

Kognitivni status oboljelih od multiple skleroze prije uvođenja terapije okrelizumabom

Jelaš, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:171:917683>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-21**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katarina Jelaš

**KOGNITIVNI STATUS OBOLJELIH OD MULTIPLE SKLEROZE PRIJE
UVOĐENJA TERAPIJE OKRELIZUMABOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. dr. sc. Ivica Bilić

Split, srpanj 2021.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katarina Jelaš

**KOGNITIVNI STATUS OBOLJELIH OD MULTIPLE SKLEROZE PRIJE
UVOĐENJA TERAPIJE OKRELIZUMABOM**

Diplomski rad

**Akadska godina:
2020./2021.**

**Mentor:
doc. dr. sc. Ivica Bilić**

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Multipla skleroza.....	2
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Etiologija	3
1.4. Patogeneza	5
1.5. Klinička slika	7
1.5.1. Klinički oblici.....	7
1.5.2. Simptomatologija.....	9
1.6. Dijagnoza.....	10
1.7. Liječenje	12
1.8. Neuropsihologijska obrada	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	17
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	2
3.1. Opis istraživanja.....	20
3.2. Ispitanici	20
3.3. Kriterij uključenja u istraživanje.....	20
3.4. Kriterij isključenja iz istraživanja	20
3.5. Mjesto studije.....	20
3.6. Provedeni postupci.....	20
3.7. Statistička obrada podataka	21
4. REZULTATI.....	22
5. RASPRAVA	27
6. ZAKLJUČCI.....	30
7. LITERATURA.....	32
8. SAŽETAK	39

9.SUMMARY	41
10. ŽIVOTOPIS	43

Hvala mojim sestrama i cijeloj obitelji na podršci i motivaciji koje mi uvijek pružaju.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima. Vi ste zaslužni za sve moje životne uspjehe.

Hvala mojim prijateljima na svakoj riječi ohrabrenja i na svakoj pohvali i pomoći. Učinili ste da ovih dugih šest godina budu nikad kraće i nezaboravne.

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Ivici Biliću, dr. med. i Ani Kostović, mag. psych. na susretljivosti i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

POPIS KRATICA

MS-multipla skleroza

EBV-Ebstein-Barr virus

IgG-imunoglobulin G

IgM-imunoglobulin M

CIS-klinički izolirani sindrom

MR-magnetska rezonanca

RRMS-relapsno-remitirajuća multipla skleroza

SPMS-sekundarno progresivna multipla skleroza

PPMS-primarno progresivna multipla skleroza

EDSS-proširena skala statusa onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*)

PD-protonski denzitet (engl. *proton density*)

FLAIR-potiskivanje signala tekućine u inverzijskoj sekvenci (engl. *fluid attenuated inversion recovery*)

IFN-interferon

AVLT-test auditivno-verbalnog učenja (engl. *Auditory Verbal Learning Test*)

TMT A-engl. *Trail Making Test A*

TMT B-engl. *Trail Making Test B*

SDMT-engl. *Symbol Digit Modality Test*

MFPT-engl. *The Modified Five-Point Test*

1. UVOD

1.1. MULTIPLA SKLEROZA

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava. Smatra se da nastaje međudjelovanjem genskih i okolišnih čimbenika. Bolest se može javiti već u dječjoj dobi, ali se tipično javlja između 20. i 40. godine života i ima veću prevalenciju u žena. Osnovno obilježje multiple skleroze čine brojna demijelinizacijska oštećenja središnjeg živčanog sustava, tzv. plakovi po kojima je zbog gliozne sklerozacije oštećenja bolest dobila svoj naziv. Lezije su u početku pretežno lokalizirane u bijeloj tvari središnjeg živčanog sustava, iako već i u samom početku, a osobito u kasnijoj fazi bolesti nastaju oštećenja sive tvari. Diseminacija neuroloških ispada u prostoru i vremenu čini temelj za postavljanje dijagnoze ove bolesti. Kliničke manifestacije i tijek bolesti su heterogeni. U većine bolesnika početnu fazu bolesti karakteriziraju reverzibilne epizode neuroloških deficita (relapsi) koji obično traju danima ili tjednima. Relapsno remitirajući karakter glavno je kliničko obilježje multiple skleroze. S vremenom nastupa neurodegenerativna faza u kojoj dolazi do razvoja trajnih neuroloških deficita i progresije invaliditeta. Takvo se stanje naziva sekundarno progresivna multipla skleroza. Samo manji broj bolesnika ima progresivni tijek bolesti od početka i taj se oblik naziva primarno progresivna multipla skleroza. Premda je posljednjih godina postignut značajan napredak u liječenju, multipla skleroza je i dalje jedan od vodećih uzroka invalidnosti u osoba mlađe životne dobi u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi (1).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Procjenjuje se da oko 2.3 milijuna ljudi u svijetu boluje od multiple skleroze te je primjetan opći trend porasta incidencije i prevalencije (2). Porast prevalencije može se objasniti ranijim dijagnosticiranjem zahvaljujući primjeni magnetske rezonance i novim dijagnostičkim kriterijima, ali i produljenjem preživljenja zbog medicinskog napretka i razvoja terapije. Stopa incidencije također je u stalnom porastu naročito zbog porasta incidencije u ženskog spola. Globalni medijan prevalencije je 35/100 000 uz značajne razlike između pojedinih zemalja. Prevalencija i incidencija su najviše u Sjevernoj Americi i Europi, a najniže u Subsaharskoj Africi i Istočnoj Aziji. Prema procjenama, u Europi je medijan prevalencije 100/100 000, a medijan incidencije 5.5/100 000 (3,4). Dostupni podatci za Republiku Hrvatsku za 2015. godinu bilježe prevalenciju 145/100 000 (5).

Vrhunac pojavnosti relapsno-remitirajućeg oblika multiple skleroze je između 20. i 35. godine života, dok se primarno progresivni oblik obično javlja u četrdesetim godinama života.

U oko deset posto bolesnika multipla skleroza može se javiti već u djetinjstvu ili adolescenciji (1). Bolest češće pogađa žene, nego muškarce. Omjer oboljelih žena u odnosu na muškarce kreće se između 1,5:1 i 2,5:1 i prema novijim studijama ima tendenciju porasta (6). U usporedbi sa općom populacijom očekivano trajanje života u oboljelih od multiple skleroze malo je ispod prosjeka. Trenutne procjene sugeriraju da im je životni vijek smanjen za 6-10 godina. Također imaju i povećanu stopu smrtnosti. Multipla skleroza zabilježena je kao uzrok smrti u oko pedeset posto ljudi koji su bolovali od iste. Ostali uzroci smrti kao što su infekcije, tumori, respiratorna insuficijencija i kardiovaskularne bolesti postaju sve učestaliji u ovih bolesnika (7).

1.3. ETIOLOGIJA

Multipla skleroza nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika koji oštećuju imunološku toleranciju i uzrokuju demijelinizacijska oštećenja središnjeg živčanog sustava aktiviranjem autoreaktivnih upalnih stanica. Do danas nije utvrđen nijedan autoantigen, autoprotutijelo ili infektivni uzročnik koji bi nedvojbeno mogao biti povezan sa razvojem bolesti. Međutim, s obzirom da su mnogi geni koji se povezuju sa nastankom multiple skleroze, povezani i sa nastankom drugih autoimunih poremećaja te imunosupresivna terapija modificira tijek bolesti, većina istraživača smatra da je multipla skleroza autoimuna organ-specifična bolest (8).

Desetljećima je poznato da genetski čimbenici doprinose razvoju multiple skleroze. Mnoge studije podupiru veću učestalost bolesti u bliskih srodnika i u nekim etničkim skupinama što govori u prilog genetskoj podlozi (9). Studije na blizancima pokazale su da monozigotni blizanci imaju veću stopu podudarnosti (20-30%) u usporedbi sa dizigotnim blizancima (2-5%). Multipla skleroza u obiteljskoj anamnezi zabilježena je u 15-20% oboljelih osoba, a to je mnogo više od prevalencije u općoj populaciji. Procjenjuje se da bliski srodnici od osoba koje boluju od multiple skleroze imaju 10-30 puta veći rizik od razvoja bolesti u usporedbi sa općom populacijom (10). Geni unutar HLA kompleksa koji se nalaze na kromosomu 6p21 najjači su genetski čimbenici rizika za razvoj bolesti. Varijanta klase II HLA-DRB1*15:01 povezana je s povećanim rizikom od razvoja bolesti, dok varijanta klase I HLA-A*02 ima zaštitni učinak (11). Postoji još oko 200 autosomnih varijanti gena izvan regije glavnog kompleksa tkivne histokompatibilnosti koje se povezuju sa multiplom sklerozom. Osim toga, otkrivena je i jedna varijanta na X kromosomu i 32 neovisne varijante u proširenoj regiji glavnog kompleksa tkivne histokompatibilnosti. Gotovo se sve nalaze u

nekodirajućim regijama genoma i smatra se da utječu na regulatorne mehanizme i gensku aktivnost. Ove varijante objašnjavaju oko 20-30% genetskog rizika za razvoj bolesti sugerirajući da je ostatak vjerojatno povezan sa epigenetskim čimbenicima i interakcijama između gena ili gena i okoliša (12).

