nastavlja s malim dozama koje se postupno smanjuju tijekom nekoliko idućih dana (1,2).

Simptomatsko liječenje usmjereno je na stišavanje simptoma koji prate neurološke poremećaje i često je izazovno jer pacijenti imaju višestruke simptome i funkcionalne deficite. Spastičnost, bol, otežan hod, dekubitusi, poremećaji govora i gutanja, poremećaji raspoloženja

i kognitivnih funkcija koji se pojavljuju u bolesnika s multiplom sklerozom zahtijevaju multidisciplinarni terapijski pristup (1).

Cilj imunomodulacijskog liječenja je smanjenje upalnog odgovora. Ovi lijekovi smanjuju šansu za pojavu ponovnih relapsa i novih lezija na MR-u te usporavaju gomilanje funkcionalne onesposobljenosti bolesnika. Interferon  $\beta$  i glatiramer-acetat već su dulje od dva desetljeća uvršteni kao prva linija imunomodulacijskog liječenja za RRMS oblik i oba su injektibilna. Relevantno imunološko djelovanje intereferona  $\beta$  (IFN  $\beta$ ) - 1a/1b uključuje supresiju funkcije T stanica, povećanje proizvodnje protuupalnih citokina te antagonizam za djelovanje intereferona  $\gamma$ . Također ima direktno djelovanje na B stanice te smanjuje migraciju T stanica kroz krvno-moždanu barijeru. Poznat je po svojim nuspojavama prolaznih simptoma nalik gripi i kožnim reakcijama na mjestu subkutane primjene (4). Kroz mnoge studije vidjelo se da za oko 30% smanjuje stopu relapsa kroz 2 godine te mu je sigurnosni profil vrlo povoljan u smislu dugoročnih štetnih učinaka (43). Glatiramer acetat sintetska je mješavina polipeptida koji sadrže četiri aminokiseline. Njegov točan mehanizam djelovanja nije jasan, ali najvjerojatnije utječe na indukciju regulatornih T limfocita, blokiranje MHC-a i antagonizam za receptore T stanica (4). S obzirom na učinkovitost, sličan je interferonu  $\beta$  i smanjuje stopu relapsa za 29% u 2 godine. Smatra se najsigurnijim od svih lijekova za imunomodulacijsko liječenje s oznakom B kategorije trudnoće i zahtjevi za dugoročno praćenje su minimalni (43).

Od novijih oralnih lijekova izdvajaju se fingolimod, dimetil fumarat i teriflunomid. Fingolimod djeluje kao agonist sfingozin-1-fosfatnog receptora na limfocitima, dovodi do sekvestracije limfocita u limfnom tkivu i njihove reverzibilne redistribucije. Teriflunomid reverzibilno inhibira dihidroorotat dehidrogenazu, osnovni enzim koji sudjeluje u sintezi pirimidina i smanjuje proliferaciju i funkciju B i T limfocita. Aktivni je metabolit leflunomida koji se koristi za liječenje reumatoidnog artritisa. Mehanizam djelovanja dimetil fumarata nije u potpunosti poznat, ali njegov metabolit monometil fumarat djeluje na aktivaciju Nrf2 puta koji je uključen u stanični odgovor na oksidativni stres. Fingolimod i dimetil fumarat smanjuju stopu relapsa godišnje za 53-55%, a teriflunomid za 36% (43,44).

U drugu i treću liniju liječenja spadaju lijekovi za intravensku uporabu, natalizumab i alemtuzumab. Natalizumab je prvo monoklonsko protutijelo koje se počelo koristiti za liječenje multiple skleroze, usmjereno je protiv  $\alpha 4\beta 1$ -integrina, adhezivne molekule primarno eksprimirane na T limfocitima. Na taj način sprječava prelažnje aktiviranih stanica kroz krvno-moždanu barijeru. Alemtuzumab je humano monoklonsko protutijelo koje se veže na CD52 biljeg izražen na površini >95% B i T limfocita te na monocitima i makrofazima.

Prolongira limfocitnu depleciju i dovodi do rekonstitucije broja B stanica (4). Smanjuje stopu relapsa za 50%, a natalizumab za preko 60%, ali on ima i puno više nuspojava (najozbiljnija je progresivna multifokalna leukoencefalopatija). Od ostalih protutijela uskoro bi trebali biti odobreni daklizumab i okrelizumab (43).

Za neke oblike bolesti u liječenju se koriste i mitoksantron, rituksimab, azatioprin, metotreksat, ciklofosfamid, plazmafereza te autologna transplantacija matičnih stanica. Još uvijek se istražuju strategije za olakšavanje remijelinizacije i zaštitu aksona neovisno o akutnoj upali koje bi spriječile progresiju bolesti (4).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Multipla skleroza je kronična, imunološki posredovana bolest središnjeg živčanog sustava i najzastupljenija je od svih demijelinizacijskih bolesti. Smatra se najčešćim uzrokom neurološke invalidnosti kod mladih, radno sposobnih osoba. Incidencija joj se povećava u posljednjih nekoliko godina, zajedno s negativnim socioekonomskim utjecajem. Cilj ovog istraživanja je provjeriti koliko je bilo novodijagnosticiranih slučajeva demijelinizacijske bolesti u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split u 2019. godini, posebno slučajeva multiple skleroze i nespecificirane demijelinizacijske bolesti, zatim dobiti uvid u epidemiološke i kliničke značajke njihove bolesti te analizirati dobivene rezultate između ove dvije skupine i usporediti ih s rezultatima i zaključcima drugih svjetskih i nacionalnih istraživanja.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Uzorak potreban za provedbu istraživanja dobiven je retrospektivnim pregledom arhive Klinike za neurologiju KBC-a Split te pretraživanjem medicinske dokumentacije pacijenata hospitaliziranih u Dnevnoj bolnici i stacionaru Klinike tijekom 2019. godine.

Kriteriji uvrštavanja su:

1. Hospitalizacija u Klinici za neurologiju KBC-a Split u 2019. godini
2. Prvi put postavljena dijagnoza demijelinizacijske bolesti ili multiple skleroze

Nakon utvrđivanja uzorka, pregledom njihove dokumentacije određeni su ulazni parametri koji će se koristiti u statističkoj analizi:

- dob pri postavljenoj dijagnozi
- spol
- trajanje simptoma do javljanja na prvi pregled
- vrsta simptoma
- vrijeme od dokumentiranja simptoma do postavljanja dijagnoze
- laboratorijske pretrage krvi
- imunološke krvne pretrage
- rutinski pregled likvora (leukociti i ukupni proteini)
- virusološke pretrage likvora
- tip oligoklonskih traka
- RTG pluća
- pregled očne pozadine
- nalaz pretrage vidnih evociranih potencijala
- nalaz MR-a (broj lezija i njihova aktivnost)
- EDSS status za skupinu pacijenata s multiplom sklerozom
- komorbiditeti bolesnika

Podaci su uneseni u bazu podataka upotrebom programa Statistica 13 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, Kalifornija, Sjedinjene Američke Države) te je pomoću istoga provedena statistička analiza podataka.

U radu se koriste metode deskriptivne statistike gdje se za normalno distribuirane pokazatelje koristi aritmetička sredina i standardna devijacija, dok se za pokazatelje čije vrijednosti odstupaju od normalne razdiobe koristi medijan i interkvartilni raspon. Normalnost razdiobe se testira Kolmogorov-Smirnovim testom.



Za testiranje razlika u rezultatima dijagnostičkih pretraga s obzirom na dijagnozu koristi se  $\chi^2$  test kojim se testira zavisnost između promatranih nalaza i dijagnoze, dok se u slučaju nezadovoljavanja strukture uzorka koristi Fisherov egzaktni test. Razlika u zastupljenosti odabranih nalaza se testira Z-testom razlike proporcije dva nezavisna uzorka. Razlika u numeričkim nalazima među promatranim dijagnozama se testira Mann-Whitney U testom, dok se razlika u starosnoj dobi testira t-testom. Kao mjerilo statističke značajnosti određena je vrijednost  $P < 0.05$ .

