

Pojavnost bolesti motornog neurona u pacijenata hospitaliziranih u Klinici za neurologiju, KBC-a Split, u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine

Jurić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:958617>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-05**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Jurić

**POJAVNOST BOLESTI MOTORNOG NEURONA U PACIJENATA
HOSPITALIZIRANIH U KLINICI ZA NEUROLOGIJU, KBC SPLIT, U
VREMENSKOM RAZDOBLJU OD 1. SIJEČNJA 2008. DO 31. PROSINCA 2017.
GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2017./2018.

Mentor:

Doc. dr. sc. Gordan Džamonja, dr. med.

U Splitu, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Jurić

**POJAVNOST BOLESTI MOTORNOG NEURONA U PACIJENATA
HOSPITALIZIRANIH U KLINICI ZA NEUROLOGIJU, KBC SPLIT, U
VREMENSKOM RAZDOBLJU OD 1. SIJEČNJA 2008. DO 31. PROSINCA 2017.
GODINE**

Diplomski rad

Akademska godina:

2017./2018.

Mentor:

Doc. dr. sc. Gordan Džamonja, dr. med.

U Splitu, srpanj 2018.

SADRŽAJ:

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Anatomija..... | 2 |
| 1.1.1. Građa neurona | 2 |
| 1.1.2. Primarna motorička kora..... | 3 |
| 1.1.3. Kralježnična moždina..... | 3 |
| 1.2. Fiziologija silaznog motoričkog upravljanja | 5 |
| 1.2.1. Gornji motoneuron | 5 |
| 1.2.2. Lokalni neuronski krugovi | 6 |
| 1.2.3. Donji motoneuron | 7 |
| 1.3. Patofiziologija..... | 7 |
| 1.3.1. Genetika | 7 |
| 1.3.2. Mehanizmi nastanka oštećenja motoneurona..... | 9 |
| 1.4. Klinička slika | 10 |
| 1.4.1. Oštećenje gornjeg motoneurona..... | 10 |
| 1.4.2. Oštećenje donjeg motoneurona | 11 |
| 1.5. Klasifikacija bolesti motornog neurona prema dobi i kliničkoj slici..... | 11 |
| 1.5.1. Bolest motornog neurona kod djece..... | 11 |
| 1.5.2. Bolest motornog neurona kod odraslih | 12 |
| 1.6. Dijagnostika | 15 |
| 1.6.1. Preporučena dijagnostička obrada..... | 16 |
| 1.6.2. Neurofiziološka dijagnostika - EMG | 16 |
| 1.6.3. Revidirani El Escorial kriteriji za ALS | 17 |
| 1.7. Liječenje..... | 18 |
| 1.7.1. Simptomatsko liječenje | 18 |
| 1.7.2. Farmakološko liječenje | 19 |

| | |
|---|----|
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA | 20 |
| 3. MATERIJALI I METODE | 22 |
| 3.1. Ispitanici..... | 23 |
| 3.2. Organizacija studije | 23 |
| 3.3. Mjesto istraživanja..... | 23 |
| 3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka | 23 |
| 4. REZULTATI | 24 |
| 4.1. Pacijenti s kliničkom slikom amiotrofične lateralne skleroze | 29 |
| 4.2. Pacijenti s kliničkom slikom progresivne bulbarne paralize | 33 |
| 4.3. Pacijenti s kliničkom slikom progresivne muskularne atrofije..... | 34 |
| 4.4. Pacijenti s kliničkom slikom primarne lateralne skleroze | 35 |
| 4.5. Pacijenti s kliničkom slikom hereditarne spastične parapareze..... | 35 |
| 5. RASPRAVA | 37 |
| 6. ZAKLJUČCI | 43 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE | 45 |
| 6. SAŽETAK | 52 |
| 7. SUMMARY | 55 |
| 8. ŽIVOTOPIS | 58 |

„Difficult roads often lead to beautiful destinations.“

Author Unknown

Zahvaljujem se dragom mentoru, doc. dr. sc. Gordanu Džamonji, na stručnom pristupu, zalaganju, poticajnosti i susretljivosti tijekom izrade mog diplomskog rada.

Hvala mojoj dragoj obitelji na bezuvjetnom razumijevanju i bezgraničnoj potpori tijekom mog akademskog obrazovanja.

Na kraju, hvala svim prijateljima i kolegama na bezgraničnoj pomoći, strpljenju i podršci kroz ovih 6 godina studiranja.

Uz vas sve je bilo lakše.

POPIS OZNAKA I KRATICA

| | |
|------------|--|
| ALS | amiotrofična lateralna skleroza |
| PBP | progresivna bulbarna paraliza |
| PLS | primarna lateralna skleroza |
| PMA | progresivna muskularna atrofija |
| SMA | spinalna mišićna atrofija |
| HSP | hereditarna spastična parapareza |
| MND | bolest motornog neurona (engl. <i>motor neuron disease</i>) |
| EMG | elektromiografija |

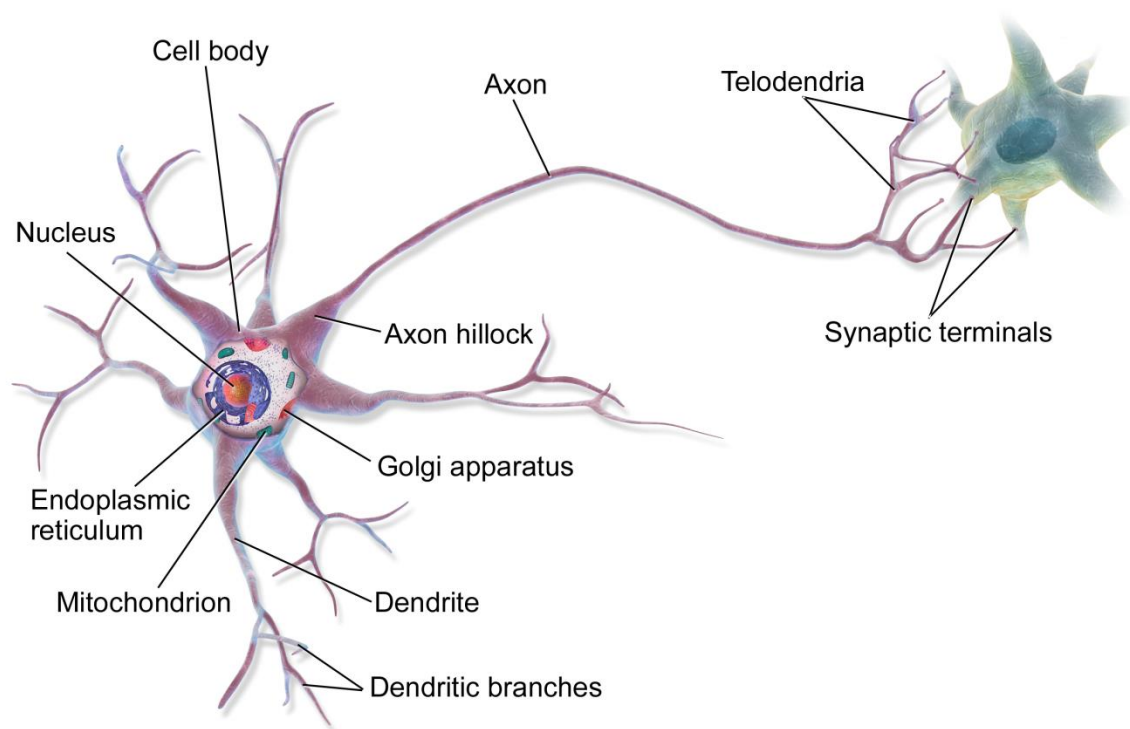
1. UVOD

Dijagnoza bolesti motornih neurona odnosi se na različit spektar bolesti sa fatalnom progresivnom mišićnom slabosti koja se pojavljuje kao posljedica degeneracije motornih neurona u korteksu mozga, produžene i kralježnične moždine. Obuhvaća bolesti koje predominantno ili isključivo zahvaćaju gornje motoričke neurone (npr. primarna lateralna skleroza), donje motoričke neurone (npr. spinalna mišićna atrofija) ili oboje (amiotrofična lateralna skleroza). Bolest može biti nasljedna ili stečena te ima širok spektar u podležućoj patološkoj slici i kliničkoj prezentaciji.

1.1. Anatomija

1.1.1. Građa neurona

Stanične sastavnice živčanog sustava mogu biti podijeljene u dvije glavne kategorije: živčane stanice ili neurone i stanice koje podržavaju neurone ili glijalne stanice. Neuroni su stanice specijalizirane za međustaničnu komunikaciju i električnu signalizaciju, što se očituje u sveukupnoj morfologiji i organizaciji membranskih sastavnica za signalizaciju na velike udaljenosti, ali i u strukturnoj i funkcionalnoj zamršenosti sinaptičkih dodira među neuronima (Slika 1). Najočitiiji morfološki znak specijalizacije neurona za komunikaciju pozamašno je grananje neurona. Dva najistaknutija načina tog grananja su prisutnost aksona i dendrita (1). To su izdanci neurona koji polaze iz temeljnog dijela neurona, soma ili tijela neurona. Tijelo neurona, koje čini trofično – metaboličko središte neurona, sadržava jezgru (nucleus) s genetskim materijalom neurona i perikarion, dio citoplazme, koji okružuje jezgru. Dendriti čine glavnu receptivnu površinu neurona preko koje se šire impulsi iz drugih neurona. Akson služi za provedbu živčanog impulsa i kontakt s drugim neuronima preko niza aksonskih završetaka – telodendrija na čijim krajevima se nalaze presinaptički završeci, koji zajedno čine prijenosni ili transmisijski dio neurona. Kontakt sa drugim neuronom obavlja se putem sinapse. Sinapse su morfološki i funkcionalno specijalizirani kontakt između neurona ili neurona i efektornih organa (4). Događaj koji prenosi signal preko tih udaljenosti samoobnavljajući je val električne aktivnosti koji se naziva akcijskim potencijalom. Promjenom u električnom potencijalu (naponu), po načelu "sve ili ništa", provodi se informacija duž membrane živčane stanice od jedne do druge točke u živčanom sustavu (1).



Slika 1. Morfologija neurona (preuzeto s:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0657_MultipolarNeuron.png)

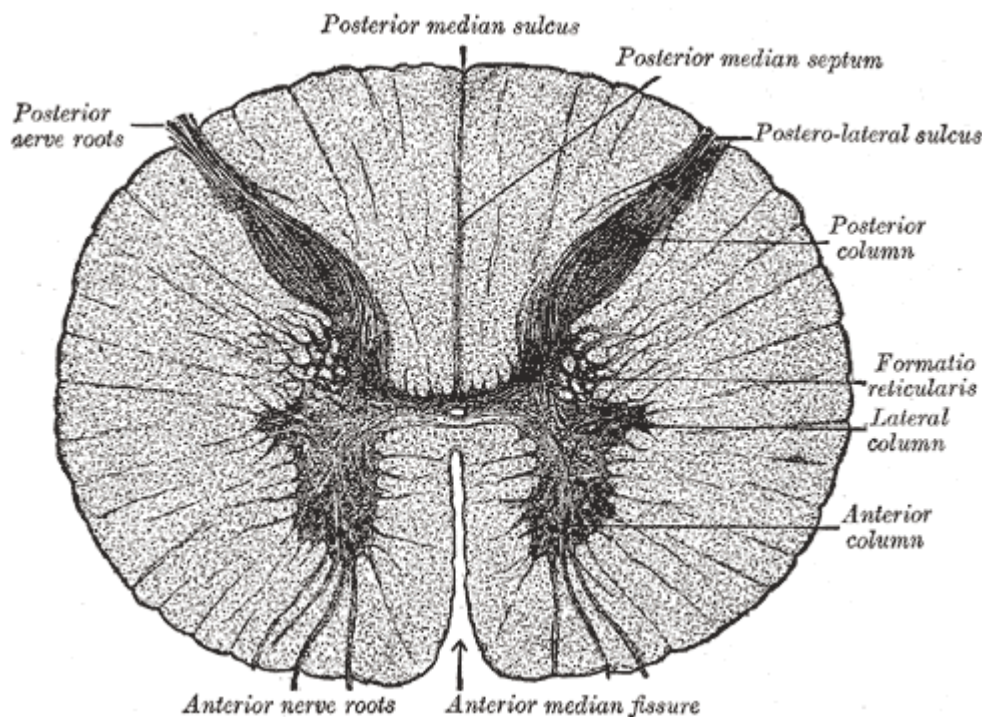
1.1.2. Primarna motorička kora

Važna struktura frontalnog režnja je precentralni girus. Kora precentralnog girusa naziva se još i motorička kora, a sadržava neurone čiji se aksoni projiciraju do donjih motoneurona u moždanom deblu i kralježničnoj moždini.

1.1.3. Kralježnična moždina

Kralježnična moždina se proteže kaudalno od produžene moždine. Polazi od spoja produžene i kralježnične moždine na razini prvog vratnog kralješka te dopire do razine 1. ili 2. lumbalnog kralješka kod odraslih. Podijeljena je u 4 regije: cervikalnu, torakalnu, lumbalnu i sakralnu. Unutrašnjost kralježnične moždine sačinjena je od sive tvari koju okružuje bijela tvar. Bijelu tvar čine živčana vlakna obavijena živčanom ovojnicom koja služe za prijenos informacija unutar središnjeg živčanog sustava. U poprečnom presjeku siva tvar se obično

dijeli u dorzalni (stražnji) i ventralni (prednji) rog (3). Siva tvar kralježnične moždine u poprečnom presjeku je struktura u obliku slova H s dvije simetrične polovice spojene uskim mostom, građenim od bijele i sive tvari, koji okružuje centralni kanal (Slika 2). Centralni kanal je produžetak 4. moždane komore ispunjen cerebrospinalnim likvorom te je s unutarnje strane obložen kubičnim endodimalnim stanicama. U prsnoj regiji količina sive tvari je manja nego u područjima cervikalnog i lumbosakralnog proširenja. U prsnoj regiji se posterolateralni dio prednjeg roga naziva lateralna kolumna i ona sadržava preganglijske stanice simpatičkog autonomnog živčanog sustava prsne i gornje lumbalne regije (4). Neuronima stražnjeg roga sive tvari primaju osjetne informacije koje ulaze u kralježničnu moždinu preko stražnjih korijena moždinskih živaca. Neuronima prednjeg roga sadržavaju tijela alfa i gama motoneurona čiji aksoni preko prednjih korijena moždinskih živaca završavaju na poprečnoprugastim mišićima (1).