Osim genetskih čimbenika, poznato je da i okolišni čimbenici imaju ulogu u obolijevanju od multiple skleroze. Najznačajniji su infekcija Epstein-Barr virusom (EBV), smanjena izloženost sunčevoj svjetlosti, nedostatak vitamina D, pušenje i pretilost (11).

Gotovo sve odrasle osobe koji boluju od multiple skleroze imaju serološki dokaz o preboljenoj Epstein-Barr infekciji. Rizik od multiple skleroze u osoba sa pozitivnom anamnezom infektivne mononukleoze dvostruko je veći nego u općoj populaciji. Mnoge studije podupiru hipotezu da simptomatska EBV infekcija u adolescenciji ili odrasloj dobi više povećava rizik od multiple skleroze nego infekcija u ranom djetinjstvu. Unatoč snažnim epidemiološkim dokazima o važnosti EBV infekcije u razvitku multiple skleroze, mehanizam kojim EBV povećava rizik od oboljenja nije u potpunosti razjašnjen. Predloženo je nekoliko mehanizama uključujući izravnu infekciju središnjeg živčanog sustava virusom, molekularnu mimikriju i unakrsnu reakciju između virusa i humanih antigena (13).

Postoje brojni epidemiološki podaci o vezi između povećanja pojavnosti multiple skleroze i povećanja geografske širine. Oni su potaknuli istraživanja o utjecaju izlaganja sunčevoj svjetlosti i vitamina D na rizik od pojave bolesti. Ističe se da visoke razine ultraljubičastog zračenja i vitamina D negativno koreliraju sa razvojem multiple skleroze. Pretvorba vitamina D u njegov aktivni metabolit ovisna je o ultraljubičastom zračenju, stoga je teško procijeniti kakvi su njihovi pojedinačni učinci na razvoj bolesti. Rezultati eksperimentalnih studija na životinjskim modelima pokazuju da ultraljubičasto zračenje ima protektivan učinak neovisno o vitaminu D. Takav učinak može biti posredovan utjecajem na regulatorne limfocite T i antigen-prezentirajuće dendritičke stanice (11). Niske razine vitamina D povezuju se sa povećanom aktivnošću i progresijom bolesti kao i sa povećanjem aksonalnih oštećenja (14).

Pušenje je još jedan od čimbenika rizika za razvoj multiple skleroze. Povezanost pušenja i multiple skleroze ovisna je o dozi pa se tako rizik proporcionalno povećava s brojem popušenih cigareta te s godinama pušenja (15). Pušenje je također povezano s bržom progresijom bolesti i većim rizikom konverzije relapsno-remitentnog oblika bolesti u sekundarno progresivni. Izravan učinak nekih komponenti dima koje potiču iritaciju pluća i neizravan sistemski učinak posredovan peribronhalnim limfatičnim tkivom objašnjavaju

povezanost pušenja i multiple skleroze. Smatra se da iritacija pluća može potaknuti upalni odgovor (16).

Pretilost u ranom djetinjstvu i adolescenciji također nosi rizik od obolijevanja od multiple skleroze. Ona se povezuje i sa nastupom bolesti u pedijatrijskoj dobi (17). Pretilost je karakterizirana upalnom reakcijom u kojoj masno tkivo producira proupalne medijatore. Potaknut je Th1 imunološki odgovor i smanjena je funkcija regulacijskih T stanica. Također je povećana razina leptina, medijatora povezanog sa proupalnim procesima (18). Pretilost dovodi i do smanjenja biorasploživosti vitamina D. Bilo koji od ovih potencijalnih mehanizama mogu uzrokovati aktivaciju autoreaktivnih imunoloških stanica, a to može biti pokretač pojačane upalne aktivnosti središnjeg živčanog sustava (11). Značaj pretilosti također je podržan promatranom interakcijom između EBV infekcije i indeksa tjelesne mase. EBV infekcija ili pretilost pojedinačno dvostruko povećavaju rizik od multiple skleroze, ali kombinacija oba čimbenika povećava rizik 14 puta. Opisane interakcije pružaju još snažnije dokaze o uzročnoj ulozi ovih okolišnih čimbenika (19).

1.4. PATOGENEZA

Dugo se vremena smatralo da oštećenja središnjeg živčanog sustava u multiploj sklerozi nastaju autoimunim mehanizmima posredovanim limfocitima T. To su pokazali rezultati istraživanja na eksperimentalnom modelu autoimunog encefalitisa kojeg karakteriziraju žarišne lezije u bijeloj tvari. Međutim, studije posljednjih desetljeća pokazuju da je patogeneza multiple skleroze složenija od tradicionalnog gledišta (20). Smatra se da uključuje nekoliko tipova imunoloških stanica kao što su limfociti T, limfociti B i mijeloidne stanice na periferiji. Stanice središnjeg živčanog sustava poput mikroglije i astrocita također imaju ulogu u nastanku multiple skleroze. Zajedno s perifernim imunološkim stanicama, stanice središnjeg živčanog sustava izlučuju niz neurotoksičnih upalnih medijatora. To može biti poticaj za ulazak upalnih stanica u središnji živčani sustav, ali one mogu i izravno doprinijeti nastanku demijelinizacijskih oštećenja (21).

Ključni događaj u patogenezi multiple skleroze je aktivacija autoreaktivnih limfocita T. Nakon stimulacije antigenom CD4+ limfociti dijele se na Th1, Th2 i Th17 stanice koje proizvode citokine. Aktivirani autoreaktivni limfociti T prolaze kroz krvno-moždanu barijeru uz pomoć adhezijskih molekula koje izražavaju na svojoj površini. U isto vrijeme proizvode i enzim matriks-metaloproteinazu koja im omogućuje otvaranje krvno-moždane barijere. Takvi se limfociti mogu reaktivirati i pokrenuti upalnu reakciju u središnjem živčanom sustavu. U

tome im pomaže mikroglija prezentiranjem mijelinskih proteina kao autoantigena. Vjeruje se da peptidni fragmetni mikroorganizama poput Epstein-barr virusa i humanog herpes virusa 6 aktiviraju na mijelin autoreaktivne limfocite T molekularnom mimikrijom ili narušavanjem funkcionalne anergije u upalnom okruženju (22). Autoreaktivni limfociti u središnjem živčanom sustavu pokreću kaskadu događaja koja rezultira demijelinizacijskim oštećenjima bijele i sive tvari, neuroaksonalnom degeneracijom, oligodendrogliopatijom i astrogliozom (8).

Uz limfocite T i limfociti B imaju važnu ulogu u patogenezi multiple skleroze. Otkriće oligoklonalnih traka koje nastaju kao rezultat povećane proizvodnje imunoglobulina G (IgG) i imunoglobulina M (IgM) u likvoru oboljelih od multiple skleroze pokazalo je da su limfociti B i protutijela uključeni u patogenezu bolesti. IgG oligoklonalne trake mogu se naći u otprilike 90 posto bolesnika, a IgM oligoklonalne trake prisutne su u 30-40 posto oboljelih. One su povezane sa aktivnošću bolesti i terapijskim odgovorom na B-stanično imunomodulacijsko liječenje. Jedna od uloga limfocita B je da su antigen-prezentirajuće stanice. Oni mogu vezati solubilne proteine na svoje specifične receptore, obraditi ih i predstaviti limfocitima T peptidne antigene vezane za molekule glavnog kompleksa tkivne histokompatibilnosti klase II. Plazmablasti i plazma stanice mogu stvarati autoprotutijela na različite komponente mijelina, aksona i neurona. Neki od autoantigena su: mijelinski oligodendrocitni glikoprotein, mijelinski osnovni protein, neurofascin, kontaktin-2, KIR4 i SPAG16. Također, limfociti B su regulatorne stanice koje luče citokine. Na taj način utječu na aktivnost regulatornih T stanica modulirajući T stanični odgovor. Još jedna uloga limfocita B je ektopična neolimfogeneza. To je stvaranje ektopičnih limfoidnih struktura sličnim folikulima koji su pronađeni u moždanim ovojnica bolesnika sa multiplom sklerozom. Vjeruje se da ovi intrameningealni folikuli mogu biti izvor latentne Epstein-Barr infekcije. Njena potencijalna uloga u razvoju multiple skleroze nije dovoljno istražena. Mogući mehanizmi protutijelima posredovane patogeneze uključuju aktivaciju komplementa i staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima (23, 24).