## **4. REZULTATI**

U 2019. godini u Klinici za neurologiju KBC-a Split dijagnosticirano je 45 novih slučajeva demijelinizacijske bolesti i multiple skleroze. U tom periodu je u Dnevnoj bolnici i na odjelu Klinike za neurologiju hospitalizirano 5577 bolesnika, što znači da oni koji zadovoljavaju kriterije uključenja za ovaj rad čine 0.8% od ukupnog broja bolesnika u 2019. godini. Od toga su 32 žene (71.11%) i 13 muškaraca (28.89%) te je stoga omjer oboljelih žena i muškaraca u našem uzorku 2.46:1. Srednja starosna dob (medijan dobi) promatranih bolesnika je 40 godina (IQR 29-48). Riječ je o bolesnicima srednje životne dobi. Najmanja dob pri dijagnozi bila je 18 godina, dok je najveća bila 67 godina. Dijagnoza multiple skleroze ustanovljena je kod 30 pacijenata (66.67%), a demijelinizacijske bolesti nepoznatog uzroka kod 15 pacijenata (33.33%).

Srednja vrijednost trajanja indikativnih simptoma do javljanja na prvi pregled je 22 dana. Najkraće proteklo vrijeme do javljanja je bilo 5 dana, a najduže 10 godina. Kada bismo izuzeli iz našeg uzorka dva pacijenta kojima je trebalo 7 i 10 godina da se jave, najduže vrijeme iznosilo bi 90 dana. Vrstu indikativnih simptoma podijelili smo na motorne, senzorne, vidne, kombinaciju navedena tri i na ostalo (glavobolja, slabost, vrtoglavice, smetnje ravnoteže, nestabilnost pri hodu). Najčešće su prvi simptomi bili kombinacija motornih, vidnih i senzornih (33.33%), a drugi po učestalosti bili su izolirani senzorni simptomi u 26.67% slučajeva. Najrjeđe je prvi simptom bio izolirani motorni, kod samo 3 pacijenta (6.67%). Srednja vrijednost vremena od dokumentiranja simptoma do postavljanja dijagnoze je 2 mjeseca (IQR 1-4). Najkraće vrijeme do postavljanja dijagnoze iznosilo je 15 dana, a najduže 7 godina. Isto tako, kada bismo izuzeli dva pacijenta za koje je trebalo 6 i 7 godina da se postavi dijagnoza, najduže vrijeme iznosilo bi 10 mjeseci. Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Trajanje i vrsta početnih simptoma u bolesnika s demijelinizacijskom bolešću te vrijeme od dokumentiranja simptoma do postavljanja dijagnoze.

	<b>Broj ispitanika N (%)</b>	<b>Medijan (IQR)</b>
<b>Trajanje početnih simptoma (u danima)</b>	45 (100)	22 (10-60)
<b>Vrsta početnih simptoma</b>		
Kombinirani	15 (33.33)	
Senzorni	12 (26.67)	
Ostalo	6 (13.33)	
Vidni	9 (20.00)	
Motorni	3 (6.67)	
<b>Vrijeme od dokumentiranja simptoma do postavljanja dijagnoze (u mjesecima)</b>	45 (100)	2 (1-4)

Naši su ispitanici najčešće imali uredne nalaze uobičajenih laboratorijskih krvnih pretraga (66.67%) u odnosu na patološke nalaze (Tablica 2). U patološkim nalazima najčešće je bila riječ o leukocitozi, tj. neutrofiliji kod 4 bolesnika, a pronašli smo i snižene razine vitamina D u još 4 bolesnika. Kod 4 pacijenta nismo pronašli dokumentaciju za navedene pretrage (8.89%). Imunološke pretrage seruma su u nešto više od polovine bolesnika bile uredne (55.56%), dok kod 3 pacijenta nije bio dostupan podatak o navedenim pretragama (6.67%) (Tablica 2). Pronašli smo pozitivna antinuklearna protutijela kod 11 bolesnika i graničan nalaz kod 2 bolesnika.

**Tablica 2.** Nalazi krvnih pretraga za laboratorijske uobičajene i imunološke pretrage.

<b>Uobičajene laboratorijske pretrage</b>	<b>N (%)</b>	<b>Imunološke pretrage</b>	<b>N (%)</b>
Uredne	30 (66.67)	Uredne	25 (55.56)
Patološke	11 (24.44)	Patološke	17 (37.78)
N/A*	4 (8.89)	N/A*	3 (6.67)

\*nema podataka

Što se tiče rutinskog pregleda likvora ustanovili smo da je srednja vrijednost leukocita u likvoru  $2 \times 10^6$  /L (IQR  $1 \times 10^6 - 3 \times 10^6$ ) za 29 ispitanika kod kojih smo imali nalaz u medicinskoj dokumentaciji. Ta se vrijednost nalazi unutar granica vrijednosti referentnog intervala, a samo tri bolesnika su imala povišene leukocite. Srednja vrijednost ukupnih proteina u likvoru je 369.5 mg/L (IQR 294 - 466) za 38 bolesnika za koje smo imali podatak. Ova vrijednost se nalazi na gornjoj granici referentnog intervala, što znači da polovina bolesnika ipak ima blago povišene proteine u likvoru, a ostali normalne. Virusološke pretrage likvora su češće bile negativne (57.78%) nego pozitivne, dok za 2 pacijenta nemamo podatke o njima. Kod onih pozitivnih (37.78%) riječ je o intratekalnoj sintezi IgG protutijela, iako nema akutne infekcije, i to najčešće za virus rubeole i varicella-zoster virus, a nešto rjeđe za herpes simplex virus tip 1 i 2, virus morbila, Epstein-Barrov virus i citomegalovirus. Kod nalaza oligoklonskih traka najčešći je tip 2 (51,11%) koji označava intratekalnu sintezu IgG-a, zatim slijedi tip 1 (28.89%) koji predstavlja normalan nalaz, zatim tip 3 (15.56%) koji označava intratekalnu sintezu imunoglobulina (mnogo vrpce u likvoru, neke od njih prisutne i u serumu). Najrjeđe su oligoklonske trake tipa 4 (4.44%) koje znače da su identične vrpce prisutne u likvoru i serumu (zrcalna slika) i nema intratekalne sinteze. Nalaz upućuje na sistemsku imunološku reakciju. Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 3.

**Tablica 3.** Pretrage likvora: rutinske pretrage broja leukocita i ukupnih proteina, virusološke pretrage i nalaz oligoklonskih traka.

	<b>N (%)</b>	<b>Medijan (IQR)</b>
<b>Leukociti u likvoru (x10<sup>6</sup> /L)</b>	29 (64.44)	2 (1 - 3)
<b>Ukupni proteini u likvoru (mg/L)</b>	38 (84.44)	369.5 (294 - 466)
<b>Virusološke pretrage</b>		
Negativne	26 (57.78)	
Pozitivne	17 (37.78)	
N/A*	2 (4.44)	
<b>Oligoklonske trake</b>		
Tip 1	13 (28.89)	
Tip 2	23 (51.11)	
Tip 3	7 (15.56)	
Tip 4	2 (4.44)	

\*nema podataka

Kod promatranih bolesnika koji imaju dostupan podatak o vidnim evociranim potencijalima najčešći je nalaz produljene latencije P100 vala (28.89%). Graničan nalaz je učestaliji od urednog nalaza i prisutan je u 20% bolesnika. Jedna trećina bolesnika nema dostupan podatak za ovu pretragu. Svi bolesnici za koje imamo podatke su pri pregledu očne pozadine imali uredan nalaz (Tablica 4). Također su svi imali i uredan nalaz RTG-a pluća, dok za 9 bolesnika nije postojao taj podatak (20%).

**Tablica 4.** Prikaz nalaza vidnih evociranih potencijala (VEP) i pregleda očne pozadine.

<b>VEP</b>	<b>N (%)</b>	<b>Pregled očne pozadine</b>	<b>N (%)</b>
Produljen	13 (28.89)		
Graničan	9 (20.00)	Uredan	37 (82.22)
Uredan	8 (17.78)		
N/A*	15 (33.33)	N/A*	8 (17.78)

\*nema podataka

Nadalje smo promatrali nalaze magnetske rezonancije glave i kralježnice. Broj demijelinizacijskih lezija podijelili smo u tri skupine: do 4, od 5 do 10 i više od 10. Najčešći broj lezija na MR-u mozga je bio preko 10 (37.78%), zatim do 4 (31.11%) i narjeđi od 5 do 10 (28.88%). Samo jedan bolesnik nije imao lezija u mozgu. Većina bolesnika nije imala aktivnih lezija u mozgu (73.33%), a svi ostali su imali do 4 aktivne lezije (26.67%) (Tablica 5).