Slika 2. Topografska anatomija kralježnične moždine (preuzeto s: <https://fpnotebook.com/legacy/Ortho/Anatomy/SpnlCrdAntmy.htm>)

1.2. Fiziologija silaznog motoričkog upravljanja

1.2.1. Gornji motoneuron

Gornji motoneuroni nalaze se u primarnoj motoričkoj kori, u nekoliko susjednih i vrlo povezanih područja stražnjeg dijela čeonog režnja, precentralnom girusu i paracentralnom režnjiću. Oni zajedno posreduju u planiranju i započinjanju složenih vremenskih nizova voljnih pokreta. Gornje motoneurone čine piramidalne stanice 5. sloja kore zajedno sa Betzovim stanicama, najvećim neuronima središnjeg živčanog sustava. Aksoni gornjih motoneurona silaze kortikobulbarnim putovima završavajući u moždanom deblu ili kortikospinalnim putovima, završavajući u kralježničnoj moždini. Duž svog toka aksoni prolaze kroz stražnji krak interne kapsule prednjeg mozga kako bi ušli u pedunkule velikog mozga na bazi srednjeg mozga. Zatim prolaze bazom ponsa i sjedinjuju se na ventralnoj površini produžene moždine gdje oblikuju medularne piramide (2).

Aksoni gornjih motoneurona, spuštajući se kortikobulbarnim putem, odvajaju se na određenim razinama pritom inervirajući jezgre kranijalnih živaca, retikularnu formaciju i nucleus ruber. Primarno završavaju na lokalnim neuronskim krugovima, prije negoli na donjim motoneuronima moždanog debla. S važnom iznimkom kortikobulbarnih ulaznih informacija koje upravljaju donjim dijelom lica i jezikom, većina kortikobulbarnih ulaznih informacija za motoričke jezgre moždanog debla završava bilateralno (2).

Na kaudalnom kraju produžene moždine 90% kortikospinalnih aksona piramidalnog puta križa središnju liniju (*decussatio pyramidum*) kako bi ušli u lateralne kolumne na suprotnoj strani kralježnične moždine gdje tvore *tractus corticospinalis lateralis*. Preostalih 10% ulazi u kralježničnu moždinu bez križanja i tvori *tractus corticospinalis ventralis* (anterior). Lateralni kortikospinalni put izravni je put aksona gornjih motoneurona iz kore velikog mozga u kralježničnu moždinu. Završava primarno na lateralnim dijelovima prednjeg roga i intremedijalne sive tvari. Neki aksoni stvaraju sinapse izravno sa donjim motoneuronima (alfa – motoneuroni) koji upravljaju distalnim dijelovima udova, što se odnosi na mišiće šake i podlaktice. Većina ostalih aksona put završava na lokalnim neuronskim krugovima koji su odgovorni za nadzor pokreta (2).

1.2.2. Lokalni neuronski krugovi

Lokalni neuronski krugovi nalaze se u sivoj tvari kralježnične moždine i tegmentuma moždanog debla. Relevantne stanice uključuju neurone lokalnih krugova i donje motoneurone, koji šalju aksone iz moždanog debla i kralježnične moždine da bi inervirali skeletne mišiće glave i tijela. Neuroni lokalnih krugova glavni su izvor sinaptičkih veza donjih motoneurona te primaju osjetna vlakna kao i silazne projekcije iz viših centara, kortikalnih područja prednjeg režnja, uključujući Brodmannovo polje 4 (primarna motorička kora) i nekoliko dijelova premotoričke kore u Brodmannovu polju 6, nužne za planiranje, započinjanje i usmjeravanje sljedova voljnih pokreta (5).

Za normalnu refleksnu aktivnost potrebna je uredna funkcija neuronskog kruga koji ima pet osnovnih dijelova: receptor, osjetna živčana vlakna, interneuroni kralježnične moždine, motorna živčana vlakna te ciljni organ. Refleksi se dijele na vlastite (miotatske), koji su monosinaptički i tuđe (kožne, sluzničke), koji su polisinaptički (5).

Miotatički refleks, ili refleks istežanja, je jednostavan primjer neuronskog kruga. Aferentni neuroni koji kontroliraju refleks osjeta su neuroni čija tijela leže u perifernom gangliju dorzalnog korijena i čiji periferni aksoni završavaju u osjetnim završetcima u skeletnom mišiću. Gangliji koji služe istoj funkciji u većem dijelu glave i vrata nazivaju se gangliji kranijalnih živaca. Središnji aksoni aferentnih osjetnih neurona ulaze u kralježničnu moždinu gdje završavaju u mnoštvu središnjih neurona koji su uključeni u regulaciju tonusa mišića. To su motorički neuroni koji čine eferentne neurone refleksnog luka. Jedna skupina motoričkih neurona u ventralnom rogu kralježnične moždine projicira se do mišića pregibača (fleksora), a druga do mišića ekstenzora (ispružača). Interneuroni primaju sinaptičke kontakte od osjetnih aferentnih neurona i stvaraju sinapse na eferentnim motoričkim neuronima. U mogućnosti su modulirati vezu između ulaza i izlaza (*input – output*). Ishod je komplementarna aktivacija i inaktivacija sinergističkih i antagonističkih mišića koji nadziru položaj uda (1).

1.2.3. Donji motoneuron

Uzduž kralježnične moždine, i u mediolateralnoj dimenziji, jasno se vidi uređeni odnos smještaja skupine donjih motoneurona i mišića koje inerviraju. To uređenje oslikava prostornu mapu muskulature tijela. Svaki donji motoneuron inervira mišićno vlakno unutar pojedinog mišića. Svi motoneuroni koji inerviraju jedan mišić, nazvani motoričkom jedinicom za taj mišić, grupirani su zajedno u štapičaste nakupine koje idu paralelno s dugom osi kralježnične moždine, kroz jedan ili više segmenata. Neuroni koji inerviraju mišić trupa smješteni su medijalno u kralježničnoj moždini. Lateralno od tih skupina stanica nalaze se motoričke jedinice koje inerviraju mišiće smještene progresivno sve više lateralno u tijelu (2).

1.3. Patofiziologija

1.3.1. Genetika

1.3.1.1. Genetika amiotrofične lateralne skleroze

Oko 90% slučajeva amiotrofične lateralne skleroze (ALS) je sporadično, bez poznatog uzroka bolesti. Dvije trećine nasljednih slučajeva (engl. *familial cases*) i 10% sporadičnih slučajeva može biti objašnjeno genetikom. Povezanost sa mutacijama gena za bakar/cink superoksid dizmutazu (SOD1) pokazuje 20% nasljednih autosomno dominantnih oblika sa znakovima oštećenja gornjeg i donjeg motoneurona, dok 40% nasljednih oblika pokazuje povezanost sa heksanukleotidnim ponavljanjem područja C9orf72 na 9. kromosomu. Drugi autosomno dominantni oblici bolesti su povezani sa mutacijama vezanim uz gen SETX (protein senataksin), gen FUS (RNA vezujući gen), gen VAPB (membranski protein povezan sa vitaminom B), gen ANG (protein angiogenin), gen TARDP (TAR-DNA vezujući protein), gen FIG4, gen ATXN2 (protein ataxin 2) ili gen VCP (enzim valozin-sadržavajući protein). Autosomno recesivni oblici povezani su sa genom ALSN (protein alsin) te OPTN (protein optineurin). Pojavljuju se i oblici povezani sa X vezanim nasljeđem. Također, polimorfizam gena za vaskularno endotelijalni faktor rasta (VEGF) može povećati rizik za bolest motornih neurona (7).

1.3.1.2. Genetika progresivne bulbarne paralize

Smatra se da spolni hormoni imaju utjecaja na veću pojavnost bulbarnog oblika amiotrofične lateralne skleroze, odnosno progresivne bulbarne paralize kod žena. Bulbarni oblik ALS-a najčešće je povezan sa mutacijama C9orf72 gena, dok oblici ALS-a povezani sa mutacijama superoksid dizmutaze 1 (SOD1) nikad ne počinju sa bulbarnim simptomima (33).

1.3.1.3. Genetika primarne lateralne skleroze i progresivne muskularne atrofije

Izolirani oblici oštećenja gornjeg ili donjeg motoneurona, kao što su primarna lateralna skleroza (PLS) i progresivna muskularna atrofija (PMA), vidljivi kroz kliničku sliku pacijenta za vrijeme života, imaju mutacije kao i kod oboljelih od ALS-a. Posmrtno, autopsijom kod obiju bolesti dokazana su oštećenja i gornjih i donjih motoneurona. PLS i PMA se stoga smatraju samo različitim krajevima spektra iste bolesti – amiotrofične lateralne skleroze (33).

1.3.1.4. Genetika hereditarne spastične parapareze

Hereditarna spastička parapareza (HSP) je genetički heterogena skupina bolesti. Danas je poznato više od dvadeset genetički različitih oblika bolesti s autosomno dominantnim, autosomno recesivnim i uz X-kromosom vezanim nasljeđivanjem (6). Otkriveno je najmanje 48 lokusa čije mutacije uzrokuju bolest, a označavaju se sa SPG 1-48. Deset gena uzrokuju autosomno dominantni oblik bolesti, ali najčešća je mutacija gena za spastin-SPG4 koja se obično prezentira jednostavnim oblikom bolesti. Mutacija SPG3 je izražena kod oblika bolesti koja se pojavljuje kod mlađih ljudi. Autosomno recesivni oblici uzrokuju jednu trećinu do sada poznatih slučajeva, a uzrokovani su mutacijom jednog od dvanaest gena. Najčešće su mutacije gena SPG7 i SPG5. Mentalna retardacija i tanak corpus callosum vidljiv na MR-u vezani su uz mutacije SPG11 i SPG15 (21). X-vezani kao i autosomno recesivni oblici bolesti imaju kompleksnu kliničku sliku. Identifikacija HSP mutacije potvrđuje dijagnozu, no negativan nalaz ne isključuje bolest (6).

1.3.1.5. Genetika spinalne mišićne atrofije

Spinalna mišićna atrofija (SMA) je autosomno recesivna genetska bolest u kojoj dolazi do gubitka SMN1 gena na kromosomu 5q13.2 (19). Protein, kao produkt SMN1 gena, važan je u stvaranju spliceosoma, kompleksnih molekula koje sudjeluju u obradi pre-mRNA u mRNA izrezujući introne (16). Fenotip bolesti temelji se na prisutnosti drugog gena, SMN2, također smještenog na kromosomu 5. Broj kopija SMN2 gena utječe na kliničku prezentaciju bolesti. Proučavanjem genoma bolesnika sa SMA utvrđeno je da je težina bolesti obrnuto proporcionalna broju kopija gena SMN2, koji iz tog razloga služi kao biomarker težine bolesti. Bolesnici koji boluju od SMA tip 1 sadržavaju dvije kopije SMN 2 gena, SMA tip 2 sadrži dvije ili tri kopije, dok SMA tip 3 sadrži tipično tri ili više kopija SMN 2 gena. Bolesnici s pet ili više kopija SMN 2 gena su asimptomatski, ali oni imaju 50% šanse da su nositelji mutacije (20).

1.3.1.6. Genetika spinobulbarne muskularne atrofije (Kennedy sindrom)

Kennedyjev sindrom je bolest koja nastaje recesivnim X-kromosomskim nasljeđivanjem, a vezana je uz abnormalnu trinukleotidnu CAG ekspanziju na androgenom receptorskom genu (6). Bolest se manifestira u pacijenata koji imaju više od 40 ponavljanja. Zahvaćeni proteinski produkt, androgeni receptor, dovodi do degeneracije motoneurona (18).

1.3.2. Mehanizmi nastanka oštećenja motoneurona

Mutacija SOD1 gena stvara predispoziciju za smrt stanice motoneurona zbog toksičnog nakupljanja defektnog proteina u motornim neuronima i astrocitima. Također, akumulacija defektnog DNA vezujućeg TAR proteina 43 kDa (TDP-43), izazvana mutacijom gena TARDBP, koji ima veliku ulogu u obradi RNA, odgovorna je za 5% nasljednih oblika bolesti (8, 9). TDP-43 agregacija može se naći i u pacijenata bez mutiranog oblika gena, što može značiti da ima ulogu i u sporadičnim oblicima bolesti te se smatra da je usko povezana sa frontotemporalnom demencijom. Heksanukleotidno ponavljanje (GGGGCC) u

nekodirajućoj regiji 9. kromosoma (C9orf72) ima velikog značaja u nasljednim oblicima bolesti kada dosegne više od 30 ponavljanja. Smatra se da ima najvećeg udjela u genetski bolesti, 40% u nasljednim i 10% u sporadičnim oblicima bolesti (10-12).

Agregacija defektnih proteina u obliku intracelularnih citoplazmatskih eozinofilnih nakupina, nazvanih Bunina tjelešca, utječe na normalno funkcioniranje stanica (13). Nemogućnost degradacije proteina preko ubikvitin-proteasoma uzrokuje disfunkciju stanica. U stanicama izloženim stresu akumuliraju se TDP-43 i FUS proteini koji, stvarajući proteinske agregate raspršene po citoplazmi, uzrokuju RNA toksičnost te pogoršanje staničnog transporta zbog oštećenja staničnog citoskeleta (12, 14, 15).

1.4. Klinička slika

1.4.1. Oštećenje gornjeg motoneurona

Oštećenje gornjeg motoneurona karakterizirano je povišenim tonusom spastičnog tipa. Smatra se posljedicom gubitka ili oslobađanja od normalnog inhibicijskog utjecaja moždane kore na motoričke stanice prednjih rogova kralježnične moždine. Obilježje spastički povišenog mišićnog tonusa je elastični otpor koji se pojavljuje prilikom pokušaja pasivne kretnje. Spastični mišići su na palpaciju tvrdi i napeti. Obično su jače pogođeni antigravitacijski mišići: fleksori ruku i ekstenzori nogu (5).

