

# Osobitosti kliničke slike i učestalosti novootkrivenih slučajeva multiple skleroze na Klinici za neurologiju od 2009. do 2014. godine

---

Vuletić, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:171:215631>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marko Vuletić**

**OSOBITOSTI KLINIČKE SLIKE I UČESTALOST NOVOOTKRIVENIH  
SLUČAJEVA MULTIPLE SKLEROZE NA KLINICI ZA NEUROLOGIJU  
OD 2009. DO 2014. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2014./2015.**

**Mentorica:**

**doc. dr. sc. Meri Matijaca**

**Split, srpanj 2015.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marko Vuletić**

**OSOBITOSTI KLINIČKE SLIKE I UČESTALOST NOVOOTKRIVENIH  
SLUČAJEVA MULTIPLE SKLEROZE NA KLINICI ZA NEUROLOGIJU  
OD 2009. DO 2014. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2014./2015.**

**Mentorica:**

**doc. dr. sc. Meri Matijaca**

**Split, srpanj 2015.**

## SADRŽAJ

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Etiologija.....	2
1.2. Patogeneza i patofiziologija.....	3
1.3. Epidemiologija.....	6
1.4. Klinička slika .....	7
1.5. Dijagnoza.....	11
<b>2. Cilj istraživanja</b> .....	13
<b>3. Materijal i metode</b> .....	15
<b>4. Rezultati</b> .....	17
<b>5. Rasprava</b> .....	24
<b>6. Zaključci</b> .....	29
<b>7. Popis citirane literature</b> .....	33
<b>8. Sažetak</b> .....	38
<b>9. Summary</b> .....	41
<b>10. Životopis</b> .....	45



Multipla skleroza (MS) je kronična upalna autoimunosna bolest središnjeg živčanog sustava. Ubraja se u skupinu demijelinizacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava. Demijelinizacijske bolesti karakterizira oštećenje aksonalne ovojnice građene od mijelina. Posljedica toga je poremećaj saltatornog provođenja signala živčanim vlaknima. Najčešća iz te skupine bolesti je upravo multipla skleroza. Glavna karakteristika multiple skleroze su brojna upalna oštećenja koja se nazivaju demijelinizacijske lezije ili plakovi. Histopatološki u plakovima dolazi do razvoja upale i reaktivne glioze te gubitka oligodendrocita i aksona s posljedičnom demijelinizacijom. Procesom reaktivne glioze dolazi do stvaranja glioznog ožiljka, tj. gliozne sklerozacije po čemu je bolest dobila i ime. Oštećenja su uglavnom lokalizirana u bijeloj tvari središnjeg živčanog sustava, premda se upalna oštećenja mogu naći i u sivoj tvari već u samom početku bolesti, a posebno je to izraženo u njenoj kasnijoj fazi. Klinički bolest je kod većine oboljelih obilježena pojavom raznovrsnih neuroloških ispada diseminiranih u vremenu i prostoru koji se ponavljaju u različitim vremenskim razmacima kao relapsi bolesti (relapsna faza), sve dok u kasnijoj fazi ne dođe do postupne progresije bolesti obilježene trajnim prisustvom ireverzibilnih neuroloških ispada (neurodegenerativna faza). Kod manjeg dijela bolesnika bolest od svog nastupa pokazuje progresivni tijek. Bolest je dva puta češća u žena nego u muškaraca. Većina obolijeva između 20. i 40. godine života, a slučajevi poslije 50 godina su rijetki. Danas multipla skleroza nije bolest koja nužno dovodi do smrti, ali je najčešći netraumatski uzrok invalidnosti mlađih odraslih ljudi. To je posebno važno jer se pojavljuje u osoba koje su još uvijek radno aktivne (1,2). Bolest značajno utječe na radnu sposobnost bolesnika. U razvijenim zemljama nakon 15 godina dvije trećine osoba s multiplom sklerozom nije više sposobno za posao (3).

### ***1.1. Etiologija***

Specifični uzrok koji pokreće upalna zbivanja u središnjem živčanom sustavu je i dalje nepoznat unatoč višegodišnjim istraživačkim naporima. Smatra se da razvoj multiple skleroze nastaje kao posljedica kompleksnog međudjelovanja genskih čimbenika, čimbenika okoliša i nekog uzročnika infekcije u organizmu (1). Vjeruje se da genski čimbenici utječu na osjetljivost za razvoj multiple skleroze. Studije na obiteljima i blizancima pokazuju 40x povećanu osjetljivost među prvim srodnicima oboljelih. S obzirom na to da MHC molekule biraju T stanice i time određuju sposobnost tih stanica da odgovore na podražaj specifičnim antigenom, najvažnijim čimbenikom genske podložnosti razvoju multiple skleroze smatra se MHC (ili HLA) regija na kratkom kraku kromosoma 6. Više od 50 genskih lokusa povezuje se s multiplom sklerozom među kojima je HLADRB1\* 1501 najvažniji. Zanimljivo je da

postoji veliko preklapanje genskih lokusa viđenih i kod drugih autoimunih bolesti poput dijabetesa i reumatoidnog artritisa (2,4-6). Među mogućim infektivnim faktorima spominju se herpes virus tip 6, Epstein-Barrov virus (EBV) i mycoplasma pneumoniae. U studijama se posebno proučava moguća važnost infekcije Epstein-Barr virusom. U prilog važnosti EBV infekcije idu činjenice poput gotovo univerzalne seropozitivnosti za EBV (meta-analiza 997 slučajeva MS-a, 99% seropozitivno) kod oboljelih od multiple skleroze te 2-3 puta veći rizik razvoja bolesti kod onih koji su preboljeli infektivnu mononukleozu u tinejdžerskim godinama od onih koji je prebole u ranijoj dobi (4,7,8). Također se ističe protektivna uloga veće izloženosti sunčevoj svjetlosti i vitamina D. Smatra se da povećana izloženost sunčevoj svjetlosti, pogotovo u dobi između 6. i 15. godine, smanjuje rizik od razvoja multiple skleroze. Mogući mehanizam prikazan na životinjskom modelu moglo bi biti smanjivanje imunskog odgovora Th1 stanica nastalog pod utjecajem UV zračenja. Pored toga povećana izloženost sunčevoj svjetlosti pomaže stvaranju vitamina D u organizmu. Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja vitamina D su inhibicija upalnih citokina koje stvaraju makrofagi, poticanje stvaranja protuupalnih citokina te učvršćivanje imunološke autotolerancije. Studije su pokazale da su pojedinci s razinom 25-hidroksivitamina D3 većom od 100 nmol/L imali 51% manji rizik od razvoja MS-a od onih s razinom manjom od 75 nmol/L. Osim toga argument u prilog tezi jest činjenica da je multipla skleroza češća u sjevernim dijelovima Europe, gdje su razine vitamina D u populaciji općenito snižene (posebno u zimskim mjesecima zbog manje izloženosti sunčevoj svjetlosti) (4,7,9). Osim prethodno navedenih čimbenika, posljednjih godina je u fokusu istraživanja sve više i štetan utjecaj pušenja. Istraživanja o povezanosti pušenja i multiple skleroze u posljednjih desetak godina pokazala su da pušenje povećava rizik razvoja multiple skleroze. Relativni rizik u pregledanim studijama se kretao uglavnom oko 1,5 te je u svim studijama pokazano da se rizik povećavao ovisno o količini dnevno popušanih cigareta, kao i trajanju navike. U usporedbi s nepušačima, kod pušača se pokazalo da u tijeku bolesti imaju manji vremenski razmak između relapsa, povećani rizik prijelaza iz relapsno-remitentnog oblika u sekundarno progresivni oblik, pa čak i povećan rizik za razvoj primarno progresivnog oblika multiple skleroze (pogotovo oni koji su s pušenjem započeli prije 15. godine) (7,9,10).