**Tablica 5.** MR mozga: broj i aktivnost demijelinizacijskih lezija.

<b>Broj lezija mozga</b>	<b>N (%)</b>	<b>Broj aktivnih lezija</b>	<b>N (%)</b>
0	1 (2.22)	0	33 (73.33)
Do 4	14 (31.11)		
Od 5 do 10	13 (28.88)	Do 4	12 (26.67)
Iznad 10	17 (37.78)		

Na MR-u kralježnične moždine bolesnici uglavnom nisu imali lezija (61.90%). Najčešća lokalizacija kod onih koji su ih imali je bio vratni dio kralježnične moždine (26.19%). Nekoliko ih je imalo lezije kombinirano u vratnim i torakalnim segmentima (8.89%), a samo jedan bolesnik isključivo u torakalnom segmentu (2.38 %). Najčešće su imali do 4 lezije (30.95%), a ostali od 5 do 10 lezija (7.14%); ukupno 38.09% . Od svih bolesnika 21.43% je imalo aktivne do 4 lezije kralježnične moždine, što je više od polovine ispitanika s pozitivnim nalazom lezija u moždini (56.26%) (Tablica 6). Za 3 bolesnika nismo imali podatak.

**Tablica 6.** MR kralježnične moždine: lokalizacija, broj i aktivnost demijelinizacijskih lezija.

<b>Lokalizacija lezija u kralježničnoj moždini</b>	<b>N (%)</b>	<b>Broj lezija</b>	<b>N (%)</b>	<b>Broj aktivnih lezija</b>	<b>N (%)</b>
Nema	26 (61.90)	0	26 (61.90)	0	33 (78.57)
C	11 (26.19)	Do 4	13 (30.95)	Do 4	9 (21.43)
C i Th	4 (8.89)	Od 5 do 10	3 (7.14)		
Th	1 (2.38)				

Nakon analize cjelokupnog uzorka bolesnika odlučili smo usporediti skupine bolesnika s demijelinizacijskom bolešću koja nije specificirana (DB) i one s definiranom bolešću, tj. multiplom sklerozom (MS) te uočiti po čemu se razlikuju. Kod obje dijagnoze češće je zahvaćen ženski spol, posebno kod DB skupine. Testiranjem nije utvrđeno postojanje razlike u spolnoj strukturi prema dijagnozi ( $\chi^2 = 0.87$ ;  $P = 0.352$ ). Omjer spolova u skupini MS iznosi 2:1, a u DB skupini 4:1. Srednja vrijednost dobi za MS skupinu iznosi 36 godina (IQR 29-47), a za DB skupinu 44 godine (IQR 37-63). Srednja vrijednost dobi je za 8 godina veća kod bolesnika s DB dijagnozom te je testiranjem utvrđeno postojanje razlike ( $t=2,62$ ;  $P=0,012$ ). Dakle, bolesnicima s multiplom sklerozom se u ranijoj dobi dijagnosticira bolest. Srednja vrijednost trajanja početnih simptoma za MS skupinu iznosi 19 dana (IQR 7-90), a u DB skupini 37 dana (IQR 11-60). Vrijednost je za 18 dana veća u DB skupini, tj. ti bolesnici

duže čekaju do javljanja u bolnicu, ali testiranjem nije utvrđeno postojanje razlike ( $Z=2.20$ ;  $P=0.027$ ). Najčešći početni simptomi u MS skupini su kombinirani, dok su u DB skupini kombinirani i ostalo. Kombinirani simptomi jednako su zastupljeni u obje skupine, dok su ostali simptomi češće zastupljeniji kod promatranih bolesnika u skupini DB ( $P=0.0249$ ). Vrijeme od dokumentiranja simptoma do postavljanja dijagnoze ima jednaku srednju vrijednost za obje skupine, a to je 2 mjeseca. Odlučili smo utvrditi i EDSS broj bodova za obje skupine kako bi usporedili funkcionalni status bolesnika dok još nisu imali postavljenu dijagnozu, iako je EDSS ljestvica specifična samo za multiplu sklerozu. Srednja vrijednost EDSS-a je veća kod bolesnika s dijagnozom MS u odnosu na one s dijagnozom DB te je testiranjem utvrđena statistički značajna razlika ( $Z=2.50$ ;  $P=0.012$ ). U MS skupini središnja vrijednost od 1.5 boda (IQR 1-2) označava nepostojanje neurološkog ispada uz minimalne znakove poremećaja u više funkcionalnih sustava, a u DB skupini vrijednost od 0 bodova (IQR 0-2) označava normalan neurološki status. U uzorku kojeg smo promatrali najveći broj bodova bio je 3 (umjereni ispad u jednom funkcionalnom sustavu ili blagi ispadi u tri do četiri sustava, potpuno pokretna osoba). Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 7.

**Tablica 7.** Usporedba trajanja i vrste početnih simptoma u bolesnika te vremena od dokumentiranja simptoma do postavljanja dijagnoze za MS i DB skupinu.

	MS		DB		<i>P*</i>
	N (%)	Medijan (IQR)	N (%)	Medijan (IQR)	
<b>Trajanje početnih simptoma (u danima)</b>	30	19 (7-90)	15	37 (11-60)	0.156
<b>Vrsta simptoma</b>					
Kombinirani	10 (33.33)		5 (33.33)		
Senzorni	9 (30.00)		3 (20.00)		
Vidni	8 (26.67)		1 (6.67)		
Motorni	2 (6.67)		1 (6.67)		
Ostalo	1 (3.33)		5 (33.33)		
<b>Vrijeme do postavljanja dijagnoze (u mjesecima)</b>	30	2(1-4)	15	2 (1-5)	0.875
<b>EDSS</b>	30	1.5 (1-2)	15	0 (0-2)	0.012

\*Mann-Whitney U test

Nalazi uobičajenih laboratorijskih krvnih pretraga u MS skupini su većinom bili uredni (63.3%), kao i u DB skupini gdje je uredan nalaz još više zastupljen (73.33%). Testiranjem nije utvrđeno postojanje razlike u dobivenim rezultatima nalaza ( $P=0.432$ ). Imunološke pretrage seruma također su najčešće uredne u obje skupine, a uredan nalaz je učestaliji kod promatranih pacijenata u DB skupini. Testiranjem nije utvrđena razlika ( $\chi^2=2.12$ ;  $P=0.347$ ). Usporedba rezultata prikazana je Tablici 8.

**Tablica 8.** Usporedba nalaza krvnih pretraga: laboratorijske uobičajene i imunološke pretrage.

	MS	DB	$P^{\ddagger}$
<b>Uobičajene laboratorijske pretrage</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Uredne	19 (63.33)	11 (73.33)	0.432
Patološke	8 (26.67)	3 (20.00)	
N/A*	3 (10.00)	1 (6.67)	
<b>Imunološke pretrage</b>			
Uredne	15 (50.00)	10 (66.67)	0.347 <sup>‡</sup>
Patološke	12 (40.00)	5 (33.33)	

\* nema podataka

<sup>†</sup> Fisher egzaktni test

<sup>‡</sup>  $\chi^2$  test

U rutinskom pregledu likvora središnja vrijednost broja leukocita u likvoru za MS skupinu iznosi  $2.5 \times 10^6$  /L, a za DB skupinu  $1 \times 10^6$  /L. U MS skupini ta je vrijednost veća te je riječ o statistički značajnoj razlici ( $Z=3.09$ ;  $P=0.002$ ). Ipak, za dosta bolesnika nismo imali taj podatak u medicinskoj dokumentaciji. Ukupni proteini u likvoru imaju središnju vrijednost 390 mg/L (IQR 305 - 488) za MS skupinu i 337 mg/L (IQR 294 - 279) za DB skupinu. Dakle, u MS skupini proteini su blago povišeni u većeg broja bolesnika, ali testiranjem nije utvrđeno postojanje razlike među skupinama ( $Z=1.26$ ;  $P=0.209$ ). Promatrani bolesnici MS skupine u više od polovine slučajeva (53.33%) imaju pozitivne virusološke pretrage likvora, dok su u DB skupini najčešće negativni (93.33%). Testiranjem je utvrđeno postojanje razlike između skupina ( $\chi^2=11.69$ ;  $P=0.003$ ). Kod MS skupine najčešći je tip 2 oligoklonskih traka (76.67%) koji označava intratekalnu sintezu IgG-a, dok je kod DB skupine najčešći tip 1- uredan nalaz (80%). Oligoklonske trake tipa 1 značajno su zastupljenije kod bolesnika s DB dijagnozom ( $P<0.001$ ). Tip 3 je učestaliji kod MS dijagnoze, ali ta razlika u zastupljenosti nije statistički značajna ( $P=0.245$ ). Tip 4 u MS skupini nije uopće zastupljen, dok tip 2 nedostaje u DB skupini. Svi navedeni rezultati prikazani su u Tablici 9.