Upalna zbivanja u relapsu multiple skleroze u prosjeku traju od nekoliko dana do dva tjedna. Rezidualne stanice i prekursori oligodendrocita koji su još uvijek prisutni u središnjem živčanom sustavu aktiviraju se nakon toga i vrše remijelinizaciju. Debljina novonastalog mijelinskog omotača nikad se ne može potpuno obnoviti, stoga remijelizirana vlakna sporije provode živčane impulse u usporedbi sa neoštećenim vlaknima. Usto, obnovljena mijelinska vlakna razlikuju se u sastavu jer sadrže određene izoforme osnovnog mijelinskog proteina koje se smatraju funkcionalno nedostatnima i osjetljivima na upalu (25). Iako je

demijelinizacija glavna značajka bolesti, gubitak aksona je važan patološki nalaz koji korelira sa progresijom bolesti i trajnim neurološkim invaliditetom. Rezultati istraživanja pokazali su da oštećenja aksona nastaju vrlo rano u multiploj sklerozi. Neki od mehanizama neuro-aksonalne degeneracije su oštećenja uzrokovana protutijelima, hipoksija, mitohondrijska disfunkcija, ekstracelularna akumulacija željeza, poremećena homeostaza glutamata te prisutnost citokina, proteaza i slobodnih radikala kisika koji se oslobodaju kao dio upalnog odgovora (26).

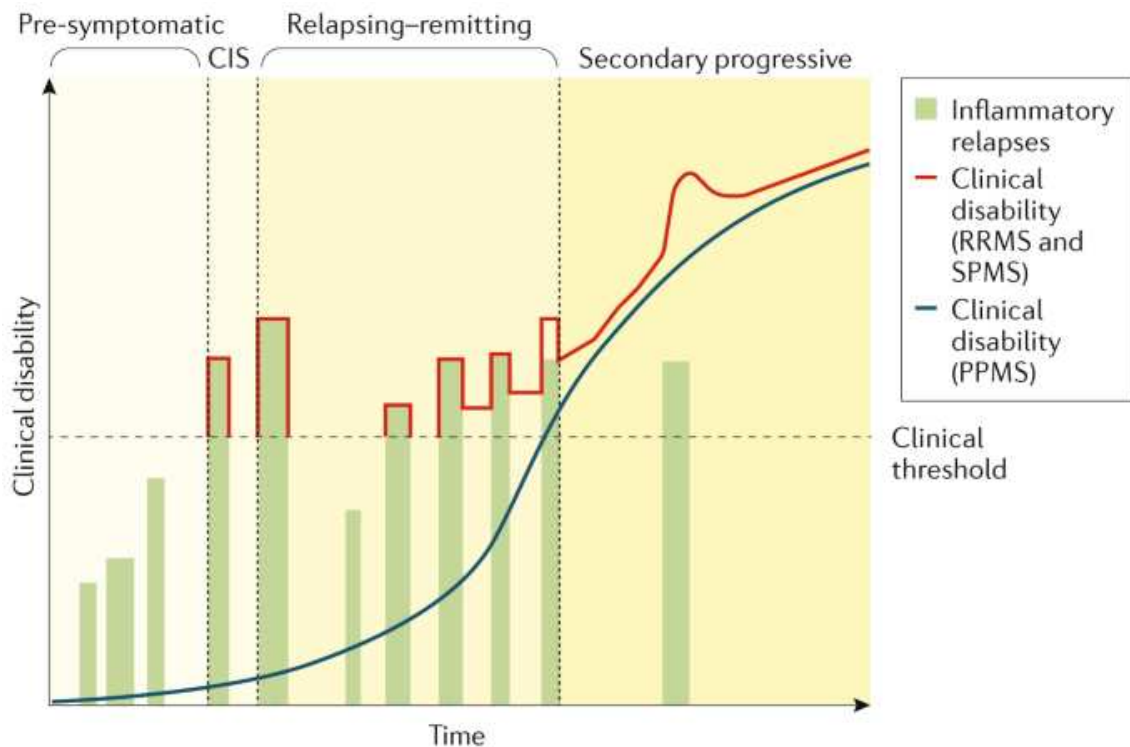
1.5. KLINIČKA SLIKA

1.5.1. Klinički oblici

Prvi klinički događaj koji je indikativan za multiplu sklerozu nazvan je klinički izolirani sindrom (CIS). Obično je obilježen monofokalnim simptomima i najčešće se manifestira u obliku optičkog neuritisa, inkompletnog mijelitisa ili sindroma moždanog debla. Većina bolesnika sa klinički izoliranim sindromom razvije klinički definiranu multiplu sklerozu unutar pet godina (27). Nalaz magnetske rezonance (MR) najbolji je prediktor konverzije u multiplu sklerozu. Studije su pokazale da je dugoročni rizik od razvoja multiple skleroze 60-80% u bolesnika sa CIS-om koji imaju T2 abnormalnosti bijele tvari na magnetskoj rezonanci mozga. U bolesnika koji imaju uredan nalaz rizik iznosi 20 posto. Lezije u kralježničkoj moždini i nalaz oligoklonalnih traka također su povezani sa povećanim rizikom od razvoja multiple skleroze u bolesnika koji imaju CIS (28).

Relapsno-remitetni oblik multiple skleroze (RRMS) najčešći je tip bolesti. 85 posto bolesnika prezentira se sa relapsima nakon kojih slijedi period mirovanja, remisija. Relaps se definira kao novi ili rekurentni neurološki simptomi koji nisu povezani sa povećanom tjelesnom temperaturom ili infekcijom, traju najmanje 24 sata i popraćeni su novim neurološkim znakovima koji su potvrđeni neurološkim pregledom (29). Simptomi kliničkog napadaja imaju akutni ili subakutni početak te se pogoršavaju danima ili tjednima. Najčešće dosežu vrhunac unutar 2-3 tjedna i smiruju se do varijabilnog stupnja, u rasponu od minimalne rezolucije do potpunog oporavka, obično oko 2-4 tjedna nakon postizanja maksimalnog deficita (30). Najčešći okidači relapsa u kliničkoj praksi su infekcije, stres i trudnoća. Relapsi su usko povezani sa progresijom bolesti u prvih pet godina, posebno u bolesnika u kojih se akumulira rezidualni invaliditet. Remisija se odnosi na fazu oporavka sa određenom razinom oporavka mijelina i aksonalnog integriteta. Oporavak nakon relapsa često je potpun u ranoj fazi multiple skleroze. Međutim, većina relapsa iza sebe ostavlja oštećenja.

Kako se gubi neuralna rezerva, oporavak postaje nepotpun i nakupljaju se neurološki defeciti što na kraju dovodi do trajnog invaliditeta (Slika 1) (30).



Slika 1. Klinički tijek multiple skleroze (1)

20-45 posto bolesnika mogu razviti sekundarno progresivni oblik multiple skleroze (SPMS) najčešće nakon petnaest godina od početka bolesti sa postupnom evolucijom od diskretnih relapsa do polako progresivne bolesti. Dijagnoza sekundarno progresivnog oblika obično se postavlja retrospektivno jer je jako teško odrediti kada je započeo prijelaz u drugi tip bolesti.

Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS) najrjeđi je tip bolesti i viđa se u 10-15 posto bolesnika koji imaju postupni početak progresivnih simptoma tijekom vremena bez definiranih relapsa. Najčešće se prezentira kao spastična parapareza, ali se može očitovati i senzornom ataksijom, cerebelarnom ataksijom te kognitivnim i vidnim oštećenjima. Za razliku od ostalih tipova multiple skleroze, karakterizirana je početkom u četrdesetim godinama života i većom učestalošću u muškaraca (31,32).

Proširena uporaba magnetske rezonance omogućila je slučajno otkrivanje lezija koje su sugestivne za multiplu sklerozu u bolesnika koji nemaju kliničke simptome. Tako je nastao novi entitet-radiološki izolirani sindrom. Trećina osoba sa radiološki izoliranim sindromom razvit će kliničke simptome multiple skleroze unutar pet godina praćenja. Predisponirajući čimbenici za razvoj bolesti su mlađa životna dob, muški spol i lezije koje imbibiraju gadolinij

u korteksu i kralježničkoj moždini. Tipične demijelinizacijske lezije koje karakteriziraju radiološki izolirani sindrom treba razlikovati od cerebrovaskularne bolesti malih krvnih žila i nespecifičnih lezija bijele tvari koji su česte u osoba sa migrenom (31).

1.5.2. Simptomatologija

Multipla skleroza ima širok spektar simptoma koji ovise o lokalizaciji demijelinizacijskih lezija u središnjem živčanom sustavu (5). Optički neuritis se javlja kao prva manifestacija u oko 25 posto bolesnika, a otprilike 70 posto bolesnika dobije optički neuritis tijekom bolesti. Karakteriziran je jednostranim djelomičnim ili potpunim gubitkom vida sa centralnim skotomom, diskromatopsijom i boli u orbiti koja se pojačava pri pokretima očne jabučice (33). Osjetni poremećaji javljaju se kao prvi simptom u 43 posto bolesnika sa multiplom sklerozom. Najčešće se očituju hipoestezijom, disestezijom i parestezijama koje se često opisuju kao trnjenje, hladnoća, mravinjanje ili osjećaj oteknuća udova. U osjetne senzacije ubraja se i Lhermitteov znak koji se opisuje kao prolazak struje niz leđa i udove pri fleksiji vrata. Simptomi se mogu privremeno pogoršati s povišenjem tjelesne temperature. Ova pojava poznata je kao Uhthoffov fenomen.