### ***1.2. Patogeneza i patofiziologija***

Studije životinjskog modela multiple skleroze poznatog kao eksperimentalni autoimunski encefalomijelitis (EAE) su dokazale da se oštećenja u multiploj sklerozii pojavljuju kao posljedica autoimunskog procesa. Injiciranjem mijelinskih proteina ili peptida

(mijelin – bazični protein (MBP), proteolipidni protein (PLP), mijelin – oligodendrocitni glikoprotein (MOG)) životinjskom modelu koji iskazuje gensku primljivost inducira se razvoj EAE kod kojeg su se pokazala ista oštećenja kakva nalazimo u multiploj sklerozi kod ljudi. Taj proces je snažno pokrenut mijelin-specifičnim CD4+ T limfocitima (1,4). Patogeneza multiple skleroze je posredovana T – staničnom imunošću gdje glavnu ulogu imaju autoreaktivni T limfociti, prvenstveno CD4+ T limfociti. Te mijelin-specifične T stanice normalno cirkuliraju u perifernoj krvi, što implicira da kod svake osobe postoji potencijal razvijanja autoimunosti. Nakon kontakta antigena i autoreaktivnog T limfocita dolazi do njegove aktivacije. Način na koji se to događa i dalje je predmet rasprava i istraživanja. Spekulira se da bi mogući mehanizmi bili molekularna mimikrija, gdje strani antigenski epitop (virusni ili mikrobn) potakne T stanice na odgovor pri kojem dođe do križne reakcije s vlastitim mijelinskim epitopima slične strukture, ili aktivacija T stanica u cervikalnim limfnim čvorovima mijelinskim antigenima koji se tu normalno prezentiraju. Nakon aktivacije T limfocita na periferiji oni mogu prelaziti krvno – moždanu barijeru te započinje njihova migracija prema središnjem živčanom sustavu. To je omogućeno zahvaljujući interakciji adhezijskih molekula T stanica i krvno - moždane barijere. Aktivirani T limfociti na svojoj površini izražavaju VLA-4 integrin koji stupa u interakciju s VCAM-1 izraženim na endotelnim stanicama krvnih žila koje čine krvno – moždanu barijeru. Migraciju dodatno pomažu i kemokini koji privlače nove limfocite iz periferije prema središnjem živčanom sustavu (5,7). Nakon ulaska u središnji živčani sustav mijelin-specifični T limfociti dolaze u kontakt sa stanicama koje djeluju kao antigen prezentirajuće stanice i izražavaju molekule MHC klase II na svojoj površini kao što su makrofagi, mikroglia, dendritske stanice ili B stanice te se tako reaktiviraju. Reaktivacija pokreće kaskadu sekrecije upalnih citokina, kemotaksijskih signala, daljne oštećenje krvno – moždane barijere te migraciju novih stanica u SŽS (6,7,11). Nakon reaktivacije T stanice se diferenciraju u različite podtipove. Th1 limfociti potiču citokine koji su proupalni (IFN- $\gamma$  koji aktivira makrofage), dok Th2 stvara citokine koji djeluju protuupalno (IL-4). Poseban tip stanica su Th17 limfociti. Prema nekim studijama omjer Th17:Th1 bi mogao biti ključna odrednica upale SŽS (visok omjer je povezan s infiltracijom i upalom moždanog parenhima) (7).

Regulatorne T stanice (T reg) su podtip CD4+ T limfocita koji imaju ulogu potiskivanja aktivacije mijelin-specifičnih autoreaktivnih T limfocita na periferiji. Studije su pokazale da je funkcija regulatornih stanica smanjena kod oboljelih od multiple skleroze u odnosu na zdrave kontrole, iako su regulatorne T stanice jednako zastupljene u jednih i



drugih. Iako trenutačna saznanja stavljaju CD4+ T limfocite u glavnu ulogu za razvoj multiple skleroze, oni nipošto nisu jedini uključeni u taj proces. CD8+ T stanice su također vrlo zastupljene u upalnim zbivanjima, posebice u infiltratima unutar središnjeg živčanog sustava što je posebno važno jer aksonalno oštećenje pokazuje korelaciju upravo s brojem CD8+ T limfocita u demijelinizacijskim lezijama. Oni ostvaruju direktno oštećenje neurona zbog svoje sposobnosti interakcije sa stanicama koje izražavaju MHC klase I, kao što su neuroni i oligodendrociti. Dugo vremena se vjerovalo da je multipla skleroza posredovana isključivo T staničnom imunošću, međutim danas znamo da humoralna imunost i B stanice također sudjeluju u patogenezi bolesti. B limfociti stvaraju oligoklonalne imunoglobuline intratekalno, što je važan dijagnostički kriterij multiple skleroze (oligoklonske vrpce). B stanice imaju sposobnost hvatanja topljivih proteina preko svojih specifičnih receptora, nakon čega ih mogu prezentirati u obliku peptidnih antigena vezanih uz molekule MHC klase II autoreaktivnim T limfocitima. Također bi mogli i direktno sudjelovati u demijelinizaciji stvaranjem protutijela usmjerenih protiv oligodendrocita koji stvaraju mijelinsku ovojnicu u mozgu (4,6,7).

Netom opisani proces dovodi do upalnog oštećenja dijelova središnjeg živčanog sustava, tj. do pojave karakterističnih demijelinizacijskih lezija. Lezije su ovisno vremenu njihova nastanka karakterizirane manjim ili većim upalnim infiltratom, gubitkom mijelina (demijelinizacijom), oštećenjem oligodendrocita, oštećenjem aksona, glijalnom sklerozom te remijelinizacijom koju potiču oligodendrociti na rubovima aktivnog plaka. U mozgu mijelinsku ovojnicu stvaraju oligodendrocitne stanice. Njihovim oštećenjem onemogućava se remijelinizacija i popravljanje oštećene mijelinske ovojnice. Oštećenjem mijelinske ovojnice gubi se mogućnost saltatornog provođenja signala živčanim vlaknom. Živčanom impulsu prolazak je otežan ili potpuno onemogućen zbog čega dolazi do pojave kliničkih simptoma bolesti u vidu neuroloških ispada. Akcijski potencijali se mogu gomilati na mjestu oštećenja ovojnice pa može doći do pojave „preskakanja“ živčanog impulsa s jednog vlakna na drugo. Ta pojava se naziva efaptičkim provođenjem. To može kod pacijenta uzrokovati spazme mišića, miokimije, neuralgične boli i dr. Ponekad se u kliničkoj slici mogu pojaviti pseudorelapsi. Pseudorelapsi su uzrokovani tzv. Uthoffovim fenomenom, pojavom kada se zbog povećanja tjelesne temperature ili izrazitog povišenja temperature okoline opet pojave ili pogoršavaju neurološki ispadi.

Aksonalna oštećenja u korelaciji su s težinom bolesti. Ona nastaju već u najranijoj fazi bolesti, dok su u kasnijim fazama osobito izražena. Mehanizmi njihova oštećenja još nisu

sasvim jasni. Zna se da CD8+ limfociti mogu oštetiti aksone sekrecijom citotoksičnih granula, indukcijom apoptoze, sekrecijom citokina poput TNF- $\alpha$  ili direktnom transekcijom aksona. Pored toga u upalnom okruženju se nalaze različite molekule poput proteaza, slobodnih radikala i određenih reaktivnih dušičnih spojeva koji mogu dovesti do oštećenja aksona, oligodendrocita, oštećenja krvno-moždane barijere itd. U kasnijim fazama do aksonalnog oštećenja dolazi najvjerojatnije zbog nerazmjera energijske potrebe i opskrbe, gubitka trofičkih čimbenika, disfunkcije mitohondrija, ponavljanih demijelinizacija.

Akumulacijom aksonalnih oštećenja i oštećenja oligodendrocita dovodi do manjkave remijelinizacije, neurodegeneracije i atrofije središnjeg živčanog sustava. Gubitak neurona može biti jako opsežan (18-35%) i može se pojaviti u bilo kojem dijelu CNS-a. Sve to dovodi do progresije bolesti, pojave trajnih ispada i nastanka invaliditeta (1,12).

### ***1.3. Epidemiologija***

Procjenjuje se da u svijetu od multiple skleroze boluje približno 2 – 2,5 milijuna ljudi (3,9). Bolest je varijabilno rasprostranjena po svijetu ovisno o geografskom položaju, rasi i narodnosti pa bolest pokazuje raznoliku pojavnost čak i u zemljama iste geografske širine (3,13). Prevalencija bolesti geografski raste u smjeru sjever – jug udaljavanjem od ekvatora te u područjima gdje je veća naseljenost osoba bijele rase. Tako razlikujemo područja niske rasprostranjenosti (manje od 5 bolesnika na 100000 stanovnika) poput tropskih zemalja Afrike, Južne Amerike ili azijske zemlje kao Kina, Japan, Koreja, područja srednje rasprostranjenosti (5-29 bolesnika na 100000 stanovnika) kao južna Europa i najveći dio Australije te područja visoke rasprostranjenosti (više od 30 bolesnika na 100000 stanovnika) poput sjeverne Europe, Kanade, SAD-a, Novog Zelanda i dijelova Australije. Novije studije pokazuju smanjivanje geografskog gradijenta i razlika incidencije između pojedinih geografskih širina u posljednjih 25 godina. Republika Hrvatska prema studijama spada u područje srednjeg do visokog rizika za multiplu sklerozu, iako valja napomenuti da su podaci nepotpuni (1,3,9,14,15). Bez obzira na vidljivo postojanje geografskog gradijenta sjever-jug, treba napomenuti gotovo u svakom od tih područja postoji regija u kojoj je multipla skleroza značajno učestalija. Takve regije nazivaju se žarištima. Neka od tih područja su Key West na Floridi, Vaasa u Finskoj, otok Sardinija. Jedna takva regija u Hrvatskoj je općina Čabar u Gorskom Kotaru. To ponovno implicira tezu o multiploj sklerozi kao bolesti koja je pod utjecajem genskih i okolišnih čimbenika (1,3,14). Prema studiji iz 2010. godine prevalencija u općini Čabar koja se nalazi u zapadnom dijelu Gorskog Kotara je bila 205,7/100000

stanovnika (16). Kao što je već spomenuto epidemiološke studije za hrvatska područja su oskudne i vjerojatno nekompletne. Podatak za splitsko područje datira iz 1981. godine, a procjenjuje se da je prevalencija bila 30 bolesnika na 100000 stanovnika (17).