**Tablica 9.** Usporedba pretraga likvora među skupinama: rutinske pretrage broja leukocita i ukupnih proteina, virusološke pretrage i nalaz oligoklonskih traka.

	MS		DB		<i>P</i> <sup>†</sup>
	N (%)	Medijan (IQR)	N (%)	Medijan (IQR)	
<b>Leukociti u likvoru (x10<sup>6</sup> /L)</b>	16	2.5 (2-4)	13	1 (1-2)	0.002
<b>Ukupni proteini u likvoru (mg/L)</b>	24	390 (305-488)	14	337 (294-379)	0.209
<b>Virusološke pretrage</b>					
Pozitivne	15 (53.33)		1 (6.67)		0.003 <sup>‡</sup>
Negativne	12 (40.00)		14 (93.33)		
N/A*	2 (6.67)				
<b>Oligoklonske trake</b>					
Tip 1	1 (3.33)		12 (80.00)		
Tip 2	23 (76.67)		0 (0.00)		
Tip 3	6 (20.00)		1 (6.67)		
Tip 4	0 (0.00)		2 (13.33)		

\*nema podataka

<sup>†</sup> Mann-Whitney U test

<sup>‡</sup>  $\chi^2$  test

Kod promatranih bolesnika s dijagnozom DB uredan nalaz vidnih evociranih potencijala je prisutan učestalije u odnosu na bolesnike s dijagnozom MS, ali razlika u učestalosti urednog nalaza nije utvrđena ( $P=0.054$ ). U MS skupini nalaz je najčešće produljen (26.67%), a u DB skupini podjednako zauzimaju uredan i patološki nalaz s produljenom latencijom P100 vala (33.33%) (Tablica 10). Kada bismo promatrali samo pacijente za koje imamo podatak onda bi ih 82.35% u MS skupini imalo produljen i graničan nalaz. U obje skupine je kod svih bolesnika nalaz pregleda očne pozadine i RTG-a pluća uredan.

**Tablica 10.** Usporedba vidnih evociranih potencijala (VEP) među skupinama.

VEP	MS	DB	<i>P</i> <sup>†</sup>
	N (%)	N (%)	
Produljen	8 (26.67)	5 (33.33)	0.054
Graničan	6 (20.00)	3 (20.00)	
Uredan	3 (10.00)	5 (33.33)	
N/A*	13 (43.33)	2 (13.33)	

\*nema podataka

<sup>†</sup> Z-test razlike proporcije dva nezavisna uzorka

Najčešći broj demijelinizacijskih lezija na MR-u mozga u MS skupini je više od 10 (40%) te je češći u odnosu na bolesnike u DB skupini ( $P=0.662$ ). Za DB dijagnozu najčešći je broj lezija do 4 (46.67%) te je češći u odnosu na MS dijagnozu ( $P=0.180$ ). Kod obje skupine najčešći je broj aktivnih lezija 0, dok je u DB skupini češći ( $P=0.153$ ). Također svi ostali bolesnici imaju najviše do 4 aktivne lezije. Navedene razlike među skupinama nisu statistički značajne (Tablica 11).

**Tablica 11.** Usporedba nalaza MR-a mozga među skupinama: broj i aktivnost demijelinizacijskih lezija.

	<b>MS</b>	<b>DB</b>
<b>Broj lezija mozga</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
0	0 (0.00)	1 (6.67)
Do 4	8 (26.67)	7 (46.67)
Od 5 do 10	10 (33.34)	3 (20.00)
Iznad 10	12 (40.00)	5 (33.33)
<b>Broj aktivnih lezija</b>		
0	20 (66.67)	13 (86.67)
Do 4	10 (33.33)	2 (13.33)

U obje promatrane skupine bolesnika na MR-u kralježnične moždine najčešće nema demijelinizacijskih lezija, i to češće u DB skupini te je ta razlika statistički značajna ( $P=0.032$ ). Ostali bolesnici najčešće imaju lezije u vratnom segmentu u obje skupine. U MS skupini ih većina ima do 4 lezije (41.38%), a u DB skupini po 1 pacijent do 4 i od 5 do 10 lezija (7.69%). Također, u DB skupini nijedan bolesnik nema lezije u prsnom segmentu. Očekivano smo potom dobili i rezultat da većina bolesnika u obje skupine nema aktivnih lezija jer ih većina nema uopće lezija, u DB skupini češće nego u MS skupini ( $P=0.153$ ). Svi ostali imaju do 4 aktivne lezije (Tablica 12). Ako bismo promatrali samo skupinu MS bolesnika koji imaju pozitivan nalaz lezija u moždini (48.28%), onda bi njih više od pola imalo aktivne lezije (57.14%).

**Tablica 12.** Usporedba nalaza MR-a kralježnične moždine među skupinama: lokalizacija, broj i aktivnost demijelinizacijskih lezija.

	<b>MS</b>	<b>DB</b>	<b>P*</b>
<b>Lokalizacija lezija u kralježničnoj moždini</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Nema	15 (51.72)	11 (84.62)	0.032
C	9 (31.03)	2 (15.38)	
C,Th	4 (13.79)		
Th	1 (3.45)		
<b>Broj lezija</b>			
0	15 (51.72)	11 (84.62)	0.088 <sup>†</sup>
Do 4	12 (41.38)	1 (7.69)	
Od 5 do 10	2 (6.90)	1 (7.69)	
<b>Broj aktivnih lezija</b>			
0	21 (72.41)	12 (92.31)	0.122
Do 4	8 (27.59)	1 (7.69)	

\* Z-test razlike proporcije dva nezavisna uzorka

<sup>†</sup>  $\chi^2$  test

Na kraju smo pregledali komorbiditete kod naših bolesnika za koje smo imali taj podatak u dokumentaciji. Bolesnici s dijagnozom DB imaju češće komorbiditete u odnosu na one s MS dijagnozom te je testiranjem utvrđeno postojanje razlike ( $\chi^2=4.05$ ;  $P=0.044$ ). U MS skupini uglavnom nemaju komorbiditete (76.67%), a u DB skupini ih više od pola bolesnika (53.33%) ima (Tablica 13). Među najčešće spadaju cervikalna i lumbalna diskopatija te cerebrovaskularna bolest. U MS skupini tu su još nodozna struma, hipotireoza, vitiligo, juvenilni artritis, epilepsija.

**Tablica 13.** Usporedba postojanja komorbiditeta za obje skupine.

	<b>MS</b>	<b>DB</b>	<b>P*</b>
<b>Komorbiditeti</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Ima	7 (23.33)	8 (53.33)	0.044
Nema	23 (76.67)	7 (46.67)	

\* $\chi^2$  test

## **5. RASPRAVA**

U 2019. godini dijagnosticirano je 45 novih slučajeva demijelinizacijske bolesti u Klinici za neurologiju KBC-a Split. Sačinjavaju 0.8 % svih pacijenata koji su hospitalizirani u Klinici u tom periodu. Među njima je dijagnosticirano 30 slučajeva multiple skleroze i 15 slučajeva demijelinizacijske bolesti koja nije specificirana. Iako se u ovom istraživanju radi o malom uzorku ispitanika, svakako nam je značajno usporediti ih s drugim nacionalnim i svjetskim studijama. Prilikom pretrage literature teško je bilo pronaći studije koje obrađuju većinu dijagnostičkih postupaka novodijagnosticiranih bolesnika u istom radu pa smo se bazirali na radove u kojima obrađuju epidemiološke podatke i pojedinačne dijagnostičke postupake.