Bol je jedan od vodećih simptoma te može uključivati trigeminalnu neuralgiju, disestetsku bol, visceralnu bol i bolne toničke spazme. Motorički simptomi najčešće se manifestiraju motoričkom slabošću udova i nestabilnošću u hodu. Zbog oštećenja gornjeg motoričkog neurona mogu biti prisutne pareze, spasticitet, živahniji refleksi, klonus i pozitivan Babinski znak. Simptomi moždanog debla i malog mozga prisutni su u oko 70 posto bolesnika sa multiplom sklerozom i obuhvaćaju nistagmus, oscilopsiju, diplopiju, ataksiju, vrtoglavice, disartriju, dismetriju i disfagiju. Poremećaj kontrole sfinktera nastaje u oko 90 posto bolesnika. Najčešći simptom disfunkcije mokraćnog mjehura je urgencija, a mogu se javiti i inkontinencija, polimikcija i nokturija. Muškarci s multiplom sklerozom često imaju erektilnu disfunkciju i impotenciju.

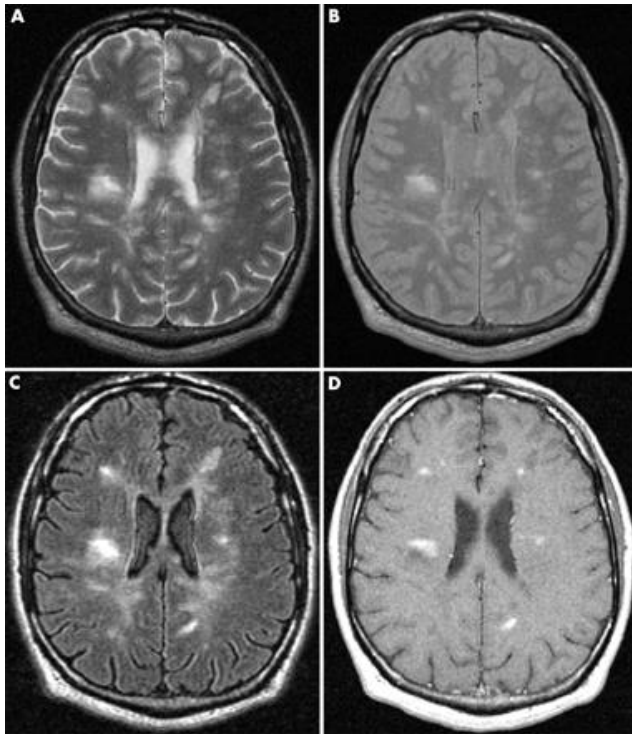
Ostali poremećaji uključuju umor, kognitivno oštećenje i afektivne poremećaje (1, 34). Oko 43-70% bolesnika sa multiplom sklerozom imaju kognitivna oštećenja. Kognitivna oštećenja javljaju se u svim oblicima bolesti, ali su najčešća u progresivnim oblicima. Ona se često pojavljuju u ranoj fazi bolesti i mogu prethoditi pojavi drugih neuroloških simptoma i znakova. Također mogu predvidjeti pretvorbu u klinički definiranu multiplu sklerozu u bolesnika sa klinički izoliranim sindromom. Kognitivne promjene uključuju deficite psihomotoričke brzine, memorije, pažnje, učenja, izvršnih funkcija, jezičnih funkcija i vizuo-prostorne percepcije (35,36).

Težina kliničkog stanja u bolesnika s multiplom sklerozom procjenjuje se pomoću EDSS ljestvice (engl. *Expanded Disability Status Scale*). Funkcionalni sustavi za koje se procjenjuje stupanj kliničkog oštećenja su: vidni sustav, piramidalni sustav, cereberalni sustav, osjetni sustav, sustav moždanog debla, funkcija crijeva i mokraćnog mjehura te kognitivne funkcije. Ljestvica je rangirana od nula do deset. Nula označava uredan neurološki status, a deset znači smrt zbog multiple skleroze (1).

1.6. DIJAGNOZA

Ni za jedan klinički fenotip multiple skleroze ne postoji visokospecifičan i visokoosjetljiv dijagnostički biljeg pa se dijagnoza postavlja temeljem dijagnostičkih kriterija. Trenutno važeći dijagnostički kriteriji jesu McDonaldovi kriteriji. Paraklinički testovi koji pomažu u postavljanju dijagnoze su magnetska rezonanca, analiza cerebrospinalnog likvora i evocirani potencijali (4).

Magnetska rezonanca je najosjetljivija dijagnostička/paraklinička metoda za dokazivanje lezija mozga i kralježnične moždine koje su tipične za multiplu sklerozu. Prisutnost žarišnih lezija na magnetskoj rezonanci uočava se u gotovo svih bolesnika sa multiplom sklerozom i u većine bolesnika sa klinički izoliranim sindromom. Lezije se obično prikazuju kao multifokalna, ovalna područja pojačanog signala na T2 snimkama. Najčešće su lokalizirane u periventrikularnom, jukstakortikalnom i infratentorijalnom dijelu mozga i u leđnoj moždini. U T1 mjernim slikama mogu se vidjeti hipointenzivne lezije, takozvane crne rupe, koje upućuju na aksonalna oštećenja (Slika 2) (37).



Slika 2. Prikaz magnetske rezonance tridesetogodišnjaka sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom. Višestruke periventrikularne lezije na aksijalnim presjecima. a) T2 mjerena slika; b) PD (engl. *proton density*) mjerena slika; c) FLAIR (engl. *fluid-attenuated inversion recovery*) mjerena slika; d) T1 nakon primjene kontrastnog sredstva.

Preuzeto s: https://jnnp.bmj.com/content/76/suppl_3/iii11

Upalni biljezi likvora su oligoklonalne trake i povišen indeks imunoglobulina G. Prisutni su u oko 85 posto bolesnika. Nalaz intratekalne sinteze imunoglobulina i oligoklonalnih traka ne može se sam koristiti za postavljanje dijagnoze, ali specifičan je uz karakteristične kliničke simptome i druge parakliničke kriterije (38). Evocirani potencijali mogu identificirati subkliničke asimptomatske lezije u središnjem živčanom sustavu koje se mogu propustiti standardnim kliničkim pregledom. Najčešće se u dijagnostici koriste vidni evocirani potencijali jer je ovojnica vidnog živca osobito često zahvaćena demijelinizacijskom bolešću iako bolesnik nema kliničkih simptoma. Nalaz karakterističan za multiplu sklerozu je asimetrično ili obostrano usporena latencija s očuvanom morfologijom valnog oblika (39).

Dijagnoza multiple skleroze postavlja se na temelju kliničkoga i/ili radiološkoga dokaza diseminacije lezija u prostoru i vremenu unutar središnjega živčanoga sustava uz prisutnost tipičnoga kliničkoga sindroma. Diseminacija u prostoru definira se kao prisutnost jedne demijelinizacijske lezije u najmanje dva od četiri područja (periventrikularno,

jukstakortikalno, infratentorijalno i spinalno). Diseminacija u vremenu je istovremena prisutnost demijelinizacijske lezije koja se imbira kontrastom i neimbirajuće demijelinizacijske lezije ili nova T2 lezija i/ili prisutnost gadolinijem imbirane demijelinizacijske lezije na kontrolnom MR-u bez obzira u kojem vremenskom razmaku se učini (40). Revidirani McDonaldovi kriteriji iz 2017. godine uveli su sljedeće izmjene: prisutnost oligoklonalnih traka specifičnih za cerebrospinalnu tekućinu i diseminacija u prostoru mogu omogućiti postavljanje dijagnoze bez dokazivanja diseminacije u vremenu, kortikalne lezije se mogu koristiti za određivanje diseminacije u prostoru uz dodatak jukstakortikalnim lezijama, i simptomatske i asimptomatske lezije mogu se koristiti za određivanje diseminacije u vremenu i prostoru (41).

Kriteriji za primarno progresivnu multiplu sklerozu uključuju jednu godinu progresije bolesti i dva od sljedećih kriterija: dokaz diseminacije u prostoru na temelju T2 lezija u jednoj od tri regije (periventrikularna, jukstakortikalna i infratentorijalna), T2 lezije u kralježničkoj moždini ili prisutnost oligoklonalnih traka u likvoru i/ili povišeni indeks imunoglobulina G (42).

1.7. LIJEČENJE

Liječenje multiple skleroze može se podijeliti u tri skupine:

1. Liječenje akutnog relapsa;
2. Simptomatsko liječenje;
3. Imunomodulacijsko liječenje (32).

U akutnoj relapsnoj fazi bolesti osnova liječenja su kortikosteroidi. Primjenjuju se intravenski u dozi od 500 ili 1000 mg dnevno tri do pet dana. Visoke doze kortikosteroida skraćuju trajanje relapsa i fazu oporavka. U slučajevima relapsa koji su otporni na liječenje kortikosteroidima može se primjeniti plazmafereza (43).