Istraživanja pokazuju da je posljednjih godina globalna učestalost multiple skleroze u porastu, kao i autoimunskih bolesti općenito. Incidencija je posebno povećana kod žena. Epidemiološka studija u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji pokazuje da ni Republika Hrvatska vjerojatno nije izuzeta iz tog trenda (9,18).

Na pojavnost bolesti utjecaj pokazuje i migriranje stanovništva. Studije pokazuju da imigrantska populacija obično razvija prevalenciju sličnu domicilnoj populaciji ako se promjena životnog okoliša dogodila prije 15. godine života. Osoba koja se preseli prije 15. godine preuzima rizik za pojavu multiple skleroze od svog novog okruženja, dok starije osobe i nakon migracije zadržavaju rizik svog rodnog kraja. Kod starijih osoba utjecaj preseljenja na obolijevanje će se očitovati tek na potomcima i to već na prvoj generaciji potomaka. Vjeruje se da se promjena rizika u relativno kratkom vremenu ne može objasniti isključivo genetikom te implicira snažan utjecaj okolišnih čimbenika. Moguće je da taj utjecaj ovisi i o dužini boravka i izloženosti novom okruženju više nego o samoj dobi pri preseljenju (1,9,19).

Multipla skleroza iako nije nasljedna bolest, pokazuje značajnu obiteljsku pojavnost. Prema istraživanjima oko 20% bolesnika ima barem jednog srodnika koji također boluje od multiple skleroze, a rizik obolijevanja kod prvih srodnika je povećan za 3,4-5,13% (3,9).

Žene obolijevaju češće i to u omjeru 2:1 u odnosu na mušku populaciju. U posljednjih 50 godina taj omjer se dodatno povećava te u nekim područjima poput Kanade prelazi 3,2:1. Takav omjer je posebno izražen u ranijoj dobi te se s porastom dobi pacijenata smanjuje, posebno nakon 50. godine života (14,20).

Očekivano trajanje života kod oboljelih od multiple skleroze je prosječno skraćeno za 5-10 godina, a glavni uzroci smrti su komplikacije bolesti u 50% pacijenata (19,21).

#### ***1.4. Klinička slika***

U kliničkoj slici multipla skleroza pokazuje veliku raznolikost simptoma. Ovisno o lokalizaciji demijelinizacijskih lezija dolazi do pojave raznolikih neuroloških ispada poput parestezija, hipoestezija, motorne slabosti, vidnih smetnji, dvoslika, poremećaja koordinacije i dr. Ti ispadi se mogu pojavljivati samostalno ili u kombinacijama. Jedna od važnih

karakteristika multiple skleroze (posebno za dijagnozu) jest diseminiranost lezija u vremenu i prostoru (9,19).

Iako je klinički tijek bolesti vrlo varijabilan, bolest se dijeli u nekoliko oblika (1):

#### *Klinički izolirani sindrom (CIS)*

Pojava prvih simptoma indikativnih za multiplu sklerozu naziva se klinički izoliranim sindromom (CIS). Da bi se postavila dijagnoza CIS-a napad bi trebao trajati minimalno 24 sata i pojavljuje se bez prisutnosti vrućice, infekcije i bez kliničkih znakova encefalopatije te mora zadovoljiti kriterije izoliranosti u vremenu ili prostoru. CIS je izoliran u vremenu, a obično je izoliran i u prostoru iako neki pacijenti pokazuju diseminaciju u prostoru afekcijom dviju ili više lokacija u CNS-u. Obično se klinički prikazuje simptomima optičkog neuritisa, moždanog debla ili inkompletnog transverzalnog mijelitisa. Pacijenti s klinički izoliranim sindromom čiji inicijalni MR (magnetska rezonancija) pokazuje demijelinizacijske lezije razviju definitivnu multiplu sklerozu u preko 80% slučajeva. Danas se CIS smatra jednim od oblika multiple skleroze (1,22-24).

#### *Relapsno remitirajući oblik multiple skleroze (RRMS)*

Najčešći je oblik bolesti, te na njega otpada otprilike 80-85 % dijagnoza multiple skleroze. Relapsi su epizode neurološke disfunkcije koje traju najmanje 24 sata i nastaju kao posljedica akutnog demijelinizacijskog oštećenja. Ispadi obično traju nekoliko dana ili tjedana nakon čega ulaze u fazu remisije koja je karakterizirana mirovanjem kliničkih simptoma. Remisije su obično potpune, ali u slučaju ireverzibilnog oštećenja aksona i nedovoljne remijelinizacije mogu zaostati manji ili veći trajni neurološki ispadi (1,2,25).

#### *Sekundarno progresivni oblik multiple skleroze (SPMS)*

Akumulacijom ireverzibilnih oštećenja i neuroloških ispada bolest iz relapsno remitirajuće faze može prijeći u sekundarno progresivan oblik. Prijelaz između dvaju oblika je obično postepen, a dijagnoza se postavlja retrospektivno. Progresija se definira kao stalno pogoršavanje simptoma tijekom najmanje 6 mjeseci. Relapsi i dalje mogu biti prisutni kod 40% pacijenata. Srednje vrijeme prelaska iz RRMS-a u SPMS oblik je otprilike 10 godina za 50% pacijenata (1,19,24,25).

#### *Primarno progresivni oblik multiple skleroze (PPMS)*

Za razliku od SPMS oblika kojem prethodi relapsno remitentna faza, primarno progresivni oblik multiple skleroze karakterizira izostajanje relapsa te stalno pogoršavanje simptoma bolesti od njenog početka. U tijeku PPMS-a mogu postojati i faze stagnacije, pa i manje regresije simptoma, ali nakon nje slijedi daljnje pogoršavanje. Zanimljivo je da u odnosu na ostale oblike PPMS nastaje u kasnijoj dobi (srednja dob otprilike 40 godina) te se pojavljuje gotovo jednako često u muškaraca i žena. Također kao posljedica progresivne prirode ovog oblika bolesti od njenog samog početka, prosječna dob nastanka teže invalidnosti je samo 5,8 godina od početka bolesti, nasuprot 11,4 godine kod relapsno remitentnog oblika. Ovakav oblik bolesti pokazuje otprilike 10-15% pacijenata s dijagnozom multiple skleroze (1,19,26).

#### *Benigni oblik multiple skleroze*

Oblik bolesti kod kojeg nema značajnijih neuroloških ispada ni nakon 15 godina od početka bolesti. Postavljanje ove dijagnoze je moguće isključivo retrospektivno nakon 15 godina (1).

Klinički tijek multiple skleroze bez obzira na oblik je povezan s nakupljanjem neuroloških oštećenja te je napredovanje bolesti i nastanak invalidnosti gotovo neminovno (27). Zbog toga se u svrhu procjene težine kliničkog stanja pacijenata koristi EDSS ljestvica (expanded disability status scale). Procjena se zasniva na pojedinačnoj kvantifikaciji sedam glavnih neuroloških funkcionalnih sustava (FS): piramidalni, osjetni, vidni, cerebelarni, moždano deblo, funkcija sfinktera i kognitivne funkcije. Dodatno se procjenjuje mogućnost hodanja samostalno ili uz pomoć. Ocjene na EDSS ljestvici su u rasponu od 0 do 10, gdje ocjena 0 označava asimptomatsko stanje, a ocjena 10 znači smrt zbog multiple skleroze. Ocjenama do 3 se vrednuju znakovi blaže pogođenosti bolešću, od 3 do 6 se vrednuje umjerena pogođenost pri kojoj su pacijenti još uvijek sposobni za samostalno kretanje, ocjenom 6 ili više označava stanje pacijenta pri kojem nije sposoban za kretanje bez pomagala (28).

Česti simptomi ispada u multiploj sklerozi su:

#### Optički neuritis

Optički neuritis je upala koja zahvaća očni živac. Obično se razvija akutnim ili subakutnim tijekom, češće unilateralno, iako je moguća istovremena obostrana upala. U 15 do 20 % slučajeva optički neuritis je prvi simptom kojim se prikaže novonastali

demijelinizacijski proces, a u gotovo 50 % oboljelih se pojavi u nekom razdoblju bolesti. Pacijenti obično opisuju vidne smetnje u obliku zamućivanja vidnog polja („gledaju kao kroz zavjesu ili maglu“) ili potpunog gubitka vida. Trijas simptoma je postupni gubitak vida, bol pri pokretanju oka i diskromatopsija, iako sva tri simptoma ne moraju biti prisutna. Obično se tegobe u potpunosti povuku kroz nekoliko tjedana (1,13,29).