U našem cjelokupnom uzorku omjer žena i muškaraca iznosi 2.46:1 (71.1% žena), a u skupini s multiplom sklerozom (MS) 2:1 (66.67% žena). Također je središnja vrijednost dobi svih bolesnika 40 godina, a u MS skupini 36 godina. Prema nacionalnoj studiji objavljenoj u 2018. godini ukupno je u Hrvatskoj 2015. godine bilo 6160 pacijenata s dijagnozom multiple skleroze, a od toga 72% žena. Većina žena bila je u dobi od 50 do 59 godina, a muškaraca od 40-49 godina (13). Stoga možemo zaključiti da je u našem istraživanju nešto manji postotak žena zahvaćen multiplom sklerozom i da oboljevaju u ranijoj dobi nego li četiri godine ranije u čitavoj Hrvatskoj. Svjetska literatura također daje veći omjer žena i muškaraca. U sustavnom preglednom članku iz 2013. godine koji je baziran na studijama s područja Europe vezano za multiplu sklerozu naveden je omjer 3:1 (11). Također je u presječnoj studiji o multiploj sklerozi iz 2017. godine za 16 zemalja Europe dobivena prosječna dob pri postavljanju dijagnoze od 51.1 godina (45), što je dosta više nego naš medijan dobi. Najslabijiu prosječnu dob imale su Francuska, Švicarska, Portugal, Njemačka, Austrija i Belgija (35.1-37.7 godina). Najmlađe bolesnike pri postavljanju dijagnoze ima Češka, Poljska, Španjolska i Rusija (31.8-32.2 godina), a najstarije Nizozemska, Švedska i Ujedinjeno Kraljevstvo (39.9-40.7 godina).

U našoj skupini s multiplom sklerozom kao početni simptomi dominiraju kombinirani simptomi, a potom ih redom slijede izolirani senzorni, vidni ili motorni simptomi. U Poljskoj su u tridesetogodišnjoj studiji iz 2020. godine uočili dominaciju motornih, a potom vidnih simptoma (46), a u Švicarskoj su u studiji iz 2018. godine povezali prisutnost senzornih simptoma i problema s hodom s kraćim periodom do postavljanja dijagnoze (47). Uočili su i da je pojava netipičnih prvih simptoma povezana s duljim vremenom za dijagnosticiranje, što je očekivano jer je bolest onda teže prepoznati. U našem istraživanju središnja vrijednost čekanja do javljanja na prvi pregled je 22 dana za cijeli uzorak, a kod onih izdvojenih s multiplom sklerozom nešto kraće, 19 dana. Za naš cijeli uzorak i MS skupinu medijan

vremena od dokumentiranja prvih simptoma do postavljanja dijagnoze bio je 2 mjeseca. U nacionalnoj studiji iz 2013. godine promatrali su podatke iz Referentnog centra za demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava u Zagrebu u šestomjesečnom periodu (48). Vodili su se NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence) smjernicama prema kojima preporučeno vrijeme od prve pojave simptoma do prvog pregleda ne bi smjelo biti dulje od 6 tjedana te bi se u narednih 6 tjedana trebala izvršiti sva potrebna obrada i dijagnostika. Dobili su rezultat da se 61.5% bolesnika s multiplom sklerozom u Hrvatskoj javi neurologu unutar 6 tjedana od prvih simptoma, a 64.1% se dijagnosticira unutar sljedećih 6 tjedana. U našoj MS skupini ih se 50% javi kroz 3 tjedna, a 50% ih se dijagnosticira do 2 mjeseca pa zaključujemo da se naši pacijenti u kraćem roku pregledaju, ali im treba više vremena da se izvrši obrada za dijagnozu. Među našim bolesnicima s multiplom sklerozom medijan za EDSS broj bodova je bio 1.5 (IQR 1-2) što znači da ih barem polovina zapravo nema neuroloških ispada, uz minimalne poremećaje više funkcionalnih sustava. U već spomenutoj europskoj studiji iz 2017. godine sve uključene zemlje imaju prosječan EDSS status veći od našega, a najniži imaju Rusija 2.9 (2.1) i Švicarska 3.1 (2.5) (45). Takav rezultat je očekivan jer je naš EDSS status zabilježen na početku bolesti kada pacijenti uglavnom nisu imali još teških ispada.

Laboratorijski nalazi uobičajenih krvnih pretraga i imunoloških pretraga seruma su u više od polovine slučajeva bili uredni, kako u čitavom uzorku, tako i u MS skupini.

Što se tiče analize likvora u našoj MS skupini središnja vrijednost leukocita je  $2 \times 10^6$  /L, a ukupnih proteina 390 mg/L. Leukociti se nalaze unutar granica referentnog intervala i u većine bolesnika nisu povišeni, dok se isto ne može reći za ukupne proteine u likvoru koji su u više od polovice bolesnika povišeni. Virusološke pretrage likvora su pozitivne u nešto više od pola bolesnika (53.33%). U sustavnom pregledu engleske, njemačke i španjolske literature iz 2017. godine promatrali su intratekalni, polispecifični humoralni imunološki odgovor za neurotropne viruse (virus morbila, rubeole i varicella-zoster virus) kod bolesnika s multiplom sklerozom. Prema njihovim rezultatima pozitivna intratekalna sinteza za barem dva od tri navedena virusa pronađena je u 78% ispitanika (49), što je dosta veći rezultat nego naš. Oligoklonske trake također su važan dio u dijagnostici bolesti. Kod bolesnika u MS skupini najčešće su oligoklonske trake tipa 2, tj. pozitivna intratekalna sinteza IgG-a (76.67%), a odmah potom ih slijede trake tipa 3 (20%). Samo jedan bolesnik nije imao oligoklonskih traka u likvoru-tip 1 (3.33%). U meta-analizi iz 2014. godine koja je obuhvatila 71 rad na temu oligoklonskih traka u multiploj sklerozi i CIS-u dobili su rezultat da je 87.7%

pacijenata s multiplom sklerozom imalo pozitivne trake u likvoru, kao i 68.6% pacijenata s CIS-om (50). Naš rezultat je za otprilike 10% viši u skupini s multiplom sklerozom.

Vidni evocirani potencijali dali su uglavnom patološki nalaz u MS skupini: produljenu latencu valova u 26.67% bolesnika i graničan nalaz u 20% bolesnika, s tim da za trećinu svih bolesnika nismo imali taj podatak pa ne možemo sa sigurnošću tvrditi koliko je rezultat istinit. Kada bismo promatrali samo pacijente za koje imamo podatak onda bi ih 82.35% u MS skupini imalo patološki nalaz. Patološki rezultat je očekivan i govori u prilog dijagnozi. U Mađarskoj su u istraživanju iz 2017. godine također promatrali vidne evocirane potencijale kod bolesnika s multiplom sklerozom. U 50% bolesnika koji su imali optički neuritis u sklopu bolesti je pronađen patološki nalaz, kao i u 72.35% bolesnika koji ga nisu imali (51). U Italiji su u 2014. godini također istraživali nalaze VEP-a i OCT-a te došli do patoloških rezultata VEP-a u 56% slučajeva multiple skleroze (86% u skupini s optičkim neuritisom, 40% u skupini bez njega). Također su pokazali da je kod osoba bez optičkog neuritisa VEP nalaz češće abnormalan nego nalaz OCT-a, a kod onih koji su ga preboljeli ove dvije dijagnostičke tehnike imaju sličnu osjetljivost (52).