Uz oštećenje gornjeg motornog neurona javlja se motorička slabost mišića. Djelomična oduzetost naziva se pareza, a potpuna kljenut paraliza ili plegija. Blagom parezom označavamo mogućnost podizanja uda, puni opseg kretnje uz mogućnost savladavanja samo submaksimalnog otpora. Srednje teškom parezom označavamo savladavanje sile teže i podizanje uda uz manji opseg kretnje. Teškom parezom označavamo povlačenje uda po podlozi bez mogućnosti podizanja, odnosno, savladavanja sile teže (5).

Pojačanje miotatskih refleksa pri oštećenju gornjeg motoneurona može kulminirati pojavom klonusa, patoloških refleksa i epirefleksije te dolazi do slabljenja ili gubitka kožnih refleksa (trbušnih). Klonus je uvijek znak oštećenja gornjeg motornog neurona. Sastoji se od ritmičkih susljednih kontrakcija mišića izazvanih produženim istezanjem mišića koje traju čitavo vrijeme produženosti mišića te se ne iscrpljuju, što ga razlikuje od subklonusa.

Patološki refleksi su svi refleksi koji se ne mogu izazvati u zdravih osoba. Na gornjim udovima dokazujemo ih izazivanjem Hoffmanova znaka, koji se očituje u fleksiji i adukciji palca te fleksiji kažiprsta i drugih prstiju kao odgovor na fleksiju distalne falange srednjeg prsta. Na donjim udovima dokazujemo ih izazivanjem Babinskijevog refleksa, gdje se umjesto plantarne fleksije prstiju javlja tonička ekstenzija palca i lepezasto širenje (abdukcija) ostalih prstiju. Epirefleksija je proširenje refleksne zone s mogućnošću izazivanja refleksa iznad i ispod tetive ispitivanog mišića (5).

1.4.2. Oštećenje donjeg motoneurona

Zbog oštećenja ganglijskih stanica u kralježničnoj moždini ili u jezgrama moždanih živaca u produženoj moždini nastaje specifičan sindrom oštećenja donjeg motornog neurona. Karakteristični simptomi oštećenja su paraliza mišića tj. motorička slabost mišića, zatim gubitak mišićnog tonusa i refleksne aktivnosti u zahvaćenom mišiću zbog oštećenja motoričkog dijela refleksnog luka te pojava fascikulacija i atrofije zbog denervacije zahvaćenog mišića. Fascikulacije su brze kontrakcije skupine mišićnih vlakana jedne motoričke jedinice koje nisu dovoljno snažne da uzrokuju pokrete zglobova. Takvo iregularno i intermitentno titranje mišića ("igranje mišića") može se zamijetiti kroz kožu. Pojavljuju se u mirovanju, no mogu se izazvati ili pojačati mehaničkim podražajem, hladnoćom i umorom (5).

1.5. Klasifikacija bolesti motornog neurona prema dobi i kliničkoj slici

1.5.1. Bolest motornog neurona kod djece

1.5.1.1. Spinalna mišićna atrofija

Spinalna mišićna atrofija (SMA) je nasljedna bolest u kojoj patološki proces zahvaća živčane stanice donjeg motornog neurona. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno i prema kliničkoj slici bolest se dijeli na četiri tipa (6).

SMA I (Werdning – Hoffmanova bolest, infantilni oblik) tzv. *Floppy infant*. Manifestira se u prvih 6 mjeseci života. Dijete ima teškoće u sisanju, gutanju i disanju. U razvojnom stadiju bolesti klinički je prisutna i atrofija jezika, s fascikulacijama mišića, hipotrofijom mišića udova, sa sniženim ili ugašenim miotatskim refleksima. Nema osjetnih poremećaja, i nikad nisu zahvaćeni ekstraokularni mišići (16). Dijete ne može sjediti samostalno, a smrt nastupa najčešće u prve dvije godine života (6).

SMA II (kronična Werdning – Hoffmanova bolest, intermedijarni oblik) pojavljuje se u djece u dobi između 6 i 18 mjeseci i srednje je težine razvoja. Oboljela djeca postižu manju samostalnost, mogu sjediti bez pomoći. Karakteriziran je motoričkom slabošću i atrofijom mišića gornjih udova, no bulbarne tegobe su rijetkost. Progresijom bolest uzrokuje teži oblik kifoskolioze i razvoj kontraktura. Ipak, bolest ima sporiju progresiju od SMA I i bolesnici dožive do trideset godina života (6).

SMA III (Kugelberg – Welanderov sindrom, juvenilni oblik) je kroničan oblik bolesti. U djece se simptomi pojavljuju nakon 18 mjeseci, ali može nastupiti i u rano adolescentno doba. U oko 60% bolesnika bolest započinje asimetrično, u proksimalnim mišićima gornjih i donjih udova. Tijek bolesti je polagano progresivnog karaktera, s razvojem težeg deficita već u rano mladenačko doba. Uz to, bolesnici zapažaju fascikulacije u mišićima u mirovanju. Pregledom se nalazi smanjena mišićna snaga uz atrofiju mišića. Bolesnici pokazuju teškoće pri hodu, osobito pri uspinjanju stubama (6).

1.5.2. Bolest motornog neurona kod odraslih

1.5.2.1. Amiotrofična lateralna skleroza

ALS, poznata kao i Lou Gehrigova bolest, je najčešća progresivna bolest motornih neurona u odraslih. Očituje se kao bezbolna progresivna slabost mišića (6). Ime bolesti dolazi od njezinog patološkog opisa; amiotrofija, što znači gubitak mišića te lateralna skleroza, što se odnosi na oštećenje lateralnog kotikospinalnog puta (13). Bolest je većim dijelom sporadična, a u manjeg dijela bolesnika nasljedna. Postoji nekoliko fenotipova preko kojih se može očitovati: spinalni, bulbarni, respiratorni oblik i frontotemporalna demencija (34). Heterogenost fenotipova očituje se kroz to da o njima ovisi kad bolest počinje, koliko je preživljenje, koji su genetički uzroci i kakav je utjecaj na kognitivne sposobnosti. Patološki

proces započinje u motoneuronima perifernog i središnjeg živčanog sustava. Kliničke značajke bolesti su disfunkcija gornjeg motoneurona, koja se očituje kroz spastičnost, hiperrefleksiju, epirefleksiju i patološke reflekse te disfunkcija donjeg motoneurona, koja se očituje kroz slabljenje mišićne snage, fascikulacije i atrofiju, najčešće malih mišića šaka. Klinički znakovi oštećenja gornjeg motoneurona za bulbarnu regiju su pojačani refleksi povraćanja, refleksi sisanja, pseudobulbarni afekt (patološki smijeh i plač) i forsirano zijevanje. Za cervikalnu regiju su karakteristični patološki refleksi kao Hoffmanov i Tromnerov znak te refleksi fleksora prstiju šake. Za torakalnu regiju značajan je gubitak površinskog abdominalnog refleksa, a za lumbosakralnu Babinskijev znak. Ako se dokaže postojanje gubitka osjeta, oštećenje bulbomotorike ili pak disfunkcija sfinktera, dijagnozu ALS-a možemo isključiti (25).

1.5.2.2. Progresivna bulbarna paraliza

Progresivna bulbarna paraliza (PBP) nastaje zbog oštećenja jezgara moždanih živaca u moždanom deblu, odnosno donjih motornih neurona. Klinički se manifestira progresivnom slabošću pomicanja jezika, podizanja mekog nepca i fonacije s izrazitim poremećajem artikulacije. U početku može biti zahvaćen farinks što dovodi do otežanog gutanja, dok zahvaćanje masetera otežava žvakanje. Prognoza je kod takvih bolesnika vrlo loša zbog rizika progresivnih respiracijskih komplikacija i aspiracijske pneumonije (6).

1.5.2.3. Primarna lateralna skleroza

Primarna lateralna skleroza (PLS) je rijetka, sporo progresivna bolest gornjih motoričkih neurona. Često se prezentira spastičnošću svih četiriju udova, koja započinje simetrično na donjim udovima. Mali broj pacijenata ima bulbarnu kliničku sliku bolesti koja se očituje dizartrijom, disfagijom i pseudobulbarnim afektom. Kliničkim pregledom dokazujemo spastičnost udova, hiperrefleksiju i patološke reflekse. Često se razvija i urinarna urgencija i abnormalnosti pokreta očnih mišića. Antigravitacijski testovi će uglavnom u pacijenata biti uredni, iako se razvija mišićna slabost. Dijagnoza se postavlja kada pacijenti imaju najmanje 4 godine progresivnu bolest samo gornjih motoneurona (22).

1.5.2.4. Spinalna mišićna atrofija

SMA IV (adultni oblik) je nasljedni oblik bolesti donjeg motoneurona koji se javlja u trećem desetljeću. Smatra se da je to kasni oblik SMA III. Bolesnici imaju normalan životni vijek. Započinje proksimalnom slabošću donjih udova (16, 17).

1.5.2.5. Progresivna muskularna atrofija

Progresivna muskularna atrofija (PMA) je adultni oblik oštećenja donjeg motornog neurona koja se razlikuje od nasljednog adultnog oblika SMA po tome što se pojavljuje asimetrično, distalno i/ili proksimalno te ima bržu progresiju simptoma. Smatra se da ima sličnu simptomatologiju kao i ALS, ali bez znakova oštećenja gornjeg motornog neurona (33).

1.5.2.6. Hereditarna spastička parapareza (HSP)

Hereditarna spastička parapareza je sporo progredirajuća nasljedna bolest. Postoji više od dvadeset genetički različitih oblika s autosomno dominantnim, autosomno recesivnim i X vezanim nasljeđivanjem, kojima je zajednička karakteristika sporo progredirajući poremećaj hoda. Razlikuju se dva osnovna oblika bolesti: jednostavan i kompliciran. Jednostavan oblik bolesti karakteriziran je razvojem spastičke parapareze s povišenim miotatskim i patološkim refleksima zbog aksonalne degeneracije kortikospinalnog puta u torakolumbalnom području te poremećajem funkcije sfinktera u smislu urgencije ili otežanog započinjanja mokrenja, kao i manji poremećaj osjeta vibracije. Kompliciran oblik bolesti, uz spastičku paraparezu, ima pridruženu optičku atrofiju, retinopatiju, mentalnu retardaciju, demenciju, ekstrapiramidne poremećaje i perifernu neuropatiju (6). Diferencijalno dijagnostički HSP moramo razlučiti od primarne lateralne skleroze. Obje bolesti imaju jednaku prezentaciju simptoma na donjim udovima, dok PLS u kliničkoj slici ima i simptome oštećenja gornjeg motoneurona na gornjim udovima i bulbarnoj regiji (35).

1.5.2.7. Spinobulbarna muskularna atrofija (Kennedyjev sindrom)

Kennedyjev sindrom je bolest koja isključivo zahvaća motoričke stanice prednjih rogova kralježnične moždine. Bolest nastaje recesivnim X-kromosomskim nasljeđivanjem. Pojavljuje se uvijek kod muškaraca, dok se kod žena, koje su nositelji mutacije, simptomi pojavljuju u blažim oblicima (18). Karakterizirana je motoričkom slabošću više izraženom na proksimalnim nego distalnim dijelovima udova, uz prisutnost tremora i fascikulacija. Zahvaćeni su i mišići lica, jezika kao i mastikatorni mišići, uz pojavu disfagije i disartrije u kasnijoj fazi bolesti. Osobito su karakteristične fascikulacije na bradi i oko usnica (6). Zbog toga što mutacija zahvaća protein koji kodira androgeni receptor javljaju se i endokrinološki simptomi kao ginekomastija, oligospermija, impotencija i neplodnost. Također, pacijenti imaju i povećan rizik za obolijevanje od dijabetesa (18). Kennedyjev sindrom smatra se najblažim oblikom bolesti motoričkih neurona. Pokazuje progresiju tijekom nekoliko mjeseci, sa spontanom poboljšanjima pa i regresijom simptoma (6).

1.6. Dijagnostika

Bolesti motornog neurona dijagnosticiraju se na temelju progresivne kliničke slike. Korištenje elektromioneurografije (EMG) služi u svrhu potvrde dijagnoze kroz prikaz aktivne denervacije, koja je znak propadanja motornih neurona. Ostale slikovne i laboratorijske dijagnostičke metode služe samo za isključenje bolesti koje imitiraju bolest motornih neurona.

1.6.1. Preporučena dijagnostička obrada

Tablica 1. Preporučena dijagnostička obrada bolesti motornog neurona (30)

| | Obavezno | U nekim slučajevima |
|------------------------------|---|--|
| Krv i serum | Hematološka i biokemijska obrada (uključujući vitamin B12, folnu kiselinu, elektroforezu i imunoelektroforezu proteina seruma, TSH, FT4, FT3, PTH Elektroliti: Na, K, Cl, Ca, P) | ACE, laktat, heksozaminidaza A i B, antigangliozidna protutijela, anti Hu i MAG, imunološka obrada, anti NACHR i MuSK, serologija na B burgdorferi, viruse (uključujući HIV) |
| Likvor | | Stanice, citologija, proteini, glukoza, laktat, elektroforeza, serologija na neurotropne viruse i B burgdorferi |
| Urin | | Kalcij, olovo u 24-satnom urinu, živa, mangan |
| Neurofiziološka dijagnostika | Elektromiografija Elektroneurografija | |
| Radiološka dijagnostika | MR (mozak/vratni dio kralježnice, prsni i slabinski dio kralježnice) RTG srca i pluća | |

1.6.2. Neurofiziološka dijagnostika - EMG

Metode koje ispituju provođenje neurona korisne su u dijagnosticiranju bolesti motornog neurona i isključenju perifernih neuronskih oštećenja. Ukazuju na to da je kod

ALS-a i njezinih fenotipova osjetna funkcija provođenja sačuvana, a motorička oštećena. To se ne odnosi na Kennedyjevu bolest i HSP kod kojih može biti oštećena i osjetna funkcija provođenja živčanih impulsa. Oštećenje motoričke funkcije u ALS-u očituje se kroz prikaz niskih amplituda provođenja, zatim denervacijskih promjena kao što su fibrilacije te reinervacijskih promjena kao što su produženo trajanje i polifazni potencijali motoričkih jedinica. Ispitivanje provođenja mora uključivati najmanje tri regije, cervikalnu, torakalnu i lumbalnu, sa početkom ispitivanja provođenja u regiji koja je najviše zahvaćena (29).