#### Simptomi moždanog debla

Multipla skleroza utječe na različite kranijalne živce zbog čega se pogođenost tog sustava očituje varijabilnim simptomima. Najčešće su pogođeni živci odgovorni za bulbomotoriku (III, IV, VI) zbog čega dolazi do pojave dvoslika (često posljedica internuklearna oftalmoplegija). Iz ove skupine je također često pogođen facijalni živac (VII) što se očituje pojavom facijalne pareze. Nešto rjeđe je pogođen trigeminalni živac (V) što izaziva pojavu bolova u predjelu lica (trigeminalna neuralgija) ili pak poremećaje osjeta dijelova lica. Od ostalih simptoma moždanog debla može nastati disfagija, dizartriya, nistagmus (3,30).

#### Motorički (piramidalni) simptomi

Jedni su od najčešćih simptoma multiple skleroze. Nastaju kao posljedica oštećenja gornjeg motoričkog neurona. Intezitet im varira od subjektivnog osjećaja slabosti i brzog zamaranja pa do monopareze, parapareze, čak i plegije. Na poremećaj piramidnog sustava upućuju stalno pojačani miotatski refleksi, a trbušni refleksi mogu biti oslabljeni ili potpuno ugašeni. Često dolazi i do promjene tonusa po tipu spasticiteta pogotovo u kasnijim stadijima bolesti. Spasticitet, slabost udova i poremećaji malog mozga u kombinaciji dovode do karakterističnog spastično-ataktičnog hoda (1, 13).

#### Osjetni (senzorni) poremećaji

Također sustav koji je jako često poremećen u multiploj sklerozi i koji pokazuje široku lepezu simptoma. Najčešće se očituje parestezijama (pacijenti ih opisuju kao mravinjanje, trenjenje, „promjenjen osjet“), disestezijama koje se opisuju kao neugodne senzacije i hipoestezijama, tj. smanjenim osjetom. Ispadi osjeta češće se pojavljuju na donjim udovima, a skloni su širenju s jedne regije tijela na drugu pa nije rijetko da se šire od stopala prema višim djelovima tijela. Pojavljivanje Lhermitteovog znaka smatra se jednim od sigurnijih znakova multiple skleroze. Znak upućuje na postojanje demijelinizacije u cervikalnoj kralježničnoj moždini. Bolesnici ga opisuju kao „prolazak struje“ niz leđa i kroz

udove pri nagloj antefleksiji vrata. Treba napomenuti da Lhermitteov znak može biti pozitivan i kod kompresivnih sindroma kralježnične moždine (1,3,13).

#### Cerebelarni simptomi

Karakterizirani su blažim ili težim poremećajima koordinacije. Može se pojaviti dismetrija, intencijski tremor, poremećaji dijahokineze, ataksija. Kao tipičan znak cerebelarnog poremećaja uzima se Charcotov trijas: nistagmus, intencijski tremor i skandirajući govor (1,13).

#### Kognitivne disfunkcije

Kognitivne disfunkcije nastaju u gotovo polovine oboljenih. Najčešće se prikazuju poremećajima pamćenja, koncentracije, nestabilnošću raspoloženja, gdje se izmjenjuju razdoblja euforije i razdražljivosti, tjeskobe pa i depresije. U uznapredovaloj bolesti razvija se psihoorganski sindrom, a kasnije i demencija. Blaži kognitivni deficit može se pronaći u 40-70% oboljelih (1,13,31).

#### Umor

Za mnoge pacijente umor je jedan od najograničavajućih simptoma, a čak 83% pacijenata pati od ovog simptoma. Ovaj simptom se može javiti bez ikakvog fizičkog opterećenja, a ponekad može perzistirati i u fazi remisije bolesti. Problematika ovog simptoma je njegovo razlikovanje od simptoma motoričke slabosti, a razmišljati treba i o mogućim uzrocima pored multiple skleroze kao što su depresivni poremećaji, hipotireoza, poremećaji spavanja i drugi (1,31).

#### Poremećaji kontrole sfinktera

Pojavljuju se kod 80-90% oboljelih od multiple skleroze. Manifestiraju se retencijom urina, urgentnom inkontinencijom, polakisurijom, opstipacijom, a rjeđe inkontinencijom stolice (1).

### ***1.5. Dijagnoza***

Dijagnoza multiple skleroze postavlja se na temelju karakteristične kliničke slike i parakliničkih kriterija (MR, pojava oligoklonalnih vrpca u cerebrospinalnom likvoru kao potvrda intratekalne sinteze imunoglobulina, evocirani potencijali) te isključivanja mogućih drugih dijagnoza. Kriteriji koji se danas koriste u dijagnosticiranju su revidirani McDonaldovi

kriteriji izdani 2010. godine. Klinički indikativna je pojava karakterističnih simptoma koji traju barem 24 sata da bi se to smatralo relapsom. Pojava novog simptoma u razmaku većem od mjesec dana smatra se novim relapsom. U dijagnosticiranju multiple skleroze velik naglasak se stavlja na diseminiranost lezija u vremenu i prostoru. Revidirani kriteriji omogućili su da se diseminiranost kod nekih pacijenata može čak odrediti iz samo jedne snimke magnetske rezonance (MR). Prema kriterijima diseminiranost u prostoru zadovoljena je ako na snimci MR-a postoji minimalno 1 T2 lezija na barem 2 od 4 lokacije u CNS-u karakteristične za multiplu sklerozu (jukstakortikalno, periventrikularno, infratentorijalno i kralježnična moždina). Diseminiranost u vremenu može se odrediti na temelju MR snimke dodavanjem kontrasta gadolinija. Ako se na snimci prikaže istovremena prisutnost lezija koje se imbibiraju i koje se ne imbibiraju kontrastom, smatra se da je zadovoljen kriterij diseminiranosti u vremenu (32). Revizija McDonalldovih kriterija time je omogućila mnogo ranije postavljanje dijagnoze multiple skleroze što posljedično omogućava ranije započinjanje liječenja. Studije pokazuju da rano započinjanje liječenja odgađa pojavljivanje sljedećeg relapsa, a postoje indikacije da može imati utjecaj na opći napredak bolesti. Također bolest može biti aktivna i bez kliničkog prikazivanja, a do tada već mogu postojati ireverzibilna oštećenja zbog aksonskog oštećenja koje se događa već u početnim fazama bolesti. Sve to pojačava tezu da s liječenjem treba započeti čim prije (33,34).



## **2. Cilj istraživanja**

Multipla skleroza jedna je od najčešćih neuroloških bolesti mladog čovjeka s osobito velikim utjecajem na njegovo normalno funkcioniranje i radnu sposobnost te koja pokazuje tendenciju rasta učestalosti u posljednjim godinama. Dijagnoza multiple skleroze predstavlja zdravstveni, socijalni, psihološki i ekonomski problem kako za pojedinca tako i za sveukupno društvo. Cilj ovog istraživanja je provjeriti koliko je bilo novodijagnosticiranih slučajeva multiple skleroze na Klinici za neurologiju KBC-a Split u razdoblju od 2009. do 2014. godine, dobiti uvid u osnovne epidemiološke i kliničke značajke njihove bolesti te analizirati dobivene rezultate uspoređujući ih s rezultatima i zaključcima drugih svjetskih istraživanja.

### **3. Materijal i metode**

Uzorak potreban za provedbu istraživanja dobiven je retrospektivnim pregledom arhive Klinike za neurologiju KBC-a Split u potrazi za medicinskom dokumentacijom svih pacijenata hospitaliziranih na klinici u razdoblju od 1. siječnja 2009. do 31. prosinca 2014. godine.