MR nalazi mozga u MS skupini pokazuju da svi imaju lezije, a najviše je onih bolesnika koji imaju više od 10 demijelinizacijskih lezija (40%), ali kod većine one nisu aktivne (66.67%). Svi ostali imaju do 4 aktivne lezije na mozgu. Prema MR-u kralježnične moždine za MS skupinu vidimo da ih manje od pola ima lezije (48.28%) i to najčešće u vratnim segmentima (31.03%), najmanje u torakalnim segmentima. Broj lezija je najčešće do 4. Aktivne lezije ima 27.59% bolesnika, što znači da više od pola bolesnika s pozitivnim medularnim lezijama (57.14%) ima aktivne lezije. U američkoj studiji iz 2017. promatrali su nalaze hitnih MR pretraga bolesnika s multiplom sklerozom u dvogodišnjem periodu. Njihovi bolesnici imali su pozitivne lezije u mozgu u 31% slučajeva, što je manje u usporedbi s rezultatima našeg istraživanja. Također je samo 24% imalo lezije u kralježničnoj moždini, i to 14% u vratnim segmentima, a 10% u torakalnim segmentima (53). Ti rezultati su isto tako manji od naših, ali riječ je o različitom uzorku od našeg (samo bolesnici koji su se javili na hitni prijem), pa nam je onda teže usporediti rezultate istraživanja.

U našoj MS skupini za čak 76.67% bolesnika nisu zabilježeni komorbiditeti, a u onih u kojih jesu, spominju se cerebrovaskularne bolesti, cervikalna i lumbalna diskopatija, bolesti štitnjače, vitiligo, juvenilni artritis, epilepsija. U sistemnom pregledu iz 2015. godine obuhvaćeno je skoro 250 članaka vezano za komorbiditete u multiploj sklerozi. Kao najčešći navedeni su deperesija, anksioznost, hipertenzija, hiperlipidemija i kronične plućne bolesti.

Najčešće autoimune su bolesti štitnjače i psorijaza (54). Neki od navedenih komorbiditeta poklapaju se i s našima.



## **6. ZAKLJUČCI**

Analizom dobivenih rezultata te usporedbom s relevantnom literaturom i u skladu s postavljenim ciljem istraživanja možemo izvući sljedeće zaključke:

1. U 2019. godini u Klinici za neurologiju novodijagnosticiranih je 45 slučajeva demijelinizacijske bolesti koji čine 0.8% svih bolesnika hospitaliziranih u Klinici u tom periodu. Od toga je 30 slučajeva multiple skleroze i 15 slučajeva nespecificirane demijelinizacijske bolesti.
2. Omjer žena i muškaraca u cijelom uzorku iznosi 2.46:1, a u skupini s multiplom sklerozom 2:1, što je zapravo nešto manji omjer nego li onaj naveden u hrvatskoj i stranoj literaturi. U DB skupini omjer je čak 4:1.
3. Srednja vrijednost dobi pri postavljanju dijagnoze u čitavom uzorku je 40 godina (IQR 29-48), a kod bolesnika s multiplom sklerozom je i manja, 36 godina (IQR 29-47). Bolesnici s nespecificiranom demijelinizacijskom bolešću imaju 8 godina više pri dijagnozi u usporedbi s onima s multiplom sklerozom.
4. Početni simptomi bolesnika u cijelom uzorku traju 22 dana (IQR 10-60); u MS skupini 19 dana (IQR 7-90), a u DB skupini 37 dana (IQR 11-60). Dakle, bolesnici s DB dijagnozom duže čekaju do javljanja na pregled. Početni simptomi su najčešće kombinacija senzornih, motoričkih ili vidnih. Vrijeme od dokumentiranja simptoma do postavljanja dijagnoze ima središnju vrijednost od 2 mjeseca (IQR 1-4), što znači da je polovina bolesnika dijagnosticirana unutar 2 mjeseca.
5. Srednja vrijednost EDSS statusa u MS skupini je 1.5 (IQR 1-2) pa stoga naši pacijenti uglavnom nemaju neuroloških ispada, uz minimalne znakove poremećaja u više funkcionalnih sustava. Za razliku od njih, bolesnici iz DB skupine imaju uglavnom uredan neurološki status.
6. Laboratorijski nalazi uobičajenih krvnih pretraga i imunoloških pretraga seruma su u više od polovine slučajeva bili uredni, u čitavom uzorku i MS skupini.
7. U rutinskom pregledu likvora središnja vrijednost broja leukocita za MS skupinu iznosi  $2.5 \times 10^6 /L$ , a za DB skupinu  $1 \times 10^6 /L$ . Skoro svi bolesnici u našem uzorku imaju uredan broj leukocita u likvoru. Središnja vrijednost za ukupne proteine u likvoru iznosi u MS skupini 390 mg/L (IQR 305-488), a u DB skupini 337 mg/L (294-379). Dakle, bolesnici s multiplom sklerozom češće imaju povišene proteine.
8. Virusološke pretrage likvora su u 53.33% bolesnika MS skupine pozitivne, a u DB skupini su mahom negativne (93.33%).

9. Tip oligoklonskih traka koji dominira u cijelom uzorku, pa tako i u MS skupini (76.67%) je tip 2 koji potvrđuje intratekalnu sintezu IgG-a. U DB skupini najčešći je tip 1 koji označava uredan nalaz (80%).
10. Među svim bolesnicima dominira patološki nalaz vidnih evociranih potencijala, i to više u MS skupini (produljenu latenciju valova ima 26.67% ispitanika i graničan nalaz 20% ispitanika) nego u DB skupini. U obje skupine je kod svih bolesnika nalaz pregleda očne pozadine i RTG-a pluća uredan.
11. Naši bolesnici češće imaju lezije u mozgu nego li u kralježničnoj moždini; kod gotovo svih je nađen pozitivan nalaz MR-a mozga (97.77%). U MS skupini najčešće imaju više od 10 lezija (40%) te u trećini slučajeva imaju aktivne lezije. U DB skupini ih većina ima do 4 lezije (46.67%), a aktivnost je zabilježena u samo 13.33% slučajeva. Dakle, bolesnici iz MS skupine imaju više lezija u mozgu koje su ujedno i češće aktivne.
12. Na MR-u kralježnične moždine čak 61.9% svih bolesnika nije imalo lezije, češće u DB skupini nego u MS skupini. Svi ostali imaju najčešće lezije u cervikalnim segmentima, a najrjeđe u torakalnim. U MS skupini su imali najčešće do 4 lezije (41.38%), a od onih koji su imali zabilježene lezije 57.14% ih je imalo aktivne. U DB skupini ih je samo 15.38% imalo lezije, a od toga polovina aktivne. Zaključujemo da bolesnici u MS skupini učestalije imaju lezije kralježnične moždine te su one češće aktivne.
13. Za samo trećinu svih slučajeva su zabilježeni komorbiditeti. Bolesnici s dijagnozom DB imaju učestalije komorbiditete u odnosu na one s MS dijagnozom. Među najčešće spadaju cervikalna i lumbalna diskopatija te cerebrovaskularna bolest.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava. U Brinar V, i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 303-323.
2. Fabian MT, Krieger SC, Lublin FD. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. U Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J, Pomeroy S. Bradley's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set. 7th ed. London: Elsevier; 2016. str. 1159-1208.
3. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol. 2019 Jan; 26(1):27-40.
4. Leary S, Giovannoni G, Howard R, Miller D, Thompson A. Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases. U Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S. Neurology: A Queen Square Textbook. 2nd ed. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. str. 475-511.
5. Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. J R Soc Med. 2005 Jun; 98(6):289.
6. Pearce JMS. Historical Descriptions of Multiple Sclerosis. Eur Neurol. 2005 Aug; 54:49-53.
7. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, i sur. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014 Sep; 83:1022-4.
8. Kalancik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G, i sur. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. Brain. 2013 Dec; 136 (Pt 12):3609-17.
9. Rensel M, Gray O. Fast Facts: Multiple Sclerosis. 4th ed. Oxford: Health Press Ltd.; 2016.
10. Magyari M, Sorensen P. The changing course of multiple sclerosis: rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. Curr Opin Neurol. 2019 Jun; 32(3):320-6.
11. Kingwell E, Marriott J, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow S, i sur. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. BMC Neurol. 2013 Sep; 13:128.
12. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. Neurology. 2006 Jan; 66(2):172-7.

13. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž, Cerovečki I, Roginić D, Habek M, i sur. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J*. 2018. Apr; 59(2): 65–70.
14. Sepčić J, Antonelli L, Materljan E, Šepić-Grahovac D. Multiple sclerosis cluster in Gorski Kotar, Croatia, Yugoslavia. In Battaglia M, editor. *Multiple sclerosis research*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 1989. str. 165-9.
15. Perković O, Jurjević A, Antončić I, Dunatov S, Bralić M, Ristić S. The town of Cabar, Croatia, familiar pseudocluster for multiple sclerosis--descriptive epidemiological study. *Coll Antropol*. 2010 Apr; 34 Suppl 2:141–4.
16. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001 Apr; 22(2):117–39.
17. Scalfar A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2013 Jul; 81(2):184-92.
18. Canto E, Oksenberg JR. Multiple sclerosis genetics. *Mult Scler*. 2018 Jan; 24(1):75-9.
19. Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE. The genetics of multiple sclerosis: An up-to-date review. *Immunol Rev*. 2012 Jul; 248(1): 87–103.
20. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer C, Patsopoulos N, Moutsianas L, i sur. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 Aug; 476(7359):214-9.
21. Harirchiana MH, Fatehia F, Sarrafa P, Honarvara NM, Bitarafana S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Feb; 20:43-7.
22. Morandi E, Jagessar SA, Hart BA, Gran B. EBV Infection Empowers Human B Cells for Autoimmunity: Role of Autophagy and Relevance to Multiple Sclerosis. *J Immunol*. 2017 Jul; 199 (2) 435-48.
23. Dunn S, Gunde E, Lee H. Sex-Based Differences in Multiple Sclerosis (MS): Part II: Rising Incidence of Multiple Sclerosis in Women and the Vulnerability of Men to Progression of this Disease. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015; 26:57-86.
24. Rubicz R, Yolken R, Drigalenko E, Carless MA, Dyer TD, Bauman L. A genome-wide integrative genomic study localizes genetic factors influencing antibodies against Epstein-Barr virus nuclear antigen. *J. PLoS Genet*. 2013; 9: e 1003147.

25. Pierrot-Deseillignya C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May; 14:35-45.
26. Ramagopalan S, Maugeri N, Handunnetthi I, Lincoln M, Orton S, Dyment D. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1\*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*. 2009 Feb; 5:e1000369.
27. Goodin D. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014; 122:231-66.
28. Poorolajal J, Bahrami M, Karami M, Hooshmand E. Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Public Health (Oxf)*. 2017 Jun; 39(2):312-20.
29. Ghase N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*. 2017 Apr-Jun; 19(1):1–10.
30. Arneth B. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2019 Jun; 16(1):128.
31. Rahmanzadeh R, Brück W, Minagar A, Sahraian M. Multiple sclerosis pathogenesis: missing pieces of an old puzzle. *Rev Neurosci*. 2018 Dec; 30(1):67-83.
32. Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, Antel J, Brück W, Lassmann H. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathologica*. 2017 Jan; 133(1):13-24.
33. Kaskow B, Baecher-Allan C. Effector T Cells in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Apr; 8(4).
34. Adamczyk B, Niedziela N, Adamczyk-Sowa M. Novel Approaches of Oxidative Stress Mechanisms in the Multiple Sclerosis Pathophysiology and Therapy. In Zagon I, McLaughlin P, editors. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. str. 155-72.
35. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments (Review). *Exp Ther Med*. 2017 Jun; 13(6):3163-6.
36. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep; 8(9).
37. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb; 17(2):162-73.

38. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, i sur. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul; 83(3): 278–86.
39. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018 Dec; 31(6):752-9.
40. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016 Oct; 8:195–202.
41. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov; 33(11):1444-52.
42. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, i sur. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar; 9(3):e90509.
43. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med*. 2017 Jun; 65(5):883-91.
44. English C, Aloji J. New FDA-Approved Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. 2015 April; 37(4):691-715.
45. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New Insights Into the Burden and Costs of Multiple Sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017 Jul; 23(8):1123-36.
46. Przybek-Skrzypecka J, Małecka I, Członkowska A, Mirowska-Guzel DM. Demographic and Clinical Profile of Patients With Multiple Sclerosis Diagnosed Over the Last 30 Years According to Different Diagnostic Criteria. *Neurol Neurochir Pol*. 2020 Apr; 54(2):169-75.
47. Kaufmann M, Kuhle J, Puhon MA, Kamm CP, Chan A, Salmen A, i sur. Factors Associated With Time From First-Symptoms to Diagnosis and Treatment Initiation of Multiple Sclerosis in Switzerland. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018 Dec; 4(4):2055217318814562.
48. Adamec I, Barun B, Gabelić T, Zadro I, Habek M. Delay in the Diagnosis of Multiple Sclerosis in Croatia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Dec; 115 Suppl 1:S70-2.
49. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, Petereit HF, Akman-Demir G, Wick M, i sur. The MRZ Reaction as a Highly Specific Marker of Multiple Sclerosis: Re-Evaluation and Structured Review of the Literature. *J Neurol*. 2017 Mar; 264(3):453-66.



50. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal Fluid Oligoclonal Bands in Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes: A Meta-Analysis of Prevalence, Prognosis and Effect of Latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug; 84(8):909-14.
51. Janáky M, Jánossy Á, Horváth G, Benedek G, Braunitzer G. VEP and PERG in Patients With Multiple Sclerosis, With and Without a History of Optic Neuritis. *Doc Ophthalmol*. 2017 Jun; 134(3):185-193.
52. DiMaggio G, Santangelo R, Guerrieri S, Bianco M, Ferrari L, Medaglini S, i sur. Optical Coherence Tomography and Visual Evoked Potentials: Which Is More Sensitive in Multiple Sclerosis? *Mult Scler*. 2014 Sep; 20(10):1342-7.
53. Pakpoor J, Saylor D, Izbudak I, Liu L, Mowry EM, Yousem DM. Emergency Department MRI Scanning of Patients With Multiple Sclerosis: Worthwhile or Wasteful? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Jan; 38(1):12-7.
54. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, i sur. A Systematic Review of the Incidence and Prevalence of Comorbidity in Multiple Sclerosis: Overview. *Mult Scler*. 2015 Mar; 21(3):263-81.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je provjeriti koliko je bilo novodijagnosticiranih slučajeva demijelinizacijske bolesti u Klinici za neurologiju KBC-a Split u 2019. godini, posebno slučajeva multiple skleroze (MS) i nespecificirane demijelinizacijske bolesti (DB), dobiti uvid u epidemiološke i kliničke značajke njihove bolesti te analizirati dobivene rezultate između ove dvije skupine i usporediti ih s rezultatima i zaključcima drugih svjetskih i nacionalnih istraživanja.

**Materijali i metode:** Uzorak potreban za provedbu istraživanja dobiven je retrospektivnim pregledom arhive Klinike za neurologiju KBC-a Split prilikom pretraživanja medicinske dokumentacije svih pacijenata hospitaliziranih na klinici u 2019. godini. Kriteriji uvrštavanja su da su pacijenti hospitalizirani u navedenom razdoblju te im je tada prvi put postavljena dijagnoza demijelinizacijske bolesti ili multiple skleroze. Ulazni parametri za statističku obradu su: dob pri postavljenoj dijagnozi, spol, trajanje simptoma do javljanja na prvi pregled, vrsta simptoma, vrijeme od dokumentiranja simptoma do postavljanja dijagnoze, uobičajene laboratorijske i imunološke pretrage krvi, rutinski pregled likvora (leukociti i ukupni proteini), virusološke pretrage likvora, tip oligoklonskih traka, RTG pluća, pregled očne pozadine, nalaz pretrage vidnih evociranih potencijala, nalaz MR-a (broj lezija i njihova aktivnost), EDSS status za skupinu s multiplom sklerozom i komorbiditeti bolesnika.