1.6.3. Revidirani El Escorial kriteriji za ALS

Nakon neurološkog pregleda, anamneze, učinjene dijagnostičke obrade i praćenja bolesnika, dijagnozu ALS-a možemo postaviti s različitim stupnjem sigurnosti i ona se treba temeljiti na prihvaćenim kriterijima.

Tablica 2. Revidirani El Escorial kriteriji (31)

| Klinički sigurna ALS | Znakovi oštećenja GMN i DMN u tri regije |
|--|--|
| Klinički definitivna ALS – laboratorijski podržana | GMN i/ili DMN znakovi u jednoj regiji i nalaz genetske obrade da je bolesnik nositelj patološkog gena |
| Klinički vjerojatna ALS | GMN i DMN znakovi u dvije regije s UMN znakovima rostralno od DMN znakova |
| Klinički vjerojatna ALS – laboratorijski podržana | GMN znakovi u jednoj ili više regija i DMN znakovi u EMG nalazu u najmanje dvije regije |
| Klinički moguća ALS | GMN i DMN znakovi u jednoj regiji ili GMN znakovi u dvije regije ili GMN i DMN znakovi u dvije regije bez GMN znakova rostralno od DMN znakova |

1.7. Liječenje

Unatoč tome što ne postoji terapija koja može zaustaviti progresiju bolesti ili joj pak promijeniti tijek, važno je informirati pacijente o dostupnosti liječenja koje poboljšava preživljenje, kvalitetu života i fizičko funkcioniranje (23). Kako bolest napreduje, važno je i savjetovanje i donošenje odluke o željenom kraju života s ciljem izbjegavanja obavljanja nepotrebnih intervencija, npr. hitne traheostomije (24).

1.7.1. Simptomatsko liječenje

Tablica 3. Farmakoterapija simptoma i komplikacija ALS (32)

| Simptom | Terapija |
|--------------------------------|---|
| Bolni grčevi | Karbamazepin 200 mg Magnezij, Vitamin E |
| Spasticitet | Baklofen 10-80 mg Tizanidin 6-24 mg Memantin 10-60 mg |
| Patološki plač i smijeh | Amitriptilin 10-150 mg Litium karbonat 400-800 mg L-dopa 500-600 mg |
| Salivacija | Amitriptilin 0.1-0.2 mg sc/i.m. Atropin 0,25-0,75 mg Klonidin 0,15-0,3 mg |
| Nesanica | Diazepam 5-10 mg |
| Gusta slina koja ometa disanje | Hidracija, pareneteralna prehrana |
| Bol | Prema ljestvici liječenja boli WHO |

Respiratorna insuficijencija u oboljelog od ALS-a posljedica je slabosti bulbarnih i respiratornih mišića, a nerijetko je dodatno pojačana otežanim gutanjem slin i aspiracijom. Vitalni kapacitet (VC) i plinske analize su najšire upotrebljavani parametri za procjenu respiratorne funkcije i oksigenacije. Prvi klinički znak otežane ventilacije noću je dnevna pospanost i pojačan umor. Najčešći oblici ventilacije u ALS-u su neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (NIV) i ventilacija putem traheostome (TV). Nema jasnih smjernica u kojem trenutku i koji oblik ventilacije treba primijeniti.

Početne smetnje gutanja mogu se ublažiti načinom pripravljanja hrane, razrjeđivanjem guste i blagim ugušćivanjem tekuće hrane. Pri svakom pregledu treba obratiti posebnu pozornost na bulbarne simptome i mogući gubitak tjelesne mase bolesnika. Bolesnika se može naučiti tehnikama koje olakšavaju gutanje kao što su supraglotičko gutanje, Mendelsohnov manevar te posturalne promjene i vježbe (32).

Dijetetske mjere u oboljelih od ALS-a sa smetnjama gutanja su važne zbog prilagođene konzistencije i vlažnosti hrane te zbog potrebe za visoko hranjivim obrocima koji će svesti na minimum gubitak mišićne mase i mogući manjak kalorijskog unosa.

Nazogastrična sonda i PEG se primjenjuju u bolesnika u kojih prethodno navedene tehnike više ne dovode do zadovoljavajućih učinaka. Preporuka je da se PEG postavi kada dođe do pada tjelesne mase za 10%. Nazogastrična sonda se preporučuje za kratkotrajnu primjenu.

1.7.2. Farmakološko liječenje

Za liječenje ALS-a i njezinih fenotipova koristi se riluzol u dozi 2 x 50 mg peroralno. Riluzol posjeduje antiglutamatna svojstva i blokira glutaminergičku transmisiju u SŽS (6). Njegova učinkovitost u liječenju bolesti je mala, međutim, dovodi do usporavanja progresije bolesti i produljuje život za dva do tri mjeseca (26,27). Iako ga pacijenti uglavnom dobro podnose, kod nekih pacijenata mogu se javiti gastrointestinalne nuspojave i umor. Zbog toga svaki treći mjesec moraju se provjeravati jetreni enzimi te ako se alanin aminotransferaza (ALT) poveća za pet puta iznad gornje granice daljnju terapiju treba prekinuti. Rijetka komplikacija koja se također može pojaviti je hipersenzitivni pneumonitis (28).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog rada su:

1. Prikazati incidenciju bolesti motornog neurona na području Splitsko – dalmatinske županije.
2. Prikazati zastupljenost pojedinog oblika MND u pacijenata hospitaliziranih u Klinici za neurologiju KBC Split.
3. Prikazati spolnu distribuciju svakog pojedinog oblika MND.
4. Prikazati prosječnu dob pacijenata s kliničkom slikom MND.
5. Prikazati prosječno vrijeme preživljenja pacijenata svakog pojedinog oblika MND.

Hipoteze:

1. Incidencija MND u Splitsko – dalmatinskoj županiji je slična incidenciji MND u europskoj populaciji.
2. Najčešći oblik MND je amiotrofična lateralna skleroza.
3. MND je češća u muškaraca.
4. Prosječna dob oboljelih je 65 godina.
5. Prosječno vrijeme preživljenja je 20-48 mjeseci.

3. MATERIЈALI I METODE

3.1. Ispitanici

Svi pacijenti s novootkrivenom bolesti motornog neurona liječeni u Klinici za neurologiju KBC Split u periodu od početka 2008. godine do kraja 2017. godine.

Kriteriji uključenja bili su hospitalizacija u Klinici za neurologiju KBC Split od 1. siječnja 2008. godine do 31. prosinca 2017. godine te prvi put postavljena dijagnoza bolesti motornog neurona.

Kriteriji isključenja bili su nepotpuna medicinska dokumentacija, nepotpuna dijagnostička obrada te eventualne naknadne hospitalizacije zbog terapijskih ili dijagnostičkih postupaka.

3.2. Organizacija studije

Provedeno istraživanje po organizaciji je retrospektivno. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC Split te je provedeno u skladu sa svim etičkim principima sedme revizije Helsinške deklaracije iz 2013. godine.

3.3. Mjesto istraživanja

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

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podaci o osnovnim demografskim karakteristikama (dob i spol), simptomima i znakovima bolesti, vrsti neurološkog deficita, kliničkoj slici i dijagnozi bolesti te ishodu bolničkog liječenja su prikupljeni uvidom u protokol i arhivu povijesti bolesti pacijenata liječenih u Klinici za neurologiju. Kontaktirajući pacijente ili članove njihovih obitelji došli smo do podataka o preživljenju. Prikupljeni podaci su uneseni i obrađivani u Microsoft Excel-u, računalnom programu za izradu tabličnih proračuna i u MedCalc-u, statističkom programu za računalno sučelje Windows 10 (MedCalc software, Mariakerke, Belgija; verzija 14.8.1.0). Razlike srednjih vrijednosti kvantitativnih podataka između skupina testirane su t-testom, dok je povezanost kategorijskih varijabli testirana hi-kvadrat testom. Razina statističke značajnosti za navedene testove postavljena je na $p < 0.05$.

4. RESULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine u Klinici za Neurologiju KBC Split pod dijagnozom bolesti motornog neurona (MND) hospitalizirano je 59 pacijenata. Pacijenti su raspoređeni u pet skupina ovisno o kliničkoj slici (Tablica 4). U prvu skupinu uvršteni su pacijenti s kliničkom slikom ALS, u drugu s kliničkom slikom PBP, u treću s kliničkom slikom PMA, u četvrtu s kliničkom slikom PLS te u petu skupinu pacijenti s kliničkom slikom HSP.

Tablica 4. Prikaz raspodjele pacijenata s MND po skupinama – izraženo brojčano i postotkom

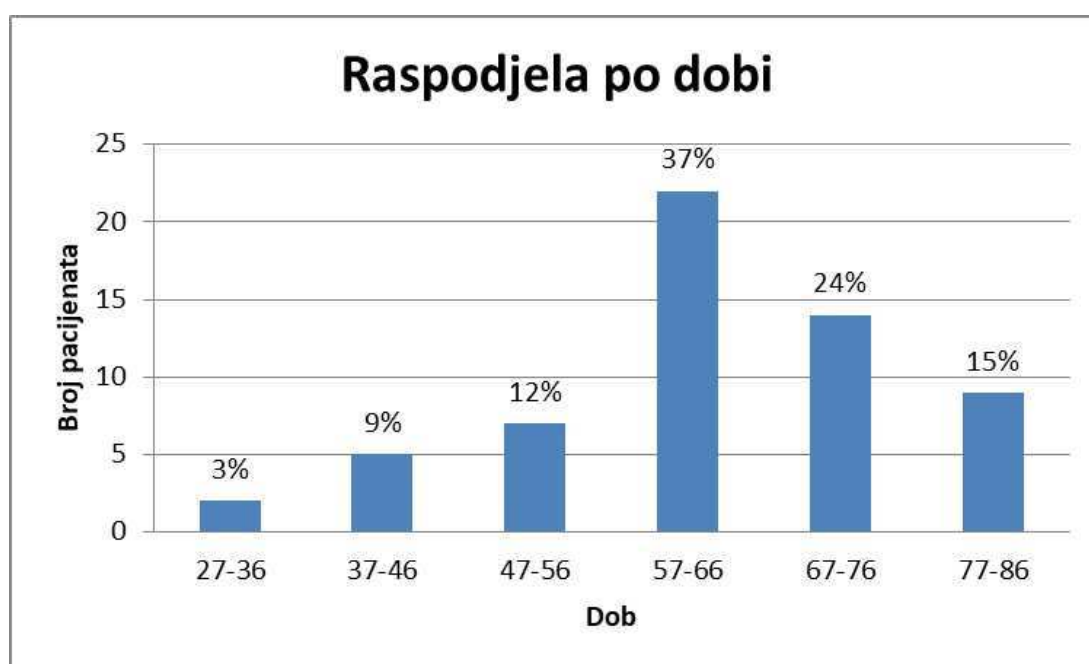
| MND | Broj oboljelih | Postotak |
|-----|----------------|----------|
| ALS | 35 | 59,32% |
| PBP | 9 | 15,25% |
| PMA | 8 | 13,57% |
| HSP | 6 | 10,17% |
| PLS | 1 | 1,69% |

Od ukupnog broja pacijenata (n=59) njih 29 (49,15%) su bili muškarci, a 30 (50,85%) žene (Slika 3). Uočeno je da nema statistički značajne razlike među spolovima u sveukupnom pobolu od MND (χ^2 -test; P = 0,896).



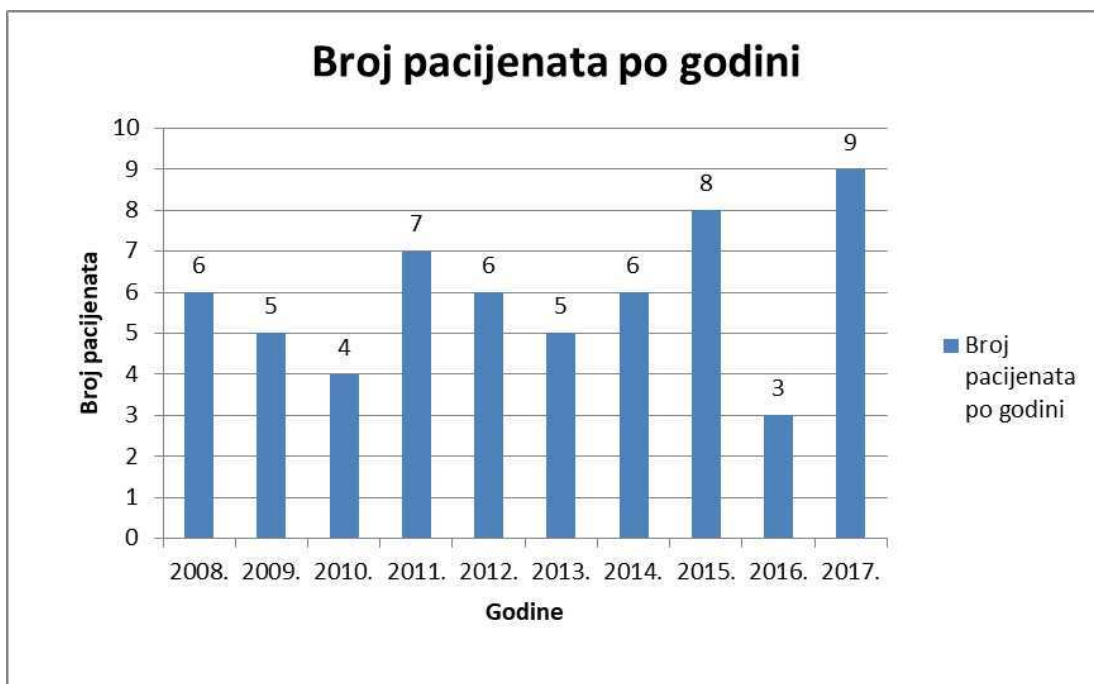
Slika 3. Raspodjela pacijenata sa dijagnozom bolesti motornog neurona po spolu izražena u postotcima (n=59)

Prosječna dob pri kojoj je dijagnosticirana MND, bilo kojeg oblika, neovisno o spolu iznosila je 65 godina (raspon: 27-86 godina). Najčešća dob bolesnika u trenutku dijagnosticiranja iznosila je 62 godine te je karakteristična za 5 bolesnika (Slika 4). Kod ženskog spola srednja vrijednost postavljanja dijagnoze bolesti iznosila je $65,93 \pm 11,44$ godina, dok je kod muškog spola srednja vrijednost postavljanja dijagnoze bila nešto niža i iznosila je $59,28 \pm 14,13$ godina. Iako su pacijenti ženskog spola imali kasniji početak simptoma, a samim time i vrijeme postavljanja dijagnoze MND u odnosu na muškarce, ova razlika nije bila statistički značajna (t-test, $P = 0,051$).