Kriteriji uvrštavanja:

1. Hospitalizacija na Klinici za neurologiju KBC-a Split u razdoblju 2009.-2014.
2. Prvi put postavljena dijagnoza multiple skleroze

Nakon utvrđivanja uzorka, pregledom njihovih otpusnih pisama određeni su podaci koji ulaze u statističku analizu:

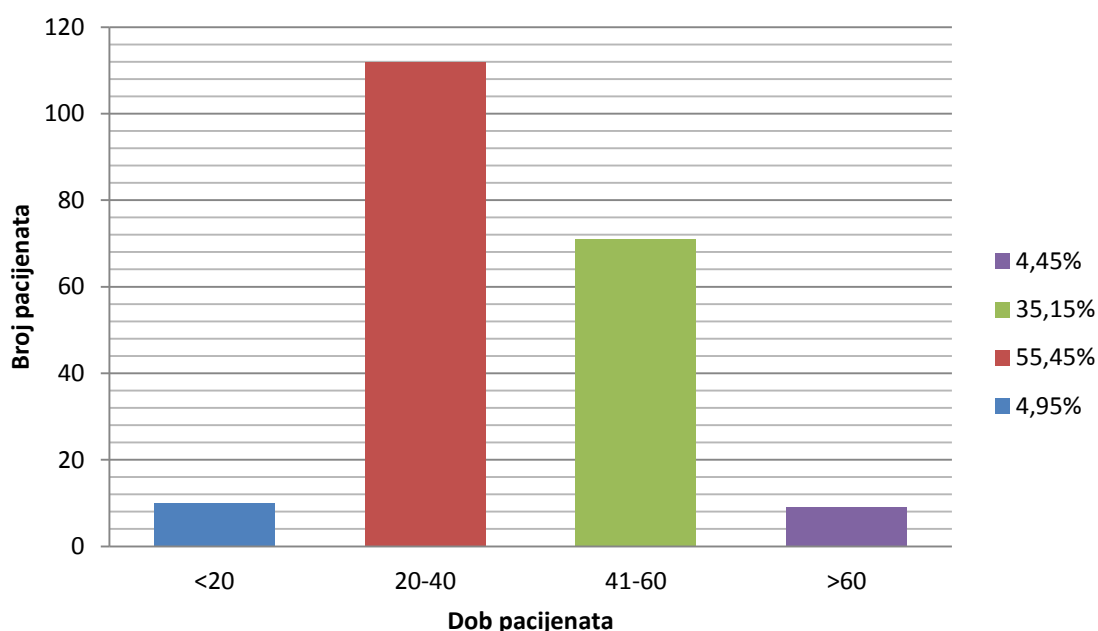
- dob pacijenata pri postavljenoj dijagnozi
- spol
- trajanje simptoma indikativnih za multiplu sklerozu prije postavljanja dijagnoze (izraženo u mjesecima)
- pozitivna obiteljska anamneza na malignome, multiplu sklerozu, bolesti štitnjače i/ili autoimune bolesti
- pozitivna osobna anamneza na malignome, bolesti štitnjače, depresiju, dijabetes i/ili autoimune bolesti
- simptomi pacijenata otkriveni anamnestički (grupirani po funkcionalnim sustavima)
- simptomi pacijenata otkriveni u neurološkom statusu pri hospitalizaciji (grupirani po funkcionalnim sustavima)
- EDSS rezultat
- pušenje

Za pohranu i statističku obradu dobivenih podataka korišten je program Microsoft Office Excel 2007.



Kriterije uključenja zadovoljilo je 202 pacijenata, tj. u razdoblju od 2009. godine do 2014. godine na Klinici za neurologiju KBC-a Split dijagnosticirana su 202 nova slučaja multiple skleroze. Od toga je 151 žena (74,75%) i 51 muškarac (25,25%) što nas dovodi do zaključka da je u našem uzorku omjer oboljelih žena i muškaraca 2,96:1.

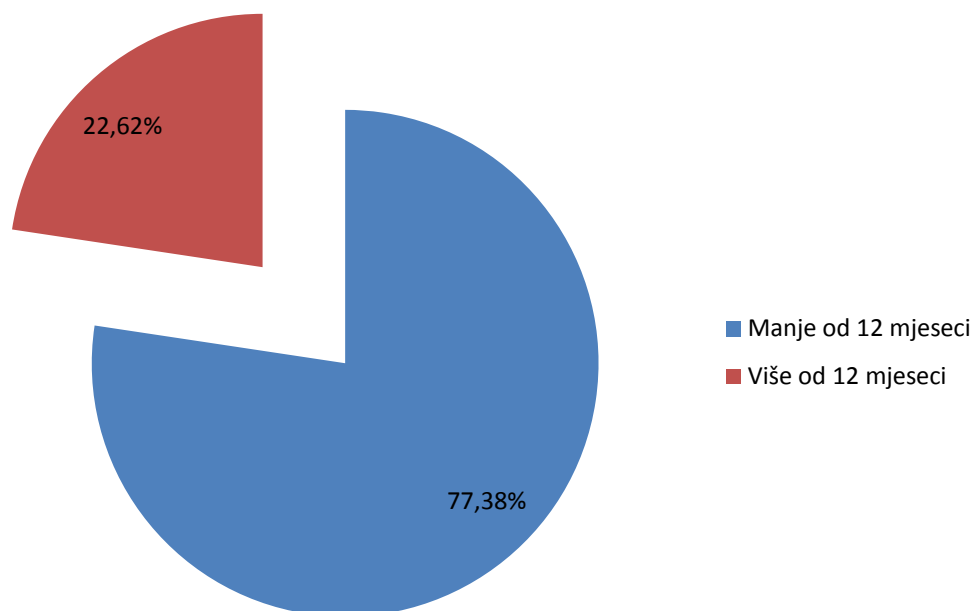
Prosječna dob pacijenata pri postavljanju dijagnoze multiple skleroze bila je 37,93 (SD 11,12) godine. Prosječna dob žena bila je 37,75 (SD 11,44), a muškaraca 38,47 (SD 10,18). Najveća dob pri dijagnozi bila je 71 godina, dok je najmanja bila 17 godina. Raspodjela pacijenata po dobi pokazuje da je bolest najčešće dijagnosticirana između 20. i 40. godine života. Bolest je vrlo rijetko dijagnosticirana pacijentima mladim od 20 i starijim od 60 godina. (Slika1.)



**Slika 1.** Dob pacijenata kojima je dijagnosticirana multipla skleroza 2009.-2014. na Klinici za neurologiju KBC Split

Nažalost, u proučenoj medicinskoj dokumentaciji nije u svim slučajevima precizno navedeno kada su simptomi indikativni za multiplu sklerozu započeli. U takvim slučajevima uglavnom je nespecifično navedeno da pacijent simptome osjeća „duže vremena“, „nekoliko godina, mjeseci“ itd. U takvim slučajevima neodgovorno bi bilo nagađati trajanje tih simptoma te je posljedično 34 pacijenata isključeno iz izračunavanja podatka o trajanju simptoma prije postavljanja dijagnoze. Na temelju ostalih 168 pacijenata izračunali smo da je prosječno trajanje indikativnih simptoma prije dijagnoze bilo 16,87 mjeseci. Medijan

trajanja simptoma je međutim 3,25 mjeseci. U interesu nam je također bilo izračunati koliki je broj pacijenata dijagnosticiran unutar 12 mjeseci od početka simptoma sumnjivih na MS. Analiza je pokazala da je unutar 12 mjeseci dijagnosticirano 130 pacijenata. Jednostavnim zaključkom tegobe su trajale više od 12 mjeseci kod 38 pacijenata. (Slika 2.)

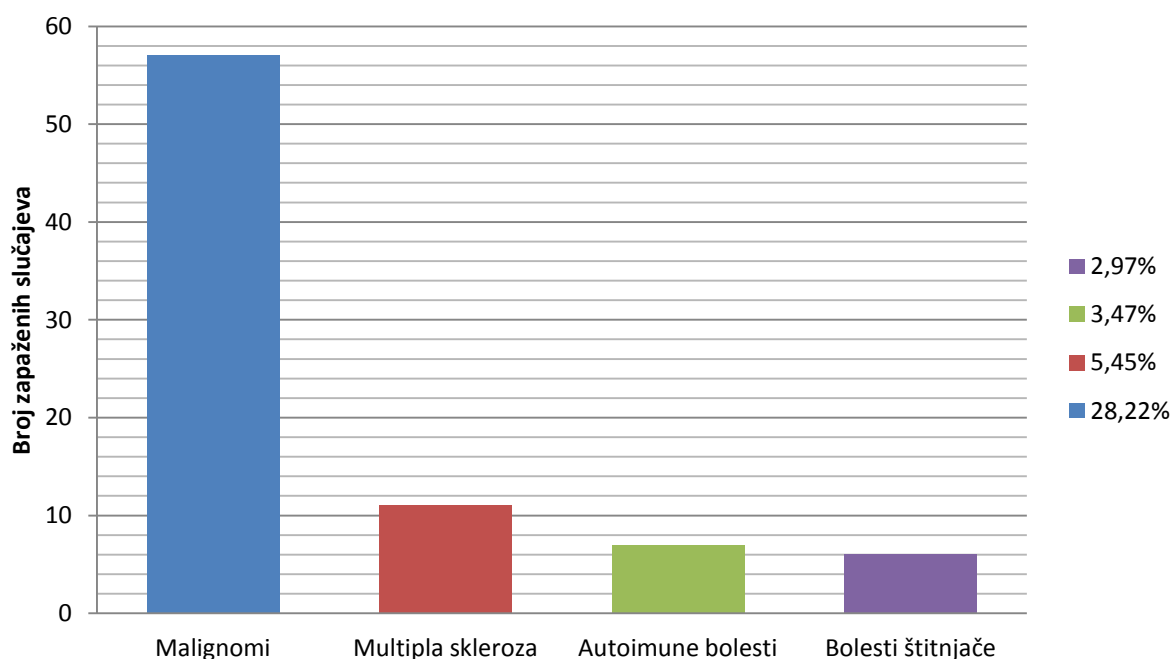


**Slika 2.** Raspodjela pacijenata dijagnosticiranih na Klinici za neurologiju KBC Split 2009.-2014. prema vremenu trajanja simptoma indikativnih za multiplu sklerozu prije postavljanja dijagnoze