Simptomatsko liječenje multiple skleroze usmjereno je na ublažavanje simptoma koji nastaju zbog oštećenja središnjeg živčanog sustava, a značajno utječu na bolesnikovu sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti i smanjuju kvalitetu života. Simptomi kao što su spastičnost, neuropatska bol, disfunkcija sfinktera, tremor, poremećaji potencije i poremećaji raspoloženja i kognitivnih funkcija zahtijevaju multidisciplinarni terapijski pristup. U liječenju se najčešće primjenjuju spazmolitici, antidepresivi, antikolinergici i antiepileptici, a od nefarmakoloških terapijskih mjera fizikalna terapija (32).

Imunomodulacijski lijekovi se koriste u terapiji relapsno-remitentnog oblika multiple skleroze i klinički izoliranog sindroma. Samo je jedan lijek odobren za liječenje primarno progresivne multiple skleroze, a to je okrelizumab (44). Ovi lijekovi mijenjaju tijek bolesti suprimirajući ili modulirajući imunološki sustav. Glavni cilj modifikacije bolesti je reducirati kliničku i subkliničku aktivnost bolesti za koju se smatra da doprinosi dugotrajnoj invalidnosti. Imunomodulacijski lijekovi smanjuju broj relapsa, reduciraju aktivnost upalnih lezija na magnetskoj rezonanci, usporavaju progresiju bolesti i odgađaju razvoj neurodegenerativne faze (45). Lijekovi prvog izbora za relapsno-remitentni oblik multiple skleroze su interferon (IFN) beta, glatiramer-acetat, teriflunomid i dimetil-fumarat. U lijekove drugog izbora ubrajaju se natalizumab, fingolomid, alemtuzumab, kladribin i okrelizumab. Primjena lijeka iz druge terapijske skupine indicirana je u slučaju nuspojava ili neučinkovitosti lijeka prvog izbora (5).

Točan mehanizam djelovanja interferona beta nije u cijelosti razjašnjen. Smatra se da je njegov koristan učinak u liječenju multiple skleroze povezan sa smanjenjem ekspresije molekula glavnog kompleksa tkivne histokompatibilnosti na antigen-prezentirajućim stanicama. Također potiče T stanice na proizvodnju protuupalnih citokina i blokira prolaz upalnih stanica u središnji živčani sustav. Razlikuje se nekoliko vrsta lijeka: intramuskularni IFN- β -1a (Avonex, Biogen), subkutani IFN- β -1a (Rebif), IFN- β -1b (Betaseron) i pegilirani IFN- β -1a (Plegridy, Biogen). Interferon beta samo djelomično smanjuje broj relapsa i usporava progresiju bolesti u usporedbi s novijim imunomodulacijskim lijekovima. Česte nuspojave uključuju simptome nalik gripi, povećanje jetrenih aminotransferaza i reakcije na mjestu primjene. Nuspojave se obično mogu kontrolirati nesteroidnim protuupalnim lijekovima (46).

Glatiramer acetat (Copaxone) je acetatna sol koja nastaje miješanjem različitih polipeptida sastavljenih od četiri aminokiseline. Njegov mehanizam djelovanja uključuje mijenjanje proupalnog T-staničnog odgovora u protuupalni. Smatra se jednako učinkovitim u liječenju relapsno-remitentnog oblika multiple skleroze kao i interferon beta. Česte nuspojave su reakcija na mjestu injekcije, zaduha, palpitacije i lipoatrofija koja rijetko zahtijeva prestanak liječenja.

Fingolomid (Gilenya) je prvi lijek za oralnu primjenu koji je odobren za liječenje relapsno-remitentnog oblika multiple skleroze. Primjenjuje se u drugoj liniji terapije. On je S1P inhibitor koji sprječava infiltraciju autoreaktivnih limfocita iz limfnih organa u središnji živčani sustav. Nuspojave lijeka mogu biti blage abnormalnosti laboratorijskih nalaza poput povećanih jetrenih proba ili limfopenije. Mogu se također javiti poremećaji srčanog ritma i

bradikardija, stoga se preporučuje 6-satni nadzor nakon apliciranja prve doze lijeka. Ostale nuspojave su makularni edem, varicella-zoster infekcija i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (47).

Dimetil fumarat (Tecfidera) ostvaruje protuupalni i citoprotektivni učinak aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2. Pokazalo se da lijek potiče ekspresiju o Nrf2 ovisnih antioksidativnih gena u bolesnika. Dimetil fumarat se općenito dobro podnosi, ali je liječenje povezano s rizikom od razvoja progresivne multifokalne leukoencefalopatije. Često se kao nuspojava pojavljuje limfopenija.

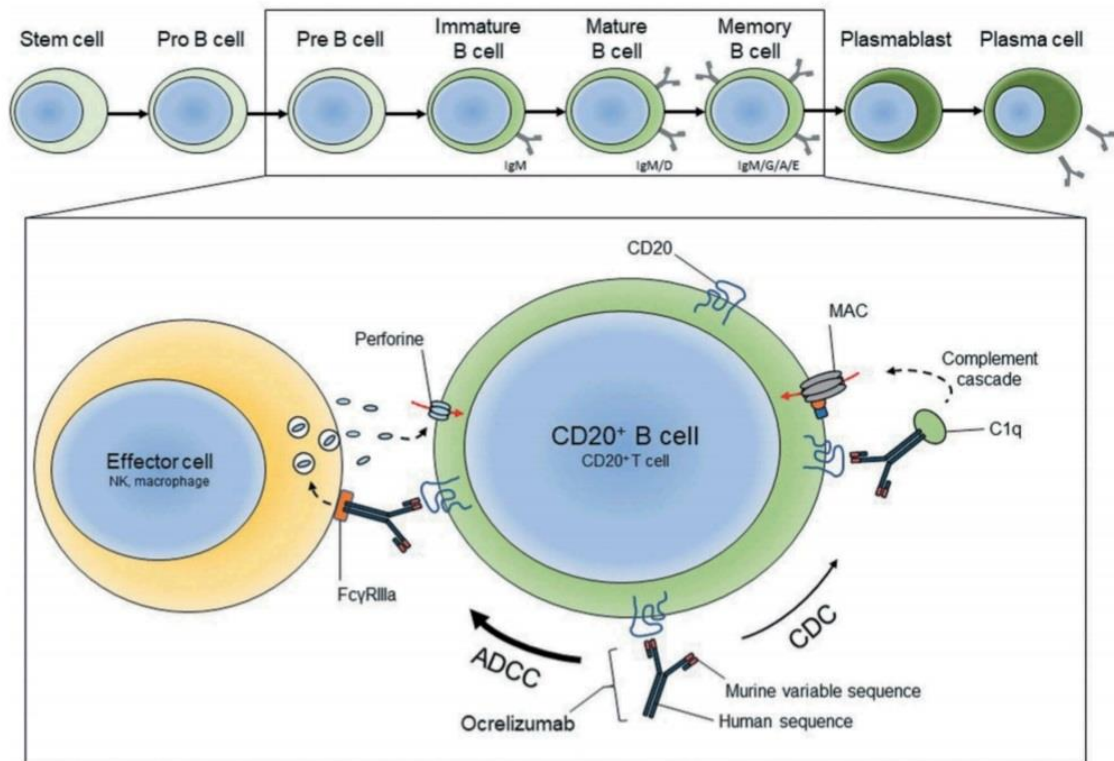
Natalizumab (Tysabri) je humanizirano monoklonsko protutijelo koje inhibira integrin $\alpha 4\beta 1$. To je adhezijska molekula koja je izražena na površini limfocita i uključena je u migraciju stanica kroz krvno-moždanu barijeru u središnji živčani sustav. Natalizumab se primjenjuje u intravenskoj infuziji svaka četiri tjedna. Vrlo je učinkovit u smanjenju broja relapsa i usporavanju progresije bolesti u bolesnika koji imaju relapsno-remitentni oblik bolesti u usporedbi sa placeboom i IFN- β -1a. Lijek se općenito dobro podnosi. Međutim, dugotrajno liječenje nosi rizik od razvoja progresivne multifokalne leukoencefalopatije, demijelinizacijske bolesti koju uzrokuje John Cunningham virus. Incidencija progresivne multifokalne leukoencefalopatije povećava se sa izloženošću lijeku, a rizik se može procijeniti prema razini protutijela na John Cunningham virus u serumu (44).

Teriflunomid (Aubagio) je aktivni metabolit leflunomida, imunosupresivnog lijeka koji se primjenjuje u terapiji reumatoidnog artritisa. Lijek inhibira dihidroorotat dehidrogenazu, enzim uključen u sintezu pirimidina. Posljedično inhibira proliferaciju aktiviranih limfocita za koje se pretpostavlja da su autoreaktivni. Studije su pokazale da teriflunomid ima jednak učinak u liječenju relapsno-remitentne multiple skleroze kao interferon beta. Lijek je teratogen. Česte nuspojave su glavobolja, proljev, mučnina, alopecija, neutropenija i porast jetrene alanin aminotransferaze.