Slika 4. Raspodjela pacijenata po dobi postavljanja dijagnoze MND izraženo brojučano i u postotcima (n=59)

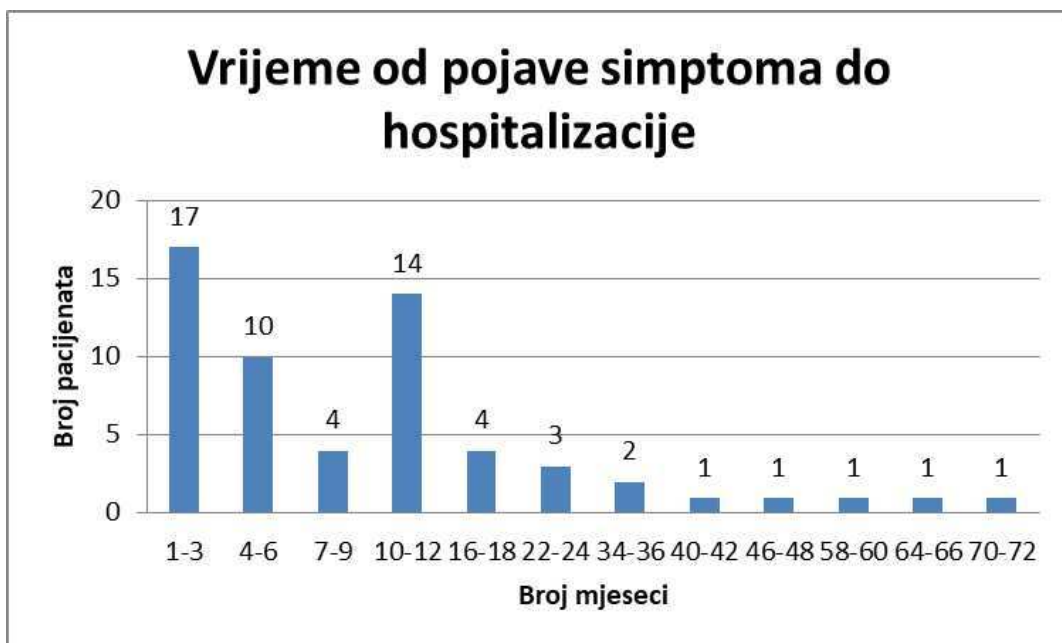
Prosječni broj pacijenata hospitaliziranih tijekom jedne godine sa dijagnozom MND, bilo kojeg oblika, u razdoblju od 2008. do 2017. godine, iznosio je 6. Najviše pacijenata je hospitalizirano 2015. (8) i 2017. (9) godine, a najmanje 2010. (4) i 2016. (3) godine (Slika 5).



Slika 5. Broj pacijenata hospitaliziranih u jednoj godini sa dijagnozom MND, bilo kojeg oblika, u Klinici za Neurologiju KBC Split u razdoblju od 2008. do 2017. godine (n=59)

Ukupni broj stanovnika Splitsko – dalmatinske županije prema popisu stanovništva iz 2011. godine iznosio je 454 798 stanovnika. Najveća incidencija MND neovisno o spolu, bila je 2017. godine i iznosila je 1,98 na 100 000 stanovnika, dok je najmanja incidencija bila 2016. godine i iznosila je 0,66 na 100 000 stanovnika. Prosječna godišnja incidencija MND neovisna o spolu, u promatranom razdoblju, iznosila je 1,29 na 100 000 stanovnika (95% CI 1,05-1,53), odnosno 0,66 na 100 000 stanovnika (95% CI 0,52-0,80) za ženski spol te 0,64 na 100 000 stanovnika (95% CI 0,48-0,79) za muški spol.

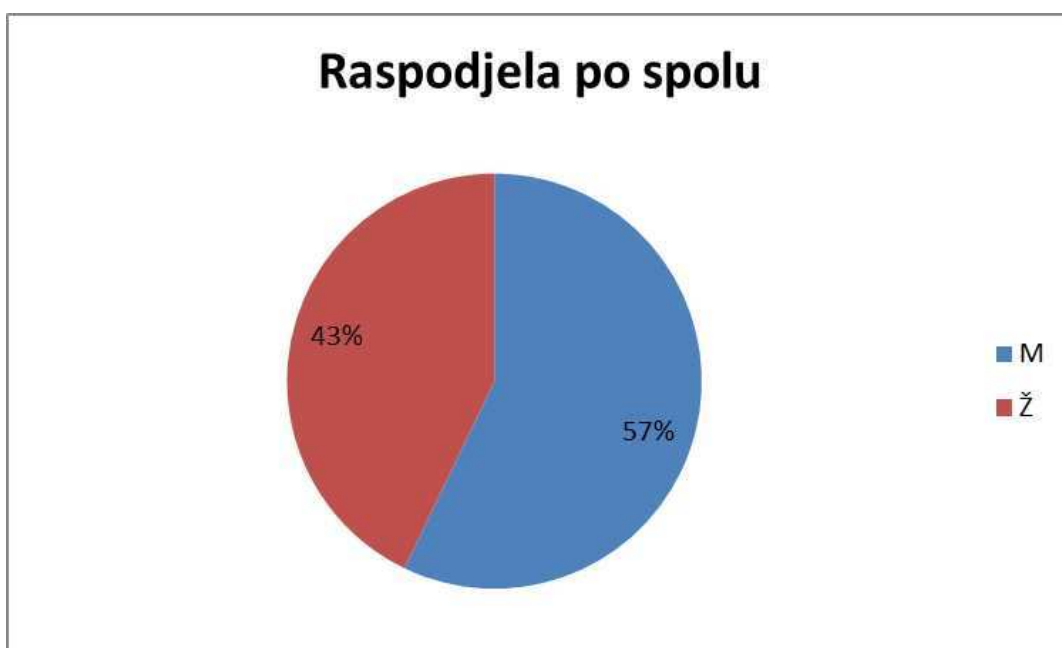
Najveći broj pacijenata s MND, njih 17, hospitaliziran je 3 mjeseca od početka simptoma, 28 pacijenata hospitalizirano je u razdoblju od godine dana, dok je 14 pacijenata hospitalizirano nakon godinu dana od početka simptoma (Slika 6). Prosječno vrijeme od pojave prvih simptoma do hospitalizacije iznosilo je 8 mjeseci.



Slika 6. Prikaz broja bolesnika i vremena proteklog od pojave simptoma MND do provedene hospitalizacije (n=59)

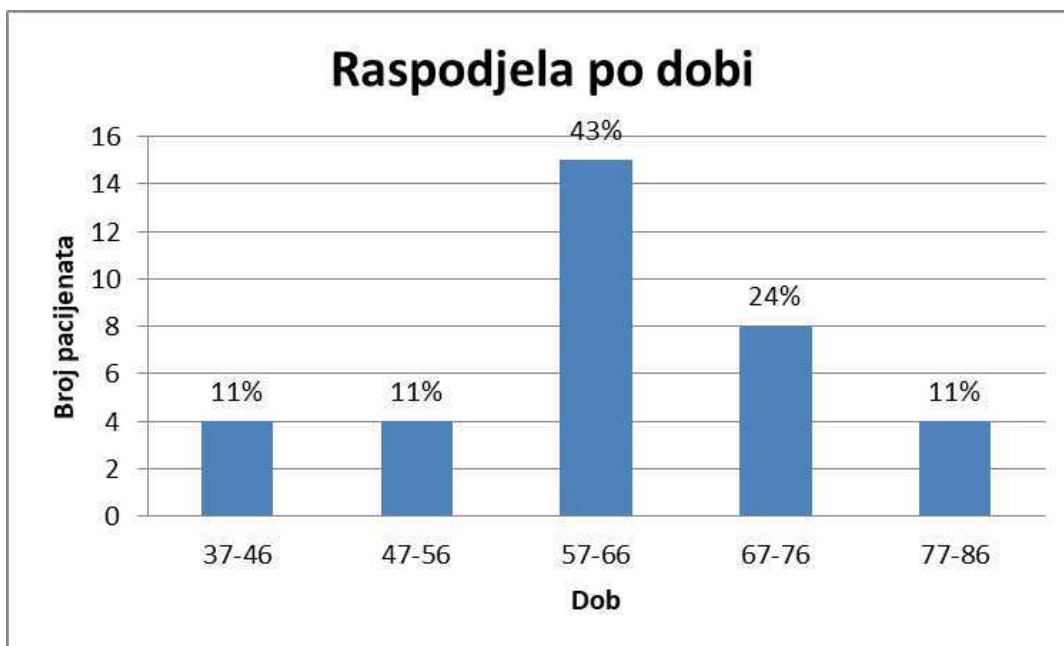
4.1. Pacijenti s kliničkom slikom amiotrofične lateralne skleroze

U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine u Klinici za Neurologiju KBC Split hospitalizirano je 35 pacijenata sa dijagnozom ALS-a. Od ukupnog broja pacijenata (n=35) njih 20 (57,14%) su bili muškarci, a 15 (42,86%) žene (Slika 7). Uočeno je da nema statistički značajne razlike među spolovima u sveukupnom pobolu od ALS-a (χ^2 -test; $P = 0,398$).



Slika 7. Raspodjela pacijenata sa dijagnozom ALS-a po spolu izražena u postotcima (n=35)

Prosječna dob pri kojoj je dijagnosticiran ALS iznosila je 65 godina (raspon: 37-86 godina) (Slika 8). Kod ženskog spola srednja vrijednost postavljanja dijagnoze bolesti iznosila je $65,60 \pm 10,90$ godina, dok je kod muškaraca srednja vrijednost postavljanja dijagnoze bila nešto niža i iznosila je $60,75 \pm 12,58$ godina. Iako su pacijenti ženskog spola imali za 5 godina kasniji početak simptoma bolesti ALS-a od muškog spola, ova razlika nije bila statistički značajna (t-test, $P = 0,241$).



Slika 8. Raspodjela pacijenata s kliničkom slikom ALS-a po dobi izraženo brojčano i u postotcima (n=35)

Zaključno sa 31. prosinca 2017. godine 10 (28,57%) pacijenta sa ALS-om je bilo živo (6 žena i 4 muškaraca), za 10 (28,57%) pacijenta nismo mogli doći do podataka o preživljenju, dok je ostalih 15 (42,86%) pacijenata umrlo (4 žene i 11 muškaraca). Preživljenje smo računali prema vremenu koje je proteklo od početka simptoma, i prema vremenu od postavljanja dijagnoze pa do smrti. Vjerojatnost za preživljenje dulje od 12 mjeseci od početka simptoma iznosilo je 96%, dulje od 3 godine 40% i dulje od 5 godina 20%. Prosječno preživljenje od početka simptoma do smrti iznosilo je 29,2 mjeseca (95% CI 16,69-41,70); približno 2 godine i 5 mjeseci. Preživljenje kod ženskog spola prosječno je iznosilo $13,5 \pm 7,33$, dok je kod muškog spola iznosilo $34,9 \pm 23,73$. Iako su pacijenti muškog spola imali dulje preživljenje od ženskog spola, ova razlika nije bila statistički značajna (t-test, $P = 0,106$). Vjerojatnost za preživljenje dulje od 12 mjeseci od trenutka postavljanja dijagnoze iznosilo je 48%, dulje od 3 godine 28% i dulje od 5 godina 20%. Prosječno preživljenje od postavljanja dijagnoze do smrti iznosi 17,33 mjeseca (95% CI 5,78-28,88).

Od svih pacijenata s kliničkom slikom ALS-a njih 28 (74,28%) imalo je jasni lateralizirajući motorički deficit. Početni simptom motoričkog deficita ograničen na gornji ekstremitet imalo je 13 pacijenata, dok je 12 pacijenta imalo motorički deficit na donjem

ekstremitetu. Troje pacijenta je imalo početni simptom bolesti u bulbarnoj regiji. Kod tih pacijenata motorička se slabost naknadno proširila prema jednom ekstremitetu; kod dva prema gornjim i jednog prema donjim. Od 28 pacijenata sa lateralizacijom motoričkog deficita na određenoj strani tijela, kod njih 19 došli smo do podatka o dominantnoj ruci. Kod 10 pacijenta sa početnim motoričkim deficitom vezanim uz gornji ekstremitet, 6 ih je imalo deficit na dominantnoj ruci (60%), a 4 na nedominantnoj (40%). Kod 9 pacijenata sa početnim motoričkim deficitom ograničenim na donji ekstremitet, 5 (55,55%) ih je imalo slabost na dominantnoj strani tijela te 4 na nedominantnoj (44,44%).

Daljnje širenje simptoma mišićne slabosti promatrali smo s obzirom na zahvaćenost početnog ekstremiteta. Iz tablice 5. je vidljivo da se pojava početnog motoričkog deficita na dominantnoj strani tijela gornjeg i donjeg ekstremiteta (n=11) češće širila na kontralateralnu stranu (n=8, 72,73%), dok se pojava početnog motoričkog deficita na nedominantnoj (n=8) češće širila na ipsilateralnu stranu (n=5, 62,50%). Međutim, Fisherovim egzaktnim testom uočeno je da nema statistički značajne razlike u širenju daljnjih simptoma ovisno o dominantnoj, odnosno nedominantnoj strani tijela (Fisherov egzaktni test; P = 0,181).

Tablica 5. Prikaz utjecaja dominantne strane tijela na daljnje širenje simptoma bolesti brojčano i postotkom

| Početno zahvaćeni ud | Širenje |
|-------------------------|--|
| Dominantna ruka (n=6) | Kontralateralno širenje (n=4, 66,67%) Ipsilateralno širenje (n=2, 33,33%) |
| Nedominantna ruka (n=4) | Kontralateralno širenje (n=2, 50%) Ipsilateralno širenje (n=2, 50%) |
| Dominantna noga (n=5) | Kontralateralno širenje (n=4, 80%) Ipsilateralno širenje (n=1, 20%) |
| Nedominantna noga (n=4) | Kontralateralno širenje (n=1, 25%) Ipsilateralno širenje (n=3, 75%) |

Vodeći simptomi i znakovi pacijenata s kliničkom slikom ALS-a kod prijema su bili: disfagija, fascikulacije, dizartrija, tetrapareza, parapareza, distalna pareza ruke, dispneja,

pseudobulbarni afekt, demencija i depresivnost (Tablica 6). Najučestaliji simptomi su disfagija i dizartrijsa sa jednakom učestalošću, zatim fascikulacije i tetrapareza.