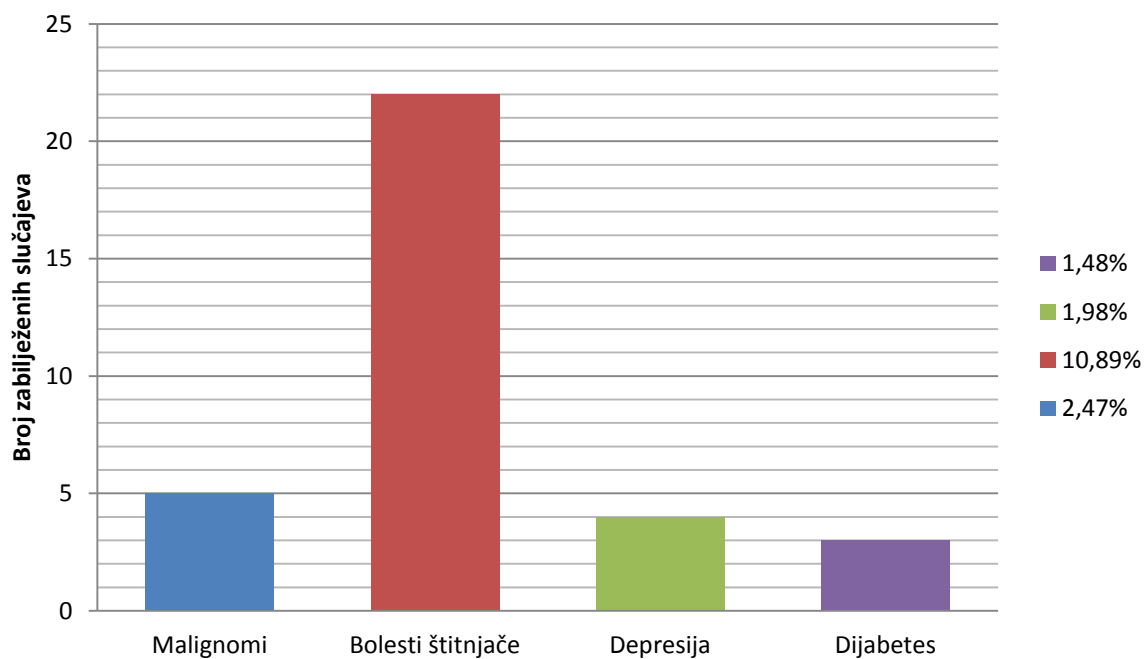
Sljedeća statistička stavka koja je promatrana je bila pozitivna obiteljska anamneza na malignome, bolesti štitnjače (isključujući maligne bolesti štitnjače), autoimune bolesti (isključujući autoimune bolesti štitnjače) i/ili multiplu sklerozu. Od 202 pacijenata pozitivnu obiteljsku anamnezu na neku od ovih bolesti imalo je ukupno 72 pacijenata (35,64%). Treba napomenuti da je od toga 9 pacijenata (4,46%) imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu na više bolesti. Većinom su u obiteljskoj anamnezi pacijenata bili zabilježeni slučajevi malignoma. (Slika 3.)

Također je ispitivana i pojavnost malignoma, bolesti štitnjače, autoimunih bolesti, depresije i dijabetesa u osobnoj anamnezi pacijenata. Neke od tih bolesti zapažene su u osobnima anamnezama 32 pacijenata (15,84%). Od toga kod dvoje pacijenata je zabilježena pojava više bolesti koje smo promatrali. U osobnima anamnezama tih pacijenata dominiraju bolesti štitnjače koje su zapažene kod čak 22 pacijenata. Zanimljivo je da nije zapažen nijedan

slučaj pojave dodatne autoimune bolesti uz multiplu sklerozu (napomena: autoimune bolesti štitnjače su ubrojene u skupinu bolesti štitnjače). (Slika 4.)



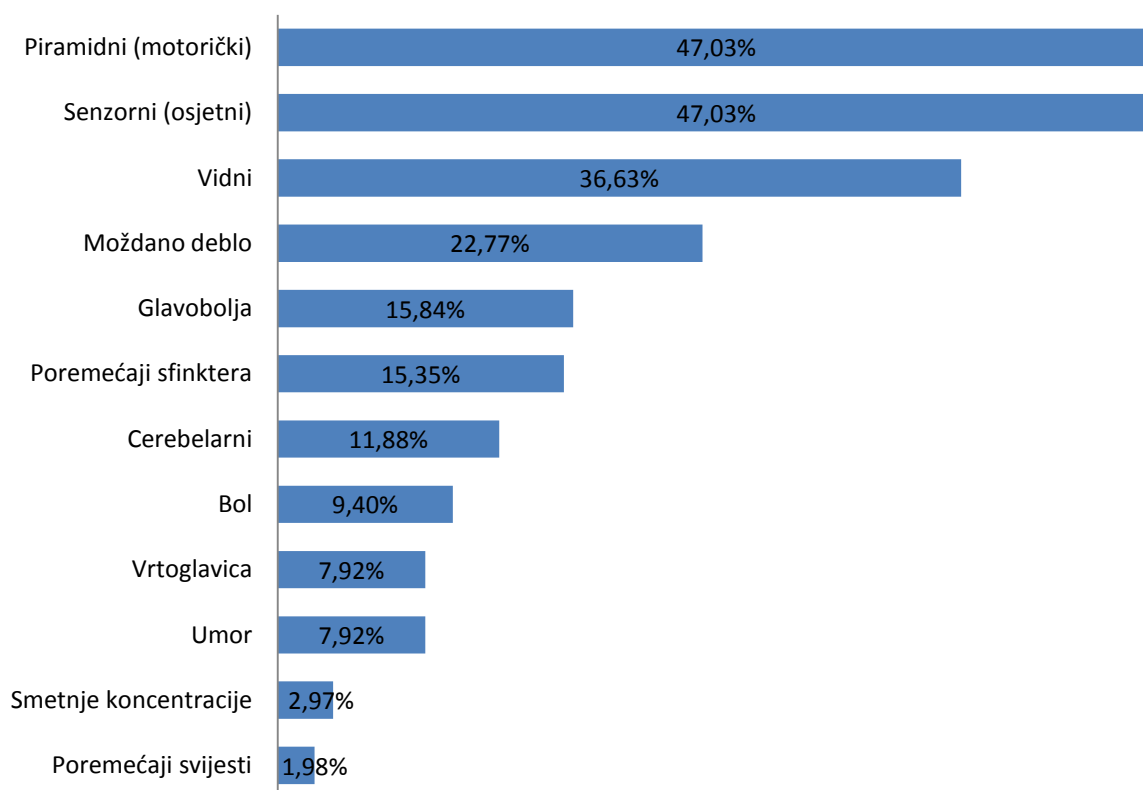
**Slika 3.** Učestalost bolesti zapaženih u obiteljskim anamnezama pacijenata s multiplom sklerozom dijagnosticiranom na Klinici za neurologiju KBC Split 2009.-2014.



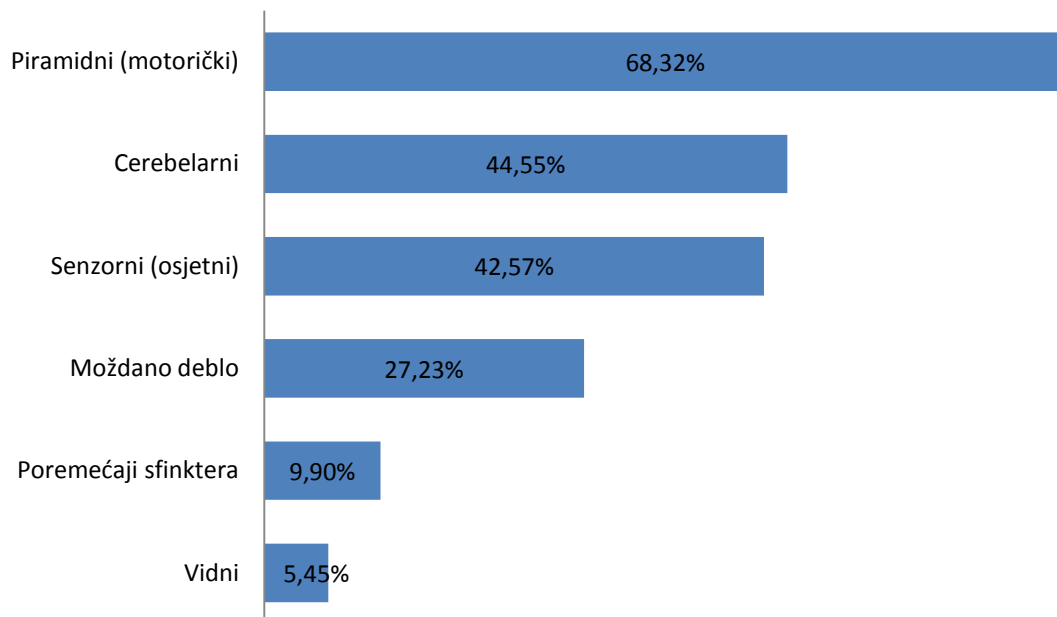
**Slika 4.** Učestalost bolesti zapaženih u osobnim anamnezama pacijenata s multiplom sklerozom dijagnosticiranom na Klinici za neurologiju KBC Split 2009.-2014.