Kladribin (Mavenclab) je oralni imunomodulator koji se koristi u drugoj liniji liječenja multiple skleroze. To je sintetski purinski nukleozid koji djeluje na monocite i limfocite tako što se integrira u deoksiribonukleinsku kiselinu stanica koje se dijele i potiče njihovu apoptozu. Među najčešće nuspojave ubrajaju se glavobolja, nazofaringitis i limfopenija (48).

Alemtuzumab (Lemtrada) je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na CD52 glikoprotein na T i B limfocitima. Lijek je pokazao visoku učinkovitost u smanjenju učestalosti relapsa i usporavanju progresije bolesti u usporedbi sa IFN- β -1a. Nuspojave koje se povezuju sa primjenom alemtuzumaba su autoimuni tireoiditis, idiopatska trombocitopenična purpura i Goodpasture sindrom (49).

Okrelizumab (Ocrevus) je anti-CD20 humanizirano monoklonsko protutijelo koje je usmjereno na limfocite B. Efektorski mehanizmi okrelizumaba su citotoksičnost ovisna o komplementu i stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (Slika 3) (50).



Slika 3. Mehanizam djelovanja okrelizumaba (50)

Lijek se koristi u liječenju relapsno-remitentnog i primarno progresivnog oblika multiple skleroze. Primjenjuje se intravenski u dozi od 600 mg svakih šest mjeseci. Okrelizumab inducira depleciju limfocita B u bolesnika sa relapsno-remitentnim oblikom multiple skleroze unutar dva tjedna od primjene u studiji faze III. Vrijeme obnavljanja stanica je 72 tjedna u studiji faze II (51). U dvije studije faze III (OPERA I i II) koje uključuju bolesnike sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom okrelizumab je smanjio stopu relapsa za 46-47% i smanjio je rizik od progresije neurološke onesposobljenosti za 37-43% u usporedbi sa interferonom beta-1a primjenjenim u dozi 44 µg. Također je smanjio hiperintenzivne T2 lezije na magnetskoj rezonanci (OPERA I: 77%; OPERA II: 83%) (52). U ORATORIO studiji faze III bolesnika sa primarno progresivnom multiplom sklerozom okrelizumab je smanjio progresiju invalidnosti nakon 12 tjedana za 24 posto i reducirao je stopu atrofije mozga za 17,5 posto u usporedbi s placebo. Ukupan volumen T2 lezija na magnetskoj rezonanci nakon 120 tjedana smanjio se za 3,4 posto u bolesnika liječenih okrelizumabom (53). Lijek se općenito dobro tolerira. Najčešće nuspojave su infuzijska reakcija i infekcije. Od infekcija su

najčešće infekcije gornjeg respiratornog trakta i mokraćnog sustava te herpes simplex infekcija. Liječenje okrelizumabom povezano je sa limfocitopenijom i neutropenijom. Prijavljeni su i neki slučajevi maligniteta od kojih je najčešći karcinom dojke. Okrelizumab se ne smije primjenjivati u bolesnika koji boluju od karcinoma (50).

1.8. NEUROPSIHOLOGIJSKA OBRADA

Neuropsihologijska obrada služi za ispitivanje kognitivnih funkcija sa svrhom dobivanja informacija o strukturnom i funkcionalnom integritetu mozga. Pomoću nje se procjenjuje eventualna težina kognitivnih oštećenja te njihov utjecaj na kvalitetu života i obavljanje svakodnevnih aktivnosti bolesnika. To je jedna od temeljnih metoda za evaluaciju osoba s blagim kognitivnim poremećajima, demencijom i Alzheimerovom bolešću, ali je relevantna i u drugim neurološkim bolestima i stanjima poput moždanog udara, Parkinsonove bolesti, multiple skleroze, epilepsije i traumatske ozljede mozga (54). Zbog velike učestalosti kognitivnih oštećenja u oboljelih od multiple skleroze, odgovarajuća evaluacija i dijagnoza ovih deficita ima važnu ulogu. Neuropsihologijska procjena pruža podatke o različitim kognitivnim domenama uključujući psihomotoričku brzinu, vizuo-prostorne funkcije, memoriju, pažnju, sposobnost učenja i izvršne funkcije. Željena obilježja idealnog neuropsihologijskog testa su visoka osjetljivost, specifičnost, pouzdanost i praktičnost. Također, test bi trebao biti standardiziran i imati dostupne normativne podatke korigirane za dob, spol i razinu obrazovanja (55).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je utvrditi kognitivni status bolesnika sa dijagnozom multiple skleroze kojima se planira primjena terapije okrelizumabom.

Hipoteze:

1. Rezultati koji MS bolesnici ostvaruju na testovima AVLT, SDMT, TMT A i TMT B lošiji su u odnosu na rezultate od kontrolne skupine.

2. Rezultat Stroop testa te rezultati testova Digit span i Corsi lošiji su u MS bolesnika u odnosu na teoretski raspon vrijednosti.

3. MS bolesnici ostvaruju normalan rezultat na Ravenovim progresivnim matricama.

4. MS bolesnici postižu ispodprosječan rezultat na testu MFPT.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Opis istraživanja

Provedeno istraživanje je opisno presječno. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu.

3.2. Ispitanici

Istraživanje obuhvaća šesnaest bolesnika Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split sa dijagnozom multiple skleroze kojima se planira primjena terapije okrelizumabom. Kontrolnu skupinu čini 16 ispitanika koji su neuropsihologijski obrađivani zbog glavobolje. Istraživanje je provedeno od 1. lipnja do 30. lipnja 2021. godine.

3.3. Kriterij uključenja u istraživanje

U istraživanje su bili uključeni bolesnici kojima je dijagnosticirana multipla skleroza.

3.4. Kriterij isključenja iz istraživanja

Iz istraživanja su isključeni bolesnici sa neurološkim komorbiditetima.

3.5. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

3.6. Provedeni postupci

Provedeno je individualno neuropsihologijsko testiranje primjenom testne baterije koja se sastoji od devet testova, a ispituje više kognitivnih domena: logičko-analitičke sposobnosti, pažnju i memoriju, sposobnosti učenja nepovezanih sadržaja, vizuo-prostornu pretragu, izvršnu brzinu i mentalnu fleksibilnost, pažnju, sposobnost iniciranja i mentalne produktivnosti, samokontrolu i regulaciju u verbalnom i vizuo-perceptivnom obliku. Kognitivni testovi koji su korišteni su: Ravenove progresivne matrice (logičko-analitičke sposobnosti), Digit span test i Corsi test (pažnja i radna memorija), AVLT (engl. *Auditory Verbal Learning Test*) (sposobnost učenja nepovezanog sadržaja), TMT A (engl. *Trail Making Test A*), TMT B (engl. *Trail Making Test B*) i SDMT (engl. *Symbol Digit Modality Test*) (vizuo-prostorna pretraga, izvršna brzina i mentalna fleksibilnost), Stroop test (pažnja), MFPT (engl. *The Modified Five-Point Test*) (sposobnost iniciranja i mentalne produktivnosti, samokontrola i regulacija).

3.7. Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi podataka korišten je program IBM SPSS 26.0 za Windows (Armonk, NY, SAD). Normalnost raspodjele rezultata ispitana je Kolmogorov-Smirnovim testom, dok se ispitivanje razlike u numeričkim vrijednostima provelo T-testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 16 ispitanika s dijagnozom multiple skleroze i 16 ispitanika iz kontrolne skupine. Osnovna obilježja ispitanika prikazana su u Tablici 1.

Tablica 1. Demografske značajke ispitanika

Parametar	MS ispitanici (N=16)	Kontrolna skupina (N=16)
Dob (godine)	43,75±11,26	44,13 ±11,04
Spol		
Muškarci	7 (43,75%)	7 (43,75%)
Žene	9 (56,25%)	9 (56,25%)
Trajanje obrazovanja (godine)	12,94±2,89	12,00±1,86

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija i kao brojevi (postotci)

Rezultati koje su MS bolesnici ostvarili na Ravenovim progresivnim matricama ($P=0,003$), TMT A ($P=0,001$), Corsi testu ($P=0,000$), Digit Span testu ($P=0,009$) te vrijeme potrebno za rješavanje ($P=0,017$) i broj pogrešno riješenih zadataka ($P=0,000$) Stroop testa značajno odstupaju od normalne raspodjele rezultata (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela rezultata koje su ostvarili MS bolesnici na primijenjenim kognitivnim testovima

Test	K-S	<i>P</i> *
AVLT UK ^a	0,105	0,200
CORSI	0,349	0,000
DIGIT SPAN	0,250	0,009
MFPT S ^b	0,147	0,200
MFPT TO ^c	0,142	0,200
RAVENOVE MATRICE	0,267	0,003
SDMT	0,157	0,200
STROOP P ^d	0,449	0,000
STROOP V ^e	0,237	0,017
TMT A	0,295	0,001
TMT B	0,196	0,101
TMT B-A ^f	0,187	0,136

*Kolmogorov-Smirnov test

^a Ukupan rezultat postignut na testu AVLT

^b Strategija rješavanja testa MFPT

^c Točni odgovori na testu MFPT

^d Vrijeme koje je potrebno za rješavanje Stroop testa

^e Pogrešno riješeni zadaci na Stroop testu

^f Razlika rezultata koji su ostvareni na testovima TMT B i TMT A

Tablica 3 prikazuje deskriptivne parametre MS bolesnika na svim primijenjenim testovima.