Tablica 6. Prikaz učestalosti i frekvencije kliničkih simptoma i znakova kod prijema u Kliniku za neurologiju KBC Split u pacijenata sa dijagnozom ALS-a (n=35)

| Klinički simptomi | Frekvencija | Postotak |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|
| Disfagija | 14 | 40,00% |
| Dizartrijsa | 14 | 40,00% |
| Fascikulacije | 12 | 34,29% |
| Tetrapareza | 11 | 31,43% |
| Parapareza | 9 | 25,71% |
| Distalna pareza ruke | 7 | 20,00% |
| Dispneja | 3 | 8,57% |
| Pseudobulbarni afekt | 2 | 5,71% |
| Demencija | 2 | 5,71% |
| Depresivnost | 1 | 2,86% |

U neurološkom statusu fascikulacije smo pronašli kod 26 (74,29%) pacijenata. Najčešće su se uočavale na jeziku, potom na nadlaktici, ramenom obruču i natkoljenicama (Tablica 7).

Tablica 7. Prikaz učestalosti i frekvencije lokalizacije fascikulacija u pacijenata sa dijagnozom ALS-a (n=26)

| Fascikulacije | Frekvencija | Postotak |
|----------------------|--------------------|-----------------|
| Jezik | 12 | 46,15% |
| Nadlaktice | 9 | 34,62% |
| Rameni obruč | 7 | 26,92% |
| Natkoljenice | 6 | 23,08% |
| Potkoljenice | 3 | 11,54% |
| Podlaktice | 1 | 3,85% |

4.2. Pacijenti s kliničkom slikom progresivne bulbarne paralize

U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine u Klinici za Neurologiju KBC Split pod dijagnozom progresivne bulbarne paralize hospitalizirano je 9 pacijenata. Svi pacijenti su bili ženskog spola, prosječne dobi 74 godine (raspon: 58-80 godina).

Zaključno sa 31. prosinca 2017. godine 5 (55,55%) pacijentica je umrlo, a kod 4 (44,44%) pacijentice nismo mogli doći do podataka o preživljenju. Preživljenje smo računali prema vremenu koje je proteklo od početka simptoma i prema vremenu od postavljanja dijagnoze pa do smrti. Vjerojatnost za preživljenje dulje od 3 mjeseca od početka simptoma iznosilo je 100%, dulje od 6 mjeseci 80% i dulje od 12 mjeseci 60%. Prosječno preživljenje od početka simptoma do smrti iznosilo je 14,25 mjeseca (95% CI 5,63-22,87); približno 1 godinu i 2 mjeseca. Vjerojatnost za preživljenje dulje od 3 mjeseca od postavljanja dijagnoze iznosilo je 80%, dulje od 6 mjeseci 60% i dulje od 12 mjeseci 20%. Prosječno preživljenje od postavljanja dijagnoze do smrti iznosilo je 10,05 mjeseci (95% CI 1,61-18,49).

Pacijenti sa dijagnozom PBP kod prijema su imali sljedeće vodeće simptome i znakove: disfagija, dizartrijska i dispneja (Tablica 9). Najučestaliji simptom je bila disfagija, koja je bila prisutna u svih pacijenata.

Tablica 9. Prikaz učestalosti i frekvencije kliničkih simptoma i znakova na prijemu u Kliniku za Neurologiju KBC Split pod dijagnozom PBP (n=9)

| Klinički simptomi | Frekvencija | Postotak |
|-------------------|-------------|----------|
| Disfagija | 9 | 100% |
| Dizartrijska | 6 | 66,67% |
| Dispneja | 1 | 11,11% |

U neurološkom statusu fascikulacije smo pronašli kod 7 (77,78%) pacijenata (n=9). Kod svih 7 (100%) pacijenata bile su prisutne na jeziku te kod 1 (14,29%) pacijenta i na natkoljenici.

4.3. Pacijenti s kliničkom slikom progresivne muskularne atrofije

U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine u Klinici za Neurologiju KBC Split pod dijagnozom bolesti donjeg motornog neurona hospitalizirano je 8 pacijenata. Od ukupnog broja pacijenata (n=8) njih 6 (75%) su bili muškarci, a 2 (25%) žene. Uočeno je da nema statistički značajne razlike među spolovima u sveukupnom obolijevanju od PMA (χ^2 -test; P = 0,896).

Prosječna dob pri kojoj je dijagnosticirana PMA iznosila je 64,5 godine (raspon: 31-77 godina).

Zaključno sa 1. svibnja 2018. godine 1 (12,50%) pacijent je bio živ, za 2 (25%) pacijenta nismo mogli doći do podataka o preživljenju, dok je ostalih 5 (42,86%) pacijenata umrlo (1 žene i 4 muškaraca). Preživljenje smo računali prema vremenu koje je proteklo od početka simptoma i prema vremenu od postavljanja dijagnoze, pa do smrti. Vjerojatnost za preživljenje dulje od 6 mjeseci od početka simptoma iznosilo je 100%, dulje od 12 mjeseci 66,67% i dulje od 3 godine 33,33%. Prosječno preživljenje od početka simptoma do smrti iznosilo je 23,84 mjeseca (95% CI 9,09-38,58); približno 2 godine. Vjerojatnost za preživljenje dulje od 3 mjeseca od postavljanja dijagnoze iznosilo je 83,33%, dulje od 6 mjeseci 66,67% i dulje od 12 mjeseci 16,67%. Prosječno preživljenje od postavljanja dijagnoze do smrti iznosilo je 11,64 mjeseca (95% CI 0,81-22,47).

Pacijenti s kliničkom slikom PMA na prijemu su imali sljedeće vodeće simptome i znakove: tetrapareza, dizartrija, disfagija, pareza šake i pareza ruke (Tablica 10). Najučestaliji simptom je tetrapareza, zatim pareza ruke i disfagija.

Tablica 10. Prikaz učestalosti i frekvencije kliničkih simptoma i znakova na prijemu u Kliniku za Neurologiju KBC Split pod dijagnozom PMA (n=8)

| Klinički simptomi | Frekvencija | Postotak |
|-------------------|-------------|----------|
| Tetrapareza | 4 | 50% |
| Pareza ruke | 2 | 25% |
| Disfagija | 2 | 25% |
| Dizartrija | 1 | 12,5% |
| Pareza šake | 1 | 12,5% |

U neurološkom statusu fascikulacije smo pronašli kod 6 (75%) pacijenata (n=8). Na udovima su bile prisutne sa učestalošću od 66,67%, potom na jeziku sa 33,33% te na ramenom obruču sa učestalošću od 16,67%.

4.4. Pacijenti s kliničkom slikom primarne lateralne skleroze

U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine u Klinici za Neurologiju KBC Split pod dijagnozom bolesti primarne lateralne skleroze, hospitalizirana je jedna, 59-godišnja pacijentica. Zaključno sa 31. prosinca 2017. godine pacijentica je bila živa sa duljinom trajanja bolesti od 8 godina i 11 mjeseci od pojave prvih simptoma. Na prijem je došla zbog tetrapareze. Fascikulacije nisu bile prisutne.

4.5. Pacijenti s kliničkom slikom hereditarne spastične parapareze

U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine u Klinici za Neurologiju KBC Split pod dijagnozom HSP hospitalizirano je 6 pacijenata. Od ukupnog broja pacijenata (n=6) njih 3 (50%) su bili muškarci i 3 (50%) žene. Prosječna dob pri kojoj je dijagnosticirana HSP iznosila je 49,5 godine (raspon: 27-62 godina).

Na prijemu pacijenata sa dijagnozom HSP u obzir su uzeti sljedeći vodeći simptomi i znakovi: parapareza i bol u području slabinske kralježnice. Najučestaliji simptom je parapareza, prisutna kod 5 (83,33%) pacijenta te bol u području slabinske kralježnice, prisutna kod 2 (33,33%) pacijenta; u jednom slučaju udružena sa paraparezom, dok je u drugom bila izolirani simptom. Tonus gornjih udova je kod svih 6 (100%) pacijenata uredan, dok je tonus donjih udova u 5 (83,33%) pacijenata spastičan te kod 1 (16,67%) pacijenta uredan.

Miotatski refleksi na gornjim udovima su kod svih 6 (100%) pacijenata bili uredni, dok su refleksi donjih udova kod 5 (83,33%) pacijenta bili pojačani a kod 1 (16,67%) pacijenta bili odsutni. Babinskijev znak je bio pozitivan kod 4 (66,67%) pacijenta (n=6). Od toga je kod 2 pacijenta obostrano, dok je kod 2 pacijenta bio lateraliziran na desnu, odnosno lijevu stranu. Ždrijelni i nepčani refleksi su bili uredni. Fascikulacije nisu bile prisutne.

Mišićna slabost bila je vidljiva u obliku parapareze kod 4 (66,67%) pacijenta (n=6), dok je kod 1 (16,67%) pacijenta bila vidljiva u obliku pareze stopala.

Urgentna inkontinencija stolice i urina bila je prisutna kod 2(33,33%) pacijenta, dok je kod ostala 4 (66,67%) pacijenta mokrenje bilo uredno. Poremećen osjet poput ispada osjeta za bol, hiperesteziya ili paresteziya, imala su 3 (50%) pacijenta te je kod njih stoga prisutan komplicirani oblik bolesti. Govor i gutanje su kod svih pacijenata uredni.

Urednu pokretljivost imalo je kod 3 (50%) pacijenata (n=6), dok je kod ostala 3 (50%) pacijenta bio nazočan otežan, spastično-paraparetičan hod.

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati incidenciju i kliničku sliku različitih oblika MND kod bolesnika hospitaliziranih u Klinici za neurologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2008. godine do 31. prosinca 2017. godine. Pregledom podataka iz arhive, za navedeni vremenski period, pronašli smo 59 pacijenata s dijagnozom MND. Važno je napomenuti kako je kriterij uključenja bio novootkrivena MND, odnosno prvi put postavljena dijagnoza u oboljelih.

U našem istraživanju, tijekom promatranog desetogodišnjeg razdoblja, najčešći oblik MND je bio ALS, koji je dijagnosticiran u 35 pacijenata, što je u skladu sa dosadašnjim spoznajama iz literature (36, 37). Od ostalih pacijenata 9 ih je imalo kliničku sliku PBP, 8 kliničku sliku PMA, 6 kliničku sliku HSP, dok je jedna pacijentica bolovala od PLS. Ovako mala pojavnost PLS-a je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja. Pringle i suradnici su u svojoj studiji, kroz desetogodišnje razdoblje, identificirali PLS kod 8 od ukupno 500 pacijenata oboljelih od MND. Incidencija PLS u njihovom istraživanju iznosila 1,6%, što je u skladu s incidencijom dobivenom u našem istraživanju (38). U ostalim svjetskim studijama vjerojatnost da će PLS biti dijagnosticirana među oboljelim od MND se kreće u rasponu od 2-5 % (49).

U promatranom razdoblju, incidencija novooboljelih od MND u Splitsko – dalmatinskoj županiji se po godinama kretala od 0,66 do 1,98/100 000 stanovnika. Ova stopa je niža u odnosu na ostatak europske (1,47-2,43/100 000) i sjevernoameričke (1,75-2,02/100 000) populacije, ali viša u odnosu na azijsku (0,38-0,53/100 000) populaciju (39). U epidemiološkom istraživanju Alonsa i suradnika o karakteristikama MND na području Ujedinjenog Kraljevstva od 1990. do 2005. godine, incidencija za muški spol iznosila je 3,9 na 100 000, a za ženski spol 2,6 na 100 000 stanovnika (40). Rezultati dobiveni za muški i ženski spol su izrazito veći od rezultata dobivenih našim istraživanjem (0,64/100 000 za muški spol i 0,66/100 000 za ženski spol). Međutim, rezultati našeg istraživanja, ukazuju na to da je incidencija oboljelih od MND kod ženskog spola nešto viša u odnosu na muški spol, što je suprotno rezultatima dobivenim u Alonsovom istraživanju.

Prvi parametar koji smo proučavali bile su osnovne demografske karakteristike, tj. spolna distribucija i dob oboljelih od MND, neovisno o kliničkom obliku. Od sveukupno 59 pacijenata s MND, njih 49,15% su bili muškarci, a 50,85% žene. Opažena razlika u distribuciji ispitanika po spolu u našem istraživanju nije se pokazala statistički značajnom. Međutim, kada smo promatrali pojavnost pojedinačnih kliničkih fenotipova MND uočili smo

da postoje razlike među spolovima. Tako, u pacijenata s kliničkom slikom ALS-a spolna distribucija ukazuje na češću incidenciju ove bolesti kod muškaraca u omjeru 1,3:1. Od ukupno 35 pacijenata sa ALS-om, njih 57,14% su bili muškarci, 42,86% žene. Ovaj rezultat je u skladu sa podacima iz istraživanja o pojavnosti ALS-a na području Londona i Sjedinjenih Američkih Država, gdje je incidencija ALS-a također bila veća kod muškog spola, ali sa nešto većim omjerom od 1,7:1 (41, 42). U našem radu našli smo da se PBP pojavljuje samo kod ženskog spola, što je u skladu sa podacima iz znanstvene literature koja navodi češću incidenciju PBP kod žena u omjeru 3,6:1 (43). Klinička slika PMA je bila češća u muškaraca, sa omjerom od 3:1; od sveukupno 8 pacijenata, njih 75% su bili muškarci, a 25% žene. Iako uočena razlika nije bila statistički značajna zbog malog broja oboljelih u uzorku, ovaj rezultat o većem pobolu od PMA među muškarcima također se podudara sa podacima iz literature (44, 45, 46). Kliničku sliku PLS imala je samo jedna pacijentica te na temelju tog podatka nismo mogli pouzdano zaključiti o spolnoj distribuciji ovog oblika bolesti motornog neurona. Među ukupno 6 pacijenata s kliničkom slikom HSP, zastupljenost muškog i ženskog spola bila je jednaka. Ovaj rezultat je u skladu sa rezultatima istraživanja o oboljelima od HSP na području južnoistočne Norveške (47).