Zbog vremenskog razmaka između nastupa simptoma indikativnih za multiplu sklerozu i njene konačne dijagnoze, odlučili smo odvojeno zabilježiti učestalost simptoma koje bolesnici sami opisuju te učestalost neuroloških ispada koje liječnik utvrdi u neurološkom statusu pri hospitalizaciji. Simptome smo grupirali po funkcionalnim sustavima. Pacijenti su najčešće opisivali motoričke (piramidne) simptome, osjetne i vidne simptome. Također pacijenti su opisivali neke simptome koji se ne mogu striktno vezati uz ispad određenog funkcionalnog sustava, stoga su takvi simptomi navedeni pojedinačno. (Slika 5.) Kliničkim pregledom pri hospitalizaciji najčešće su bili primjećeni motorički, osjetni i cerebelarni simptomi, a kod 34 pacijenata (16,83%) pri pregledu nije zamijećen nikakav ispad, tj. bili su urednog statusa. (Slika 6.)



**Slika 5.** Učestalost simptoma koje opisuju pacijenti s multiplom sklerozom dijagnosticiranom 2009.-2014. na Klinici za neurologiju KBC Split



**Slika 6.** Učestalost simptoma utvrđenih pri pregledu pacijenata s multiplom sklerozom dijagnosticiranom na Klinici za neurologiju KBC Split 2009.-2014.

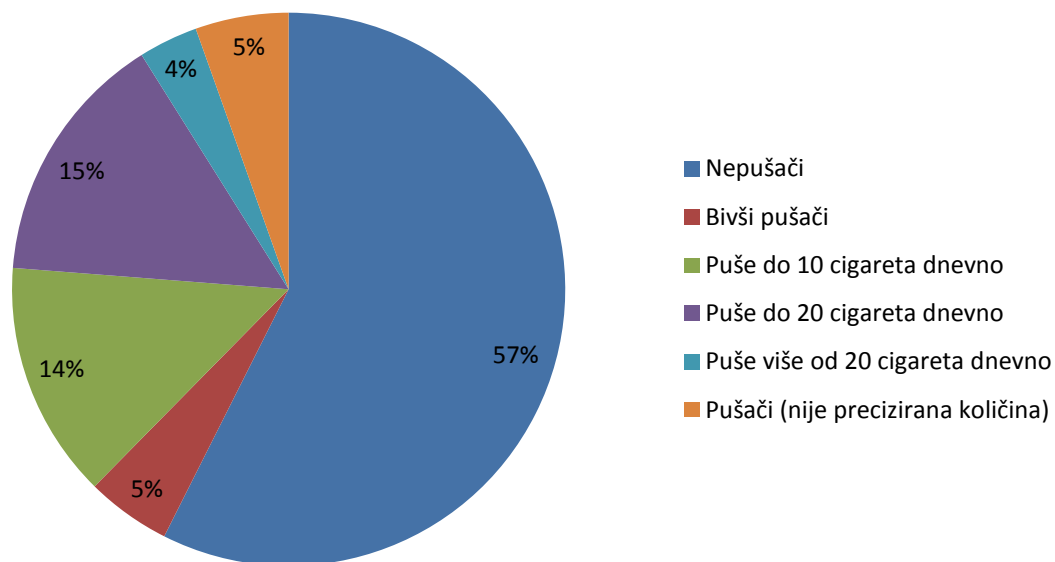
Kao opću procjenu kliničkog stanja odlučili smo uvrstiti i rezultate izmjerene uporabom EDSS ljestvice. Pacijenti su raspodijeljeni u grupe onih s rezultatom do 1, od 1,5 do 4 i onih s EDSS rezultatom većim od 4. Uz to je analizirana prosječna dob te omjer žena i muškaraca po skupinama formiranim na temelju EDSS rezultata. (Tablica 1.)

EDSS rezultat	N (%)	Prosječna dob	Omjer žene:muškarci
<b>0-1</b>	104 (51,49)	37,38	3,95
<b>1,5-4</b>	82 (40,59)	37,55	2,57
<b>4,5-10</b>	16 (7,92)	43,44	1,29

**Tablica 1.** Raspodjela pacijenata s multiplom sklerozom dijagnosticiranom na Klinici za neurologiju KBC Split prema EDSS rezultatu, prosječna dob te omjer žena i muškaraca u skupinama formiranim na temelju EDSS rezultata

Pušenje je posljednjih godina u fokusu mnogih istraživanja, a ona o njegovu utjecaju na multiplu sklerozu nisu iznimka. Udio pušača među pacijentima s multiplom sklerozom

dijagnosticiranom na Klinici za neurologiju KBC Split 2009.-2014. godine prikazan je na slici 7.



**Slika 7.** Udio pušača među pacijentima s multiplom sklerozom dijagnosticiranom na Klinici za neurologiju KBC Split 2009.-2014.



U promatranom šestogodišnjem razdoblju dijagnosticirano je 202 nova slučaja multiple skleroze na Klinici za neurologiju KBC-a Split. Zbog mogućnosti da osobe pomoć zatraže u nekom drugom bolničkom centru i mogućnosti da je bilo slučajeva multiple skleroze dijagnosticiranih na pedijatrijskom odjelu splitske bolnice treba napomenuti da navedeni rezultat ne možemo gledati kao konačan broj novootkrivenih slučajeva na ovom području. Ta brojka bi vrlo lako mogla biti veća.

Kao što je već utvrđeno bolest se učestalije pojavljuje u osoba ženskog spola i to 2 do 3 puta češće (20,35). Takav je slučaj i u splitskoj bolnici u promatranom razdoblju gdje je bolest učestalije dijagnosticirana kod žena i to u omjeru 2,96:1 (74,75% žena i 25,25% muškaraca). Studija epidemiologije multiple skleroze u Europi iz 2006. godine (36) donosi pregled epidemioloških podataka diljem Europe. Aproximativna je procjena da je u posljednjih trideset godina sveukupni omjer žena i muškaraca oboljelih od multiple skleroze oko 2:1. Međutim valja napomenuti kako taj omjer varira od 1,1 u Cipru 1988. godine pa sve do 3,4 u Irskoj (Co. Donegal) 2001. godine. Nešto recentnije istraživanje provedeno u Iranu na 8000 pacijenata (37) pokazuje postotak oboljelih žena 72,3%, a oboljelih muškaraca 27,7%. Omjer oboljelih žena i muškaraca je bio 2,6 što je relativno blisko podatku koji smo dobili u našem istraživanju. Hernan i Alonso (14) donose podatak da se incidencija multiple skleroze posljednjih desetljeća povećala, a tako i omjer oboljelih žena u odnosu na muškarce. Oni prikazuju podatak da se prosječni omjer od 1,4 1955., povećao na 2,3 2000. godine. U Hrvatskoj u razdoblju gledanom od 1969. do 1991. godine prosječan omjer žena i muškaraca s multiplom sklerozom bio je 1,8:1 (36). U našem istraživanju taj omjer je značajno veći te je moguće da razlog leži upravo u prethodno navedenom trendu općenitog porasta omjera oboljelih žena u odnosu na muškarce.

Najčešća dob pri obolijevanju od multiple skleroze je između 20 i 40 godina s vrhuncem oko tridesetih godina života (1,9). Prosječna dob pri dijagnozi u našem uzorku je 37,93 godine (SD 11,12) čime se uklapa u prethodno poznate okvire. Istraživanje provedeno pregledom baze podataka *North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) Registry* gdje je bilo uključeno 25 728 oboljelih pokazalo je prosječnu dob pacijenata pri dijagnozi 37,3 (SD 9,7) (38). Rezultat te studije i naš rezultat se podudaraju gotovo u decimalnom broju. U kohortnom istraživanju koje je provedeno s 967 pacijenata upisanih u *Multiple Sclerosis Surveillance Registry* starih od 18 do 64 godine u Sjedinjenim Američkim Državama prosječna dob sudionika pri dijagnozi je bila 36,9 (SD 9,7) godina (39). Katarska studija Akhtara i suradnika (40) provedena na 142 pacijenta prikazala je rezultat prosječne dobi od 31 godinu. U istraživanju Gharagozlija i suradnika (41) prosječna dob 1130

pacijenata bila je 31,4 (SD 9,1) godina. Valjda napomenuti da su potonje studije uključivale i pacijente koji su oboljeli od multiple skleroze prije 18. godine te bi to mogao biti jedan od razloga ovolikog odstupanja od našeg rezultata. Kao što je već rečeno većina pacijenata bude dijagnosticirana uglavnom između 20. i 40. godine života. Na Klinici za neurologiju KBC-a Split raspodjela novodijagnosticiranih pacijenata po dobi je bila: 10 pacijenata manje od 20 godina (4,95%), 112 pacijenata od 20 do 40 godina (55,45%) te 80 pacijenata je imalo preko 40 godina pri dijagnozi (39,60%). Prethodno navedena studija Ghargazolija i suradnika (40) uključivala je 129 (11,4%) pacijenata s manje od 20 godina, 790 (69,9%) pacijenata između 20 i 40 godina i 211 (18,7%) pacijenata s preko 40 godina. Bez obzira na nepodudaranje postotaka, evidentno je da je u oba istraživanja većina pacijenata imala od 20 do 40 godina životne dobi.