Tablica 3. Rezultati koje su ostvarili MS bolesnici na kognitivnim testovima

Test	Rezultat	Min	Max
AVLT UK ^a	50,36±9,25	35,00	64,00
CORSI	5,31±1,25	4,00	8,00
DIGIT SPAN	7,00±1,03	5,00	8,00
MFPT S ^b	14,06±11,45	0,00	37,00
MFPT TO ^c	28,38±11,90	14,00	55,00
RAVENOVE MA-TRICE	29,81±5,94	12,00	35,00
SDMT	35,64±9,60	17,00	62,00
STROOP P ^d	17,69±9,29	8,00	39,00
STROOP V ^e	0,38±0,72	0,00	2,00
TMT A	39,79±35,02	16,00	108,00
TMT B	84,93±42,84	30,00	213,00
TMT B-A ^f	45,14±23,24	12,00	105,00

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija i kao cijeli brojevi

^a Ukupan rezultat postignut na testu AVLT

^b Strategija rješavanja testa MFPT

^c Točni odgovori na testu MFPT

^d Vrijeme koje je bilo potrebno za rješavanje Stroop testa

^e Pogrešno riješeni zadaci na Stroop testu

^f Razlika rezultata koji su ostvareni na testovima TMT B i TMT A

Nije utvrđena statistički značajna razlika između rezultata koje su ostvarili MS bolesnici u usporedbi s rezultatima kontrolne skupine ni na jednom od kognitivnih testova (Tablica 4).

Tablica 4. Usporedba MS bolesnika i kontrolne skupine prema rezultatima koje su postigli na kognitivnim testovima

Test	MS ispitanici	Kontrolna skupina	<i>P</i> *
AVLT UK ^a	50,36±9,25	49,94±10,07	0,906
SDMT	35,64±9,60	34,19±12,52	0,737
TMT A	39,79±35,02	38,69±24,56	0,923
TMT B	84,93±42,84	86,88±43,60	0,903
TMT B-A ^b	45,14±23,24	47,69±28,96	0,792

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija

*T-test

^a Ukupan rezultat postignut na testu AVLT

^b Razlika rezultata koji su ostvareni na testovima TMT B i TMT A

5. RASPRAVA

Kognitivna oštećenja vrlo su česta komplikacija multiple skleroze te značajno utječu na kvalitetu života i obavljanje svakodnevnih aktivnosti bolesnika. Također su i potencijalni prediktivni biljeg progresije bolesti. Zbog toga bi identifikacija kognitivnih oštećenja u najranijoj fazi bolesti trebala biti presudan dio kliničke procjene u bolesnika s multiplom sklerozom. Budući da je tek posljednjih godina porastao broj znanstvenih publikacija o toj temi, mnoge spoznaje još uvijek nisu u potpunosti razjašnjene (35). Ovo istraživanje pokušalo je prikazati kognitivni profil oboljelih od multiple skleroze prije uvođenja terapije okrelizumabom.

Uvidom u prikaz normalnosti raspodjela postignutih rezultata na primjenjenim testovima (Tablica 2), zaključili smo da postoje varijabilnosti intertestnih vrijednosti u pojedinim od primjenjenih testova. Raspodjele rezultata na Ravenovim progresivnim matricama, TMT A testu, Corsi testu, Digit Span testu i Stroop testu značajno odstupaju od normalne raspodjele.

Rezultati brojnih studija govore u prilog tome da je smanjena psihomotorička brzina najčešća domena kognitivnog oštećenja u bolesnika s multiplom sklerozom (56,57). Balsimelli i sur. su analizirajući rezultate testova TMT A i TMT B primjetili da bolesnici s multiplom sklerozom imaju sporije vrijeme reakcije na provedenim zadacima. U izračunu razlike između rezultata B i A, čiji rezultat isključuje motoričku funkciju i smatra se pokazateljem izvršnih funkcija, primjetili su lošiju izvedbu kod MS bolesnika. Ovi rezultati pokazuju da u bolesnika s multiplom sklerozom postoji oštećenje vizuo-prostorne pretrage, izvršne brzine i mentalne fleksibilnosti (58). Iako se rezultati TMT B testa, razlika rezultata TMT B i TMT A testova te SDMT testa nisu značajno razlikovali od teoretskog raspona, u našem istraživanju je utvrđeno smanjenje vizuo-prostorne pretrage, izvršne brzine i mentalne fleksibilnosti na temelju rezultata TMT A testa. U svojoj studiji Pitteri i sur. naglašavaju da se deficiti psihomotoričke brzine javljaju istodobno s drugim kognitivnim oštećenjima. Također je primjećena povezanost između njih pa je tako izvedba zadataka pažnje povezana sa psihomotoričkom brzinom i radnom memorijom (59).

Uvidom u rezultate Stroop testa koji ispituje pažnju, utvrdili smo da naši ispitanici imaju značajno lošiji rezultat. Ovakav rezultat je sukladan s rezultatom u istraživanju Balsimelli i sur. koje je također pokazalo da je ispitanicima s multiplom sklerozom trebalo više vremena za rješavanje Stroop testa (58).

Ispitujući izvršne funkcije na uzorku novodijagnosticiranih MS bolesnika, Pitteri i sur. su na temelju rezultata MFPT testa utvrdili da MS bolesnici imaju značajno smanjenu sposobnost iniciranja i mentalne produktivnosti, samokontrole i regulacije (59). Arnett i sur.

su u svojoj studiji pokazali da na procjenu izvršnog funkcioniranja u multiploj sklerozi može utjecati depresija koja se javlja u takvih bolesnika i to bi uvijek trebalo uzeti u obzir u tumačenju loših rezultata na izvršnim zadacima u bolesnika s multiplom sklerozom (60). Naši ispitanici svojim rezultatom nisu pokazali značajno odstupanje od normalnih rezultata.

Rezultati Ravenovih progresivnih matrica sugeriraju da naši ispitanici nemaju oštećenje logičko-analitičkih sposobnosti što odgovara rezultatima Sehanović i sur. koji su utvrdili da su u bolesnika s multiplom sklerozom pošteđene opće intelektualne funkcije i apstraktno mišljenje (61).

Analizom rezultata AVLT testa utvrdili smo da naši bolesnici nemaju značajno smanjenu sposobnost učenja nepovezanog sadržaja. Naš rezultat je podudaran sa rezultatom studije od Fusco i sur. čiji su ispitanici pokazali sposobnost učenja verbalnih informacija prema mjerenju AVLT testa (62).

Digit span test i Corsi test mjere pažnju i radnu memoriju u verbalnom, odnosno vizuo-perceptivnom obliku. U našem istraživanju smo na temelju rezultata Digit span testa utvrdili normalnu funkciju verbalne radne memorije u MS bolesnika koja je pronađena u raznim studijama (63, 64). Međutim, analizirajući rezultate Corsi testa utvrdili smo da naši bolesnici imaju smanjenu radnu memoriju vizuo-perceptivnog materijala. Neslaganje sa normalnim rezultatom u istraživanju Andrade i sur. pripisali smo izboru ispitanika (64).

Usporedbom rezultata na primjenjenim kognitivnim testovima u bolesnika s multiplom sklerozom sa rezultatima kontrolne skupine zdravih ispitanika, nismo utvrdili postojanje statistički značajne razlike. Ovakav rezultat nas je doveo do zaključka da naši ispitanici imaju blaži oblik kognitivne disfunkcije.

Iako smo na primjeru naših ispitanika potvrdili neke od kvalitativnih karakteristika kognitivnog oštećenja koje pokazuju bolesnici sa multiplom sklerozom, postoje i određena ograničenja ovog istraživanja. Ovo istraživanje je presječnog tipa pa se ne može utvrditi uzročna povezanost. Osim toga, još jedno od ograničenja je mali broj ispitanika. Kako bismo naše rezultate mogli primjeniti na populaciju, potrebno je značajno povećati broj ispitanika. Nadalje, s obzirom da se radi o bolesnicima s blažim oblikom bolesti, rezultati se ne mogu generirati na sve oboljele od multiple skleroze. Za kraj, u obzir nisu uzete pojedinačne kategorije multiple skleroze.

6. ZAKLJUČCI

1. Istraživanje je pokazalo da bolesnici s multiplom sklerozom imaju deficite vizuo-prostorne pretrage, izvršne brzine, mentalne fleksibilnosti i pažnje.
3. Istraživanje je pokazalo da su u bolesnika s multiplom sklerozom pošteđene logičko-analitičke sposobnosti i radna memorija.
4. Istraživanjem nije utvrđena statistički značajna razlika između rezultata koje su na kognitivnim testovima ostvarili bolesnici s multiplom sklerozom u odnosu na rezultate kontrolne skupine.