Prosječna dob u kojoj se dijagnosticirala bolest motornih neurona u KBC Split iznosila je 65 godina, kao i kod podskupine pacijenata s kliničkom slikom ALS-a i PMA. Jednaki podaci dobiveni su u znanstvenom istraživanju Sveučilišta Columbia o PMA (45) te u istraživanju o oboljelima od ALS-a na području Italije i Njemačke (36, 37). Za PBP prosječna dob dijagnoze bolesti iznosila je 74 godine, što nije u skladu sa rezultatima ostalih istraživanja. U istraživanju na području New Yorka prosječna dob oboljelih od PBP-a bila je manja i iznosila je 65 godina (43), dok je na području Italije iznosila 69 godina (48). Dob naše jedine pacijentice sa PLS je iznosila 59 godina i uklapa se u rezultate istraživanja Singera i suradnika (49). Na kraju, prosječna dob pacijenata s kliničkom slikom HSP iznosila je 49,5 godina što je sukladno istraživanju skupine od 194 pacijenta na području Norveške (47). Mala odstupanja naših rezultata prema ostalim radovima na temu dobi postavljanja dijagnoze MND i njenih pojedinačnih fenotipova, zapravo govore o tome da je organizacija zdravstvene zaštite u Splitsko – dalmatinskoj županiji, odnosno njezina razvijenost i dostupnost, na razini svjetske.

Drugi parametar koji smo proučavali bilo je vrijeme od pojave simptoma MND do hospitalizacije pacijenata i postavljanja dijagnoze. Ovo vrijeme kod nas je prosječno iznosilo 8 mjeseci. Pretraživanjem literature pronašli smo jednu studiju prema kojoj je trebalo proći

prosječno 11,5 mjeseci od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze (50). Kraće prosječno vrijeme od pojave prvih simptoma do hospitalizacije pacijenata i postavljanja dijagnoze MND ide u prilog ranijeg davanja riluzola, koji u početnim stadijima bolesti pokazuje veću djelotvornost, produžujući trajanje života za dva do tri mjeseca (26, 27, 51).

Treći promatrani parametar bila je lokalizacija početnog motoričkog deficita te povezanost zahvaćenosti dominantnog ili nedominantnog ekstremiteta, odnosno utjecaj lateralizacije motoričkog deficita na daljnje širenje simptoma. Od ukupno 19 pacijenata sa ALS-om kod kojih smo došli do podataka o dominantnoj ruci, kod njih 11 početni se simptom javio na dominantnoj strani tijela. Dobiveni rezultat podupire rezultate ostalih istraživanja na ovu temu koji navode da je razlog češćem zahvaćanju dominantne strane tijela učestalo korištenje tih ekstremiteta u svakodnevnom životu (52) te veća osjetljivosti kortikalne mreže, povezane sa dominantnim ekstremitetima, na moguće "okidače" MND (53). Prema našem istraživanju, kod bolesnika kod kojih su se simptomi i znakovi MND javljali na dominantnoj strani tijela, bolest se češće širila na kontralateralnu stranu (72,73%), a u bolesnika sa početnom afekcijom nedominantne strane tijela bolest se češće širila na ipsilateralnu stranu (62,50%). Razlika koju smo uočili nije bila statistički značajna, vjerojatno zbog malog broja pacijenata, ali unatoč tome dobiveni rezultati podupiru istraživanje Devina i suradnika (53). U ostalim istraživanjima kao mogući razlog ovisnosti daljnjeg širenja simptoma o dominantnom ili nedominantnom udu navodi se predstojeća razlika u ekscitabilnosti između dominantne i nedominantne hemisfere (54) te utjecaj širenja bolesti preko corpusa callosuma, kao jedne od početnih struktura zahvaćenih ALS-om (55). Nasljeđena, odnosno preodređena usmjerenost širenja signala corpusom callosumom smatra se odgovornom za razvoj dominantnosti hemisfera pri obavljanju određenih funkcija (56).

Na prijemu pacijenata s kliničkom slikom ALS-a najčešći vodeći simptomi i znakovi su bili disfagija i dizartrija, svaka pojedinačno sa učestalošću od 40,00% te fascikulacije sa 34,29% i tetrapareza sa 31,43%. Mogući razlog zašto su ti simptomi i znakovi bili najčešći uzrok dolaska je njihov izraženi utjecaj na svakodnevno funkcioniranje pacijenata ili njihova lagana uočljivost, kao što je slučaj sa fascikulacijama. U pacijenata s kliničkom slikom PBP na prijemu su bila zastupljena tri simptoma: disfagija sa učestalošću od 100% te dizartrija i dispneja, gdje je svaki od simptoma otežavao život i naposljetku dovodio do smrti. Pacijenti s kliničkom slikom izolirane bolesti donjeg motoneurona, kao što je PMA, na prijemu su najčešće imali simptome tetrapareze sa učestalošću od 50% i pareze ruke sa učestalošću od 25%. Disfagija i dizartrija, koje su također bile prisutne na prijemu u pacijenata sa PMA, nisu

bile izolirani simptom oštećenja donjeg motoneurona kao u slučaju PBP, već su bile povezane sa simptomima oštećenja donjeg motoneurona na ostalim dijelovima tijela. Pacijentica sa PLS došla je na prijem zbog otežane pokretljivosti, što je bila posljedica tetrapareze. Najčešći razlog dolaska na prijem pacijenta a kliničkom slikom HSP je bio otežani hod uzrokovan paraparezom i pridruženim spasticitetom.

Fascikulacije su bile prisutne u pacijenata sa ALS-om sa učestalošću od 74,29%. Najčešće su se očitovale na jeziku, nadlaktici, ramenom obruču te natkoljenici. U pacijenata sa PBP bile su prisutne sa učestalošću od 77,78%, i kod svih su se očitovale na jeziku. Pacijenti sa PMA imali su fascikulacije sa učestalošću od 75%, najčešće na udovima, jeziku i ramenom obruču. Fascikulacije nisu bile prisutne kod pacijentice sa PLS i pacijenata sa HSP, jer u kliničkoj slici nema znakova oštećenja donjeg motoneurona.

Podatke o preživljenju pacijenata sa bolesti motornog neurona dobili smo neposrednim kontaktiranjem pacijenata ili članova obitelji. Preživljenje smo promatrali s obzirom na pripadnost pacijenata određenoj podskupini MND. Najkraće prosječno vrijeme preživljenja od početka simptoma do smrti imali su pacijenti a kliničkom slikom PBP i iznosilo je 14,2 mjeseci. Uzrok tome je brza progresija, dominantno, bulbarnih simptoma poput disfagije, dizatrije te na kraju i dispneje, što uzrokuje ranu bolničku intervenciju u obliku postavljanja PEG-a i respiratora i češćih komplikacija, kao što su sepsa ili teška respiracijska insuficijencija. Dobiveni rezultat je sličan rezultatima istraživanja na području južne Italije, gdje je preživljenje iznosilo 17,1 mjeseci (51) i Irske, gdje je iznosilo 13,8 mjeseci (58). U pacijenata s kliničkom slikom PMA prosječno vrijeme preživljenja iznosilo je 23,84 mjeseca, dok je u pacijenata s kliničkom slikom ALS-a iznosilo 29,2 mjeseca. Istraživanja o preživljenju pacijenata sa ALS-om podudaraju se sa našim rezultatom, u Italiji je iznosilo 26 mjeseci (57), dok na području Beograda je iznosilo 27,7 mjeseci (59). U našem istraživanju kroz rezultate preživljenja pacijenata sa ALS-om prikazali smo i raspodjelu po spolu. Prosječno preživljenje žena bilo je 21,4 mjeseca kraće od preživljenja muškaraca. Uzrok tome je vjerojatno češće dominiranje bulbarnih simptoma kod ženskog spola koji brže dovode do komplikacija i naposljetku smrti. Međutim, istraživanja o prosječnom preživljenju pacijenata sa PMA odstupaju od našeg rezultata. U istraživanju na Sveučilištu Columbia ono je iznosilo 48,3 mjeseca (45), dok je u Nizozemskoj iznosilo 56 mjeseci (46). Razlog odstupanju prosječnog preživljenja pacijenata s PMA može biti u malom broju oboljelih u našem istraživanju. Na kraju, najduže prosječno vrijeme preživljenja, koje je u trenutku prikupljanja podataka iznosilo 8 godina i 11 mjeseci, imala je pacijentica s kliničkom slikom PLS.

Ograničenje ove studije predstavlja, u prvom redu, postojanje mogućnosti izvanbolničkog postavljanja dijagnoze bolesti motornog neurona i ambulantnog liječenja, do nastupanja komplikacija bolesti. Naime, vjerujemo da je pojavnost MND u populaciji koja gravitira KBC-u Split, kao vodećem regionalnom centru, moguće i veća od one koju je prikazalo ovo istraživanje. Također, uvijek postoji i mala mogućnost postavljanja krive dijagnoze prilikom hospitalizacije. Drugi nedostatak je manja promatrana populacija u odnosu na druga istraživanja u literaturi gdje se radilo u pravilu o područjima sa milijunskim stanovništvom. Međutim, zbog dugog vremenskog perioda, koje ovo istraživanje obuhvaća te približnog podudaranja naših rezultata o incidenciji sa onim u susjednim državama, poput Srbije i Italije, ta moguća pogreška gubi na značaju. Još jedan ograničavajući čimbenik povezan je s retrospektivnim pregledom povijesti bolesti. On u mnogočemu ovisi o načinu vođenja medicinske dokumentacije od strane ordinirajućeg liječnika koji je zaprimio i vodio pacijenta za vrijeme bolničkog liječenja na Odjelu neurologije, ali i o iskrenosti pacijenta ili pratnje koja daje podatke.

Zaključno, nakon detaljnog pretraživanja stručne literature na temu pojavnosti bolesti motornog neurona i njenih kliničkih fenotipova, kao i do sada iznesenih spoznaja u raspravi ovoga rada, možemo reći da su rezultati našeg istraživanja u skladu sa rezultatima ostalih istraživanja na ovu temu, unatoč malom uzorku oboljelih. Kako nema, koliko je nama poznato, istraživanja o pojavnosti, kliničkoj slici i preživljenju pacijenata s MND na području Republike Hrvatske, dobiveni rezultati bi se mogli primijeniti na tu populaciju i poslužiti kao temelj za daljnju analizu i otkrića u ovom području medicine.

6. ZAKLJUČCI

Iz rezultata ove studije mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Na temelju analize pojavnosti bolesti motornog neurona (MND) u Klinici za neurologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine ustanovljeno je kako se bolest najčešće prezentira u obliku amiotrofične lateralne skleroze.
2. Godišnja incidencija MND neovisno o spolu iznosi 1,29 na 100 000 stanovnika Splitsko – dalmatinske županije.
3. Prosječno vrijeme od pojave prvih simptoma MND do hospitalizacije iznosi 8 mjeseci.
4. Prosječna dob oboljelih od ALS-a iznosi 65 godina.
5. Prosječno preživljenje od početka simptoma ALS-a pa do smrti iznosi 29,2 mjeseca.
6. PBP je češća u žena.
7. Prosječna dob oboljelih od PBP iznosi 74 godine.
8. Prosječno preživljenje od početka simptoma PBP do smrti iznosi 14,25 mjeseca.
9. Prosječna dob oboljelih od PMA iznosi 64,5 godine.
10. Prosječno preživljenje od početka simptoma PMA do smrti iznosi 23,84 mjeseca.
11. Najduže preživljenje od svih pacijenta s MND je imala pacijentica sa PLS (dulje od 8 godina).
12. Prosječna dob oboljelih od HSP iznosi 49,5 godine

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Augustin GJ. Proučavanje živčanog sustava. U: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. Neuroznanost. 5. izdanje. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.; 2016.
2. White LE, Hall WC. Nadzor moždanog debla i kralježnične moždine gornjim motoneuronom. U: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. Neuroznanost 5. izdanje. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.; 2016.
3. Purves D, Platt ML. Pregled neuroanatomije čovjeka. U: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. Neuroznanost 5. izdanje. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.; 2016.
4. Kelović Z. Središnji živčani sustav. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
5. Brinar V. Motoričke funkcije. U: Brinar V, Hajnešk S, Malojčić B, Habek M, Klepac N, Lušić I, i sur. Neurologija za medicinare. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
6. Brinar V, Žagar M, Jurjević A. Neuromišićne bolesti. U: Brinar V, Hajnešk S, Malojčić B, Habek M, Klepac N, Lušić I, i sur. Neurologija za medicinare. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
7. Aminoff MJ. Motor disorders. U: Fried A, Edmonson KG. Clinical neurology. 9. izdanje. London: McGraw-Hill Education; 2015.
8. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, i sur. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006;314(5796):130-3.
9. Warraich ST, Yang S, Nicholson GA, Blair IP. TDP-43: a DNA and RNA binding protein with roles in neurodegenerative diseases. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(10):1606-9.
10. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, i sur. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011;72(2):257-68.

11. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, i sur. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245-56.
12. Todd TW, Petrucelli L. Insights into the pathogenic mechanisms of Chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) repeat expansions. *J Neurochem*. 2016;138(suppl 1):145-62.
13. Saberi S, Stauffer JE, Schulte DJ, Ravits J. Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis and its variants. *Neurol Clin*. 2015;33(4):855-76.
14. Peters OM, Ghasemi M, Brown RH Jr. Emerging mechanisms of molecular pathology ALS. *J Clin Invest*. 2015;125(5):1767-79.
15. Taylor JP, Brown RH Jr., Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature*. 2016;539(7628):197-206.
16. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol*. 2012;46(1):1-12.
17. Jones HR, Burns TM, Aminoff MJ, Pomeroy SL, urednici. The Netter collection of medical illustrations, nervous system: spinal cord and peripheral nervous system. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2013.
18. Finisterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sci*. 2010;298(1-2):1-10.
19. Prior TW. Professional Practice and Guidelines Committee. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med*. 2008;10(11):840-2.
20. Barišić N, Grđan P, Ivanović V, Lehman I, Sertić J, Novak M. Spinalna mišićna atrofija. *Paediatr Croat*. 2013;57(Supl 1):66-70
21. Schule R, Schols L. Genetics of hereditary spastic paraplegias. *Semin Neurol*. 2011;31(5):484-93.
22. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H, i sur. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*. 2006;66(5):647-53.
23. Goutman SA, Simmons Z. Symptom managment in ALS: we can do better. *Muscle Nerve*. 2018;57(1):1-3.