**Rezultati:** U 2019. godini u Klinici za neurologiju KBC-a Split novodijagnosticiranih je 45 slučajeva demijelinizacijske bolesti, od čega 30 slučajeva multiple skleroze i 15 slučajeva nespecificirane demijelinizacijske bolesti. U cijelom uzorku omjer žena i muškaraca je 2.46:1, a medijan dobi je 40 godina (IQR 29-48). U MS skupini je medijan dobi manji, 36 godina (IQR 29-47). Bolesnici iz DB skupine imaju 8 godina više pri dijagnozi. Početni simptomi bolesnika u cijelom uzorku traju 22 dana (IQR 10-60); u MS skupini 19 dana (IQR 7-90), a u DB skupini 37 dana (IQR 11-60). Najčešće su kombinacija senzornih, motoričkih ili vidnih ispada. Vrijeme od dokumentiranja simptoma do postavljanja dijagnoze ima središnju vrijednost od 2 mjeseca (IQR 1-4). Medijan EDSS statusa u MS skupini je 1.5 (IQR 1-2). Laboratorijski nalazi uobičajenih i imunoloških krvnih pretraga su u više od polovine slučajeva bili uredni. U rutinskom pregledu likvora središnja vrijednost broja leukocita za MS skupinu iznosi  $2.5 \times 10^6$  /L, a za DB skupinu  $1 \times 10^6$  /L. Središnja vrijednost za ukupne proteine u likvoru iznosi u MS skupini 390 mg/L (IQR 305-488), a u DB skupini 337 mg/L (IQR 294-379). Dakle, bolesnici s multiplom sklerozom češće imaju povišene proteine. Virusološke pretrage likvora su u 53.33% bolesnika MS skupine pozitivne, a u DB skupini su mahom negativne (93.33%). Tip oligoklonskih traka koji dominira u cijelom uzorku i u MS skupini (76.67%) je tip 2. Za DB skupinu najčešći je tip 1 (80%). Među svim bolesnicima

dominira patološki nalaz vidnih evociranih potencijala, i to više u MS skupini. U obje skupine je kod svih bolesnika nalaz pregleda očne pozadine i RTG-a pluća uredan. Kod gotovo svih je nađen pozitivan nalaz MR-a mozga (97.77%). U MS skupini najčešće imaju više od 10 lezija (40%) te u trećini slučajeva imaju aktivne lezije. U DB skupini ih većina ima do 4 lezije (46.67%), a aktivnost je zabilježena u samo 13.33% slučajeva. Na MR-u kralježnične moždine čak 61.9% svih bolesnika nije imalo lezije. Svi ostali imaju najčešće lezije u cervikalnim segmentima, a najrjeđe u torakalnim. U MS skupini su imali najčešće do 4 lezije (41.38%), a od toga 57.14% aktivne. U DB skupini ih je samo 15.38% imalo lezije, od toga polovina aktivne. Bolesnici s dijagnozom DB imaju učestalije komorbiditete u odnosu na one s MS dijagnozom (najčešće su cervikalna i lumbalna diskopatija te cerebrovaskularna bolest).

**Zaključci:** Većina bolesnika s novodijagnosticiranom demijelinizacijskom bolesti u KBC-u Split tijekom 2019. godine imala je multiplu sklerozu. Bolest je češća u žena, mlađe do srednje životne dobi koje se ranije javljaju na prvi pregled. Među nalazima pretraga likvora povećana je vrijednost ukupnih proteina, prevladavaju oligoklonske trake tip 2, kao i pozitivan nalaz virusoloških pretraga. Vidni evocirani potencijali uglavnom su patološki te bolesnici imaju više lezija na mozgu nego u kralježničnoj moždini. Kod bolesnika s nespecificiranom demijelinizacijskom bolešću žene su još brojnije, s češćim komorbiditetima, a intratekalna sinteza i virusološke pretrage likvora su uglavnom negativne. U manjem broju slučajeva imaju lezije na mozgu, a u kralježničnoj moždini vrlo rijetko.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Demyelinating Disease of the Central Nervous System in the Clinical Hospital Center Split in 2019.

**Objectives:** The aim of this study is to verify how many cases of newly diagnosed demyelinating disease was there in the Clinic of Neurology in KBC Split in 2019., especially cases of multiple sclerosis (MS) and unspecified demyelinating disease (DB), to get the insight into the epidemiological and clinical features of their disease, to analyze the obtained results between these two groups and to compare them with results and conclusions of other world and national researches.

**Patients and Methods:** The sample needed for the implementation of our research was obtained by retrospectively reviewing the archives of the Clinic of Neurology in KBC Split during a search of medical records of all patients hospitalized at the clinic in 2019. The criteria of inclusion were that the patients were hospitalized during this year and that they were then diagnosed with demyelinating disease or multiple sclerosis for the first time. Input parameters for statistical analysis were: age at diagnosis, gender, duration of symptoms until first examination, type of symptoms, time from documenting symptoms to diagnosis, routine laboratory and immunological blood tests, routine examination of cerebrospinal fluid (leukocytes and total proteins count), virological testing of cerebrospinal fluid, oligoclonal bands type, lung X-ray findings, ocular fundus examination, visual evoked potentials results, MR findings (number of lesions and their activity), EDSS status for the multiple sclerosis group and patient comorbidities.

**Results:** In 2019, 45 cases of demyelinating disease were newly diagnosed at the Clinic of Neurology in KBC Split, of which 30 cases of multiple sclerosis and 15 cases of unspecified demyelinating disease. In the whole sample, the ratio of women to men is 2.46: 1, and the median age is 40 years (IQR 29-48). In the MS group, the median age was lower, 36 years (IQR 29-47). Patients from the DB group are 8 years older at diagnosis. The initial symptoms of the patients in the whole sample last for 22 days (IQR 10-60); in the MS group 19 days (IQR 7-90) and in the DB group 37 days (IQR 11-60). They are most often a combination of sensory, motor and visual symptoms. The time from documenting symptoms to diagnosis has a median of 2 months (IQR 1-4). The median EDSS status in the MS group was 1.5 (IQR 1-2). Laboratory findings of routine and immunological blood tests were normal in more than half of the cases. In routine cerebrospinal fluid examination, the median leukocyte count for the MS group is  $2.5 \times 10^6 /L$  and for the DB group  $1 \times 10^6 /L$ . The median value for total cerebrospinal fluid proteins is 390 mg/L in the MS group (IQR 305-488) and 337 mg/ L (IQR

294-379) in the DB group. Thus, patients with multiple sclerosis are more likely to have elevated proteins. Virological tests of cerebrospinal fluid were positive in 53.33% of patients in the MS group and mostly negative in the DB group (93.33%). The type of oligoclonal bands that dominates the whole sample and in the MS group (76.67%) is type 2. For the DB group, type 1 (80%) is the most common. Among all patients, the pathological finding of visual evoked potentials dominates, especially in the MS group. In both groups, ocular fundus examination and X-ray of the lungs were normal in all patients. A positive MRI of the brain was found in almost all of them (97.77%). In the MS group, they usually have more than 10 lesions (40%) and in a third of cases they have active lesions. In the DB group, most of them have up to 4 lesions (46.67%) but activity was recorded in only 13.33% of cases. On spinal MRI even 61.9% of all patients had no lesions. The rest of them have the most common lesions in the cervical segments, and the least common in the thoracic segments. In the MS group, they most often had up to 4 lesions (41.38%), of which 57.14% were active. In the DB group, only 15.38% had lesions, half of which were active. Patients diagnosed with DB have more frequent comorbidities compared to those diagnosed with MS (most commonly cervical and lumbar discopathy and cerebrovascular disease).

**Conclusions:** The majority of patients with newly diagnosed demyelinating disease at the KBC Split in 2019 had multiple sclerosis. The disease is more common in women, younger to middle-aged, who go earlier for the first examination. In findings of cerebrospinal fluid tests, the value of total proteins is increased, type 2 oligoclonal bands predominate, as well as a positive finding of virological tests. Visual evoked potentials are mostly pathological and patients have more lesions in the brain than in the spinal cord. In patients with unspecified demyelinating disease, there are even more women, with more frequent comorbidities, but intrathecal synthesis and virological tests of cerebrospinal fluid are mostly negative. In a minority of cases they have lesions on the brain, and in the spinal cord very rarely.

## **10. ŽIVOTOPIS**



**Ime i prezime:** Dora Dujmović

**Datum i mjesto rođenja:** 11.08.1995., Split, Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Poljana kneza Trpimira 6, Split

**E-mail:** [ddujmovic.hr@gmail.com](mailto:ddujmovic.hr@gmail.com)

**Obrazovanje:**

2002.-2010. Osnovna škola „Lučac“ Split

2010.-2014. Prirodoslovno-matematička gimnazija Split

2014.-2020. Medicinski fakultet Split, Sveučilište u Splitu, integrirani studij Medicine

**Strani jezici:**

-engleski jezik

-francuski jezik