7. LITERATURA

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S i sur. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:43.
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391:1622-36.
3. Bezzini D, Battaglia MA. Multiple sclerosis epidemiology in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2017;958:141-159.
4. Yamout BI, Alroughani R. Multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2018;38:212-25.
5. Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare*. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 324-38.
6. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention-an update. *Semin Neurol*. 2016;36:103-14.
7. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R i sur. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:329-42.
8. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25:596-610.
9. Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E, Martynova E, Rizvanov A, Khaiboullina S. The interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:303.
10. Patsopoulos NA. Genetics of multiple sclerosis: an overview and new directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8:a028951.
11. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:25-36.
12. Baranzini SE, Oksenberg JR. The genetics of multiple sclerosis: From 0 to 200 in 50 years. *Trends Genet*. 2017;33:960-70.
13. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61:288-99.

14. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D i sur. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2015;12:e1001866.
15. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:867-74.
16. Rosso M, Chitnis T. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis: a review. *JAMA Neurol.* 2020;77:245-53.
17. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2013;80:548-52.
18. Marrodan M, Farez MF, Balbuena Aguirre ME, Correale J. Obesity and the risk of multiple sclerosis. The role of leptin. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:406-24.
19. Hedström AK, Lima Bomfim I, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015;22:578-e38.
20. Rahmanzadeh R, Brück W, Minagar A, Sahraian MA. Multiple sclerosis pathogenesis: missing pieces of an old puzzle. *Rev Neurosci.* 2018;30:67-83.
21. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* 2018;19:696-707.
22. Selter RC, Hemmer B. Update on immunopathogenesis and immunotherapy in multiple sclerosis. *Immunotargets Ther.* 2013;2:21-30.
23. Gharibi T, Babaloo Z, Hosseini A, Marofi F, Ebrahimi-Kalan A, Jahandideh S i sur. The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology.* 2020;160:325-35.
24. Wanleenuwat P, Iwanowski P. Role of B cells and antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;36:101416.
25. Lazibat I, Rubinić Majdak M, Županić S. Multiple Sclerosis: New aspects of immunopathogenesis. *Acta Clin Croat.* 2018;57:352-61.
26. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8:a028936.

27. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(5):281-8.
28. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téletz N i sur. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67:968-72.
29. Kantarci OH. Phases and phenotypes of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019; 25:636-54.
30. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389:1336-46.
31. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2018;8:a028928.
32. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine (London).* 2016;16:s53-s59.
33. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2014;13:83-99.
34. Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis-a review of the literature. *J Clin Med.* 2020;9:3100.
35. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Review of Neurology.* 2017;28:845-60.
36. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020;19:860-71.
37. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L i sur. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15:292-303.
38. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunology.* 2006;180:17-28.

39. Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual evoked potentials as a biomarker in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neuroophthalmol*. 2018;38:350-57.
40. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G i sur. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-73.
41. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92:26-33.
42. Solomon AJ. Diagnosis, differential diagnosis, and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25:611-35.
43. Repovic P. Management of multiple sclerosis relapses. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25:655-69.
44. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med*. 2020;133:1380-90.
45. Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2016;22:s159-70.
46. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8:a032003.
47. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and algorithms for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2016;13:47-57.
48. Gholamzad M, Ebtakar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ i sur. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res*. 2019;68:25-38.
49. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389:1347-56.
50. Bigaut K, De Seze J, Collongues N. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2019;19:97-108.
51. Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418773025.

52. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B i sur. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:221-34.
53. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G i sur. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:209-20.
54. Zucchella C, Federico A, Martini A, Tinazzi M, Bartolo M, Tamburin S. Neuropsychological testing. *Pract Neurol.* 2018;18:227-37.
55. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK i sur. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14:302-17.
56. Patti F, Nicoletti A, Messina S, Bruno E, Fermo SL, Quattrocchi G, Chisari CG, Maimone D, Cilia S, Zappia M. Prevalence and incidence of cognitive impairment in multiple sclerosis: a population-based survey in Catania, Sicily. *J Neurol.* 2015;262:923-30.
57. Nocentini U, Pasqualetti P, Bonavita S, Buccafusca M, De Caro MF, Farina D, Girlanda P, Le Pira F, Lugaresi A, Quattrone A, Reggio A, Salemi G, Savettieri G, Tedeschi G, Trojano M, Valentino P, Caltagirone C. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12:77-87.
58. Balsimelli S, Mendes MF, Bertolucci PH, Tilbery CP. Attention impairment associated with relapsing-remitting multiple sclerosis patients with mild incapacity. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65:262-7.
59. Pitteri M, Ziccardi S, Dapor C, Guandalini M, Calabrese M. Lost in Classification: Lower Cognitive Functioning in Apparently Cognitive Normal Newly Diagnosed RRMS Patients. *Brain Sci.* 2019;9:321.
60. Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Int Neuropsychol Soc.* 2001;7:665-74.
61. Sehanovic A, Smajlovic D, Tupkovic E, Ibrahimagic OC, Kunic S, Dostovic Z i sur. Cognitive disorders in patients with multiple sclerosis. *Mater Sociomed.* 2020;32:191-195.

62. Fuso SF, Callegaro D, Pompéia S, Bueno OF. Working memory impairment in multiple sclerosis relapsing-remitting patients with episodic memory deficits. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68:205-11.
63. Andrade VM, Bueno OF, Oliveira MG, Oliveira AS, Oliveira EM, Miranda MC. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57:775-83.
64. Jennekens-Schinkel A, van der Velde EA, Sanders EA, Lanser JB. Memory and learning in outpatients with quiescent multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1990;95:311-25.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi kognitivni status bolesnika sa dijagnozom multiple skleroze kojima se planira primjena terapije okrelizumabom.

Ispitanici i postupci: Ovo je istraživanje obuhvatilo šesnaest bolesnika Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split sa dijagnozom multiple skleroze prije uvođenja terapije okrelizumabom. U razdoblju od 1. lipnja do 30. lipnja 2021. godine bolesnicima je učinjeno neuropsihologijsko testiranje primjenom testne baterije koja se sastoji od devet testova, a ispituje više kognitivnih domena. Kognitivni testovi koji su korišteni su Ravenove progresivne matrice, Digit span test, Corsi test, AVLT, TMT A, TMT B, SDMT, Stroop test i MFPT.

Rezultati: Utvrđene su statistički značajne varijabilnosti intertestnih vrijednosti u bolesnika sa multiplom sklerozom u Ravenovim progresivnim matricama ($P=0,003$), TMT A testu ($P=0,001$), Corsi testu ($P=0,000$), Digit Span testu ($P=0,009$) te broju pogrešnih odgovora ($P=0,000$) i ukupnom vremenu rješavanja ($P=0,017$) Stroop testa. Rezultati primjenjenih testova u bolesnika s multiplom sklerozom ne razlikuju se značajno od rezultata kontrolne skupine.

Zaključci: Istraživanje je pokazalo da bolesnici s multiplom sklerozom imaju oštećenje vizuo-prostorne pretrage, izvršne brzine, mentalne fleksibilnosti i pažnje, dok su im logičko-analitičke sposobnosti i radna memorija pošteđene.

9.SUMMARY

Diploma thesis title: Cognitive status of patients with multiple sclerosis before receiving ocrelizumab therapy

Objectives: The aim of this study was to determine the cognitive status of patients with a diagnosis of multiple sclerosis who are scheduled to receive ocrelizumab therapy.

Participants and interventions: This study included sixteen patients of the Clinic of Neurology of the Clinical Hospital Center Split with a diagnosis of multiple sclerosis before receiving ocrelizumab therapy. In the period from June 1 to June 30, 2021, patients underwent neuropsychological testing using a test battery consisting of nine tests and examining multiple cognitive domains. The cognitive tests used were Raven's progressive matrices, Digit span, Corsi, AVLT, TMT A, TMT B, SDMT, Stroop, and MFPT.

Results: Statistically significant variability of intertest values was found in patients with multiple sclerosis in Raven's progressive matrices ($P=0.003$), TMT A test ($P=0.001$), Corsi test ($P=0.000$), Digit Span test ($P=0.009$) and the number of wrong answers ($P=0.000$) and total resolution time ($P=0.017$) of the Stroop test. The results of the applied tests in patients with multiple sclerosis do not differ significantly from the results of the control group.

Conclusions: Research has shown that patients with multiple sclerosis have impaired visuo-spatial search, information processing speed, mental flexibility and attention while their logical-analytical abilities and working memory are spared.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Katarina Jelaš

Datum i mjesto rođenja: 14. 01. 1997. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Trg bana Jelačića 4, Metković

E-mail adresa: katarina.jelas@hotmail.com

OBRAZOVANJE

2003. – 2011. Osnovna škola Stjepana Radića u Metkoviću

2011. – 2015. Prirodoslovno-matematička gimnazija u Metkoviću

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer medicina

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom

Vozačka dozvola B kategorije