24. Connolly S, Galvin M, Hardiman O. End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):435-42.
25. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Scler Motor Neuron Disord.* 2000;1(5):293-99.
26. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD001447.
27. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Eng J Med.* 1994;330(9):585-91.
28. Cassiman D, Thomeer M, Verbeken E, Robberecht W. Hypersensitivity pneumonitis possibly caused by riluzole therapy in ALS. *Neurology.* 2003;61(8):1150-1.
29. Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle Nerve.* 2000;23(10):1488-502.
30. PM Andersen, GD Borasio, R Dengler, O Hardiman, K Kollwe, PN Leigh, i sur. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosis and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol.* 2005;12:921-38.
31. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994;124(suppl):96-107.
32. Oliver D, Borasio GD, Walsh D, urednici. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. From diagnosis to bereavement. 2. izdanje. New York: Oxford Univ Press; 2006.
33. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(11):661-70.
34. Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstruction motor neuron degeneration. *Neurology.* 2009;73(10):805-11.

35. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013;126(3):307-28.
36. Mandrioli J, Biguzzi S, Guidi C, Venturini E, Sette E, Terlizzi E, i sur. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Emilia Romagna Region (Italy): A population based study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(3-4):262-8.
37. Wolf J, Wöhrle JC, Palm F, Nix WA, Maschke M, Safer A, i sur. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Rhineland-Palatinate, Germany. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(3-4):269-74.
38. Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, Kiernan JA, Brown WF, Ebers GC. Primary lateral sclerosis: clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain.* 1992;115:495-520.
39. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White LA. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology.* 2013;41(2):118-30.
40. Alonso A, Logroscino G, Jick SS, Hernán MA. Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *Eur J Neurol.* 2009;16(6):745-51.
41. Johnston CA, Stanton BR, Turner MR, Gray R, Blunt AH, Butt D, i sur. Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London. *J Neurol.* 2006;253(12):1642-3.
42. Mehta P, Kaye W, Bryan L, Larson T, Copeland T, Wu J, i sur. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis – United States, 2012-2013. *MMWR Surveill Summ.* 2016;65(8):1-12.
43. Karam C, Scelsa SN, Macgowan DJ. The clinical course of progressive bulbar palsy. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010;11(4):364-8.
44. Van den Berg-Vos RM, Visser J, Kalmijn S, Fischer K, de Visser M, de Jong V, i sur. A long-term prospective study of the natural course of sporadic adult-onset lower motor neuron syndromes. *Arch Neurol.* 2009;66(6):751-7.

45. Kim WK, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland LP, Mitsumoto H. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*. 2009;73(20):1686-92.
46. Visser J, van den Berg-Vos RM, Franssen H, van den Berg LH, Wokke JH, de Jong JM, i sur. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol*. 2007;64(4):522-8.
47. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CM. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain*. 2009;132(Pt 6):1577-88.
48. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G, PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(7):740-6.
49. Singer MA, Statland JM, Wolfe GI, Barohn RJ. Primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2007;35(3):291-302.
50. Paganoni S, Macklin EA, Lee A, Murphy A, Chang J, Zipf A, i sur. Diagnostic timelines and delays in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(5-6):453-6.
51. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, i sur. Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):262-8.
52. Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, i sur. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2013;12:310-22.
53. Devine MS, Kiernan MC, Heggie S, McCombe PA, Henderson RD. Study of motor asymmetry in ALS indicates an effect of limb dominance on onset and spread of weakness, and an important role for upper motor neurons. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(7-8):481-7.
54. Bae JS, Simon NG, Menon P, Vucic S, Kiernan MC. The puzzling case of hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurol*. 2013;9:65-74.

55. Filippini N, Douaud G, Mackay CE, Knight S, Talbot K, Turner MR. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2010;75:1645-52.
56. Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev*. 2005;15:59-71.
57. Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E, SLALOM Group. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol*. 2014;75(2):287-97.
58. O'Toole O, Traynor BJ, Brennan P, Sheehan C, Frost E, Corr B, i sur. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(1):30-2.
59. Alcaz S, Jarebinski M, Pekmezović T, Stević-Marinković Z, Pavlović S, Apostolski S. Epidemiological and clinical characteristics of ALS in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand*. 1996;94(4):264-8.

6. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je prikazati kliničku sliku, incidenciju i preživljenje pacijenata sa bolesti motornog neurona hospitaliziranih u Klinici za neurologiju KBC Split u razdoblju od 1.siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine te njihove demografske karakteristike.

Materijali i metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje koje je obuhvatilo 59 pacijenata hospitaliziranih u Klinici za neurologiju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine. Uvidom u protokol i arhivu povijesti bolesti te kontaktiranjem pacijenata i njihovih obitelji prikupljeni su sljedeći podatci o pacijentima: osnovne demografske karakteristike (dob i spol), simptomi i znakovi bolesti, vrsta neurološkog deficita i dijagnoza bolesti te krajnji ishod bolesti. U statističkoj obradi korištene su metode deskriptivne statistike, t-test i Hi kvadrat (χ^2 test) test.

Rezultati: Od ukupnog broja oboljelih bilo je 49,15% muškaraca i 50,85% žena. Nije pronađena statistički značajna razlika u obolijevanju od bolesti motornog neurona s obzirom na spol (χ^2 test; $P = 0,896$). Medijan dobi u kojoj se postavljala dijagnoza iznosi 65 godina (raspon: 27-86 godina). Prosječna godišnja incidencija MND, neovisna o spolu, u promatranom razdoblju iznosila je 1,29 na 100 000 stanovnika Splitsko – dalmatinske županije, odnosno 0,66 na 100 000 stanovnika za ženski spol te 0,64 na 100 000 stanovnika za muški spol. U pogledu kliničke slike i dijagnoze bolesti, od ukupnog broja ispitanika, najveći broj pacijenata je imao ALS, njih 59,32%, 15,25% pacijenata imalo je kliničku sliku PBP, 13,57% pacijenata PMA, 10,14% pacijenata HSP te 1,69% pacijenata kliničku sliku PLS. Prosječno vrijeme od pojave prvih simptoma do hospitalizacije iznosilo je 8 mjeseci. Od ukupnog broja oboljelih od ALS-a bilo je 57,14% muškaraca i 42,86% žena, nije bila pronađena statistički značajna razlika među spolovima (χ^2 -test; $P = 0,398$). Kod ženskog spola srednja vrijednost dobi postavljanja dijagnoze bolesti iznosila je $65,60 \pm 10,90$ godina, dok je kod muškaraca srednja vrijednost dobi postavljanja dijagnoze bila nešto niža i iznosila je $60,75 \pm 12,58$ godina. Iako je razlika među spolovima iznosila 5 godina, nije bila statistički značajna (t-test, $P = 0,241$). Prosječno preživljenje od početka simptoma do smrti iznosilo je 29,2 mjeseca (95% CI 16,69-41,70). Svi pacijenti s kliničkom slikom PBP su bili ženskog spola, prosječne dobi 74 godine (raspon: 58-80 godina). Prosječno preživljenje od početka simptoma do smrti iznosilo je 14,25 mjeseca (95% CI 5,63-22,87). Od ukupnog broje oboljelih od PMA bilo je 75% muškaraca i 25% žena, nije bilo statistički značajne razlike među spolovima u ukupnom pobolu od PMA (χ^2 -test; $P = 0,896$). Prosječna dob pri kojoj je dijagnosticirana PMA iznosila je 64,5 godine (raspon: 31-77 godina). Prosječno preživljenje

od početka simptoma do smrti iznosilo je 23,84 mjeseca (95% CI 9,09-38,58). Jedna 59-godišnja pacijentica imala je dijagnozu PLS te je na kraju ovog istraživanja bila živa sa ukupnim trajanjem simptoma od 8 godina i 11 mjeseci. Od ukupnog broja oboljelih od HSP bilo je 50% muškaraca i 50% žena. Prosječna dob pri kojoj je dijagnosticirana HSP je bila 49,5 godina (raspon: 27-62 godina).

Zaključak: Naše istraživanje je pokazalo da nema razlike po spolovima u pobolu od ALS-a, PMA i HSP, dok su PBP i PLS češći u žena. Prosječna dob oboljelih od ALS i PMA je jednaka i iznosila je 65 godina. PLS i HSP se češće javljaju u mlađoj životnoj dobi, a PBP u starijoj. Preživljenje je najduže kod oboljelih od PLS (8,92 godine), zatim kod oboljelih od ALS-a (29,2 mjeseci) i PMA (23,84 mjeseca), dok je najkraće kod oboljelih od PBP (14,25 mjeseci). Incidencija oboljelih od MND u Splitsko – dalmatinskoj županiji (0,66-1,98/100 000) i dalje je niža u odnosu na ostatak europske (1,47-2,43/100 000) i sjevernoameričke (1,75-2,02/100 000) populacije.

7. SUMMARY

Diploma thesis title: Incidence of motor neuron disease in patients hospitalized at Department of Neurology, University Hospital of Split from 1st January 2008 to 31st December 2017.

Objective: The aim of this study was to present the clinical picture, incidence and survival of motor neuron disease in patients hospitalized at the Department of Neurology, University Hospital of Split from 1st January 2008 to 31st December 2017 and their demographic characteristics.

Patients and methods: This retrospective study was conducted at the Department of Neurology, University Hospital of Split. 59 patients, with the diagnosis of MND, diagnosed during the period from 1st January 2008 to 31st December 2017, were included. The following patient data was collected from the protocol and archives of history of the disease: basic demographic characteristics (age and sex), symptoms and signs of the disease, types of neurological deficits and diagnosis of the disease, while the survival data was collected through a direct contact with patient or patient's family. In the statistical analysis, the methods of descriptive statistics, the Chi squared (χ^2 test) and t-tests were used.

Results: Out of the total number of patients with motor neuron disease, 49.15% of them were men and 50.85% were women. There wasn't a statistically significant difference in the diagnosis of MND in regards to sex (χ^2 test; $P = 0.896$). The median age of the diagnosis is 65 years (min-max: 27-86 years). The average annual incidence rate of MND during a ten-year period, regardless of sex, was 1.29 per 100 000 of the population in Split – Dalmatia county, i.e. 0.66 per 100 000 of the population for women and 0.64 per 100 000 of the population for men. In terms of the clinical picture and diagnosis of the disease, out of the total number of patients, the majority of patients had ALS - 59.32% of them, 15.25% of patients had clinical picture of PBP, 13.57% of patients had PMA, 10.14% of patients had HSP and 1.69% of patients had clinical picture of PLS. The average time between the appearance of the first symptoms and hospitalization was 8 months. Out of the total number of patients with ALS diagnosis, there were 57.14% of men and 42.86% of women; there was no statistically significant difference in regards to sex (χ^2 -test; $P = 0.398$). In the case of female patients, the mean age of diagnosing the disease was 65.60 ± 10.90 years, while the average age of the male sex was slightly lower, 60.75 ± 12.58 years. Although the difference between sexes was around 5 years, it wasn't statistically significant (t-test; $P = 0.241$). The mean time of survival of patients with ALS from the beginning of the symptoms was 29.2

months (95% CI 16.69-41.70). All the patients with the diagnosis of PBP were women with the mean age of 74 years (min-max: 58-80 years). The mean time of survival from the beginning of symptoms was 14.25 months (95% CI 5.63-22.87). Out of the total number of patients with PMA, there were 75% of men and 25% of women. There wasn't a statistically significant difference in the diagnosis of PMA regarding the sex (χ^2 -test; P = 0.896). The mean age of diagnosing the disease was 64.5 years (min-max: 31-77 years). The mean time of survival from the beginning of symptoms was 23.84 months (95% CI 9.09-38.58). There was one 59-year-old female patient with the diagnosis of PLS and at the end of this research she was still alive with the symptom duration of 8 years and 11 months in total. Out of the total number of patients with HSP, there were 50% of men and 50% of women. The mean age of diagnosing the disease was 49.5 years (min-max: 27-62 years).

Conclusion: Research has shown that there was no difference in the morbidity in regards to sex in patients with ALS, PMA and HSP, while PBP and PLS were more common in female sex. The mean age of patients with ALS and PMA was 65 years. PLS and HSP diseases were more common in a younger age, while PBP was more common in the older age. The patients with PLS had the longest mean time of survival (8.92 years), followed by the patients with ALS (29.2 months) and PMA (23.84 months), while the patients with PBP had the shortest time of survival (14.25 months). Incidence of the patients with MND in Split – Dalmatia county (0.66-1.98/100 000) is still lower than in the rest of the European (1.47-2.43/100 000) and North American (1.75-2.02/100 000) population.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Marija Jurić

Datum i mjesto rođenja: 04. svibnja 1994., Šibenik, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Put prvog šibenskog partizanskog odreda 2, 22000 Šibenik, R.Hrvatska

Kontakt: +385981758007

E-adresa: maarjur@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2000. – 2008. – Osnovna škola "Juraj Šižgorić" , Šibenik

2001. – 2006. – Osnovna glazbena škola "Ivan Lukačić"

2008. – 2012. – Opća gimnazija "Antuna Vrančića", Šibenik

2012. – 2018. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE:

- Aktivno služenje engleskim (C1) i talijanskim jezikom (basic)
- Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina
- Dobro služenje računalom i Microsoft Office programom
- Vozačka dozvola B kategorije

OSTALE AKTIVNOSTI:

2013. – 2014. Demonstratorica na Katedri za anatomiju

2015. Demonstratorica na Katedri za medicinsku biologiju

2016. Sudionik inozemne razmjene u Italiji (Rim, Odjel za parazitologiju)

2016. – 2018. Član vodstva CroMSIC-a, Local Officer on Human Rights and Peace
2016. – 2018. Član Akademskog pjevačkog zbora "Silvije Bombardelli"
2017. Organizator studentskog simpozija za ljudska prava "ONA" na Medicinskom fakultetu u Splitu
2017. Suorganizator humanitarnog božićnog koncerta na Medicinskom fakultetu u Splitu
2018. Organizator studentskog simpozija za ljudska prava "ABCD mentalnog zdravlja" na Medicinskom fakultetu u Split