Već je navedena važnost što ranije dijagnoze multiple skleroze zbog što ranijeg započinjanja liječenja i maksimalnog odgađanja nastupa ireverzibilnih oštećenja i progresije bolesti (33,34). Na Klinici za neurologiju KBC-a Split prosječno vrijeme trajanja simptoma indikativnih za multiplu sklerozu prije njene dijagnoze bilo je 16,87 mjeseci. Međutim treba napomenuti da je median trajanja simptoma značajno manji, 3,25 mjeseci. To znači da je 50% pacijenata dijagnosticirano unutar 3,25 mjeseci od nastupa njihovih simptoma, a unutar 12 mjeseci od nastupanja simptoma dijagnosticirano je čak 77,38% pacijenata. McDowell, Amr i suradnici (39) u svom istraživanju izračunali su da je prosječnu dob pojave simptoma 34,6 godina, dok je prosječna dob postavljene dijagnoze 36,9 godina. Jednostavnim izračunom dolazi se do podatka da je prosječno trajanje simptoma prije dijagnoze u njihovoj populaciji ispitanika bilo 27,6 mjeseci, što je 10,7 mjeseci duže od prosječnog trajanja simptoma na našoj Klinici. Valja napomenuti da je studija provedena u razdoblju prije revizije McDonaldovih dijagnostičkih kriterija (32) koji su omogućili brže postavljanje dijagnoze te bi to mogao biti jedan od razloga dužeg vremena potrebnog za dijagnozu, ali se to ne može utvrditi sa sigurnošću.

Mnoga svjetska istraživanja su usmjerena na ispitivanje pojavnosti drugih bolesti kod pacijenata s multiplom sklerozom, ali i pojavnosti tih bolesti u obiteljima tih pacijenata. Vjeruje se da pacijenti oboljeli od multiple skleroze pokazuju veću učestalost određenih komorbiditeta i to u prvom redu autoimunih bolesti poput reumatoidnog artritisa, sistemnog eritematoznog lupusa, dijabetesa tip 1 i bolesti štitnjače (41). Također, s obzirom da je multipla skleroza bolest s „promjenjenim“ imunskim sustavom zanimljivo je vidjeti koliki bi utjecaj to moglo imati na pojavnost malignoma. Dosadašnje studije su davale oprečne rezultate (42). Pregledom dokumentacije i obiteljskih anamneza 202 pacijenata uključenih u

ovaj rad došli smo do podatka da ukupno 72 pacijenata (35,64%) ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za jednu ili više promatranih bolesti. Od toga je 57 slučajeva (28,22%) malignoma, 11 slučajeva (5,45%) multiple skleroze u obitelji, 7 (3,47%) slučajeva autoimunih bolesti te 6 slučajeva (2,97%) bolesti štitnjače. U svojoj studiji provedenoj na uzorku od 1217 oboljelih od multiple skleroze Mansouri i suradnici (43) objavljuju da 25,6% pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za multiplu sklerozu, te 36,2% za autoimune bolesti što je značajno više u odnosu na naše rezultate. Rezaali i suradnici (44) objavili su rezultate u kojima 6,9% pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za autoimune bolesti, 11,2% pozitivnu za hipotireoidizam, te 11,2% pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za multiplu sklerozu.

Pojava neke od navednih bolesti u osobnoj anamnezi uvrštenih pacijenata zabilježena je kod 32 pacijenata (15,84%). Najčešće su to bile bolesti štitnjače, čak 22 slučaja (10,89%). Slijede 5 slučajeva malignoma (2,48%), 4 slučaja depresije (1,98%) te 3 slučaja dijabetesa (1,49%). Studija iz Manitobe u Kanadi (45) 2005. godine pokazuje prevalenciju bolesti štitnjače kod oboljelih od multiple skleroze od 9,51% što je blisko našem rezultatu. Treba napomenuti da je prema istoj studiji prevalencija u općoj populaciji bila 8,58%. Sistemni pregled literature (46) procjenjuje da prevalencija dijabetesa u oboljelih od MS-a varira od 0 do 9,4%, a ukupna procjena je bila 0,016%. Sistemni pregled literature (47) na temu incidencije i prevalencije karcinoma kod oboljelih od multiple skleroze pruža podatak da je ukupna procjena prevalencije 2,23%. Marrie i suradnici (48) u još jednom sistemnom pregledu 118 studija objavljuju podatak da je ukupna procjena prevalencije depresije kod pacijenata čak 23,7%. Podaci u pregledanim studijama su varirali u rasponu od 4,98% do 58,9%.

Zbog vremenskog razmaka između nastupa simptoma indikativnih za multiplu sklerozu i njene konačne dijagnoze, odlučili smo odvojeno zabilježiti učestalost simptoma koje bolesnici sami opisuju te učestalost neuroloških ispada koje liječnik utvrdi u neurološkom statusu pri hospitalizaciji. Pacijenti anamnestički najčešće opisuju motoričke (47,03%), osjetne (47,03%) i vidne simptome (36,63%). Nešto rjeđe opisuju simptome moždanog debla (22,77%), poremećaje sfinktera (15,35%) te simptom nespecifičan za MS, ali vrlo čest – glavobolju (15,84%). Rjeđi simptomi pri opisivanju su bili cerebelarni simptomi (11,88%), bol (9,41%), umor (7,92%) i vrtoglavica (7,92%). Simptomi koji su evidentirani u neurološkom statusu su najčešće bili motorički (68,32%), cerebelarni (44,55%) i osjetni (42,57%). Nešto rjeđi su bili simptomi moždanog debla (27,23%), poremećaji sfinktera (9,90%) te vidni simptomi (5,45%). Uredan neurološki status pri pregledu je imalo čak 16,83% pacijenata. Već na prvi pogled se vidi relativno velika razlika u učestalosti vidnih i

cerebelarnih simptoma pri situaciji kada pacijent opisuje svoje tegobe te pri kliničkom pregledu. Vidni simptomi kod oboljelih od multiple skleroze su najčešće posljedica optičkog neuritisa. Pacijenti s optičkim neuritisom se u KBC Split u pravilu hospitaliziraju na Kliniku za očne bolesti. Nakon liječenja na tom bolničkom odjelu, takvi se pacijenti ovisno o potrebi obično prebacuju na Kliniku za neurologiju. Vrlo često do tada njihovi vidni simptomi budu stavljeni pod kontrolu te bi to mogao biti razlog takvim razlikama. Također vidimo da pacijenti češće opisuju nekakve simptome poput glavobolje, vrtoglavice, boli i dr. koji su nespecifični za multiplu sklerozu i teško se mogu povezati s nekim od funkcionalnih sustava, ali se često pojavljuju u sklopu bolesti. Razlog velike razlike između učestalosti cerebelarnih simptoma bi mogao biti da su simptomi ponekad vrlo diskretni te ih pacijent sam i ne mora zamijetiti sve dok se oni ne otkriju specifičnim testovima koji su sastavni dio neurološkog pregleda. Kurtzke i suradnici (49) su zabilježili učestalost simptoma pri dijagnozi: piramidni (85%), cerebelarni (77%), simptomi moždanog debla (73%), osjetni (55%), poremećaji sfinktera (23%), vidni simptomi (34%) cerebralni (21%) i ostali simptomi (15%). Studija iz Katara (44) navodi učestalost simptoma ovim redoslijedom: osjetni (63%), vidni (45%), motorički (43%), cerebelarni (32%), simptomi moždanog debla (27%), poremećaji sfinktera (10%). Bez obzira na neke varijacije možemo zaključiti da se bolest dominantno prikazuje motoričkim i osjetnim ispadima.

Kod 104 pacijenta (51,49%) uvrštena u ovaj rad EDSS rezultat je bio 0-1, 82 pacijenata (40,59%) imalo je rezultat 1,5-4, a samo 16 pacijenata (7,92%) imalo je rezultat preko 4. Za svaku od te tri skupine izračunali smo prosječnu dob te omjer žena i muškaraca. U prvoj skupini (EDSS 0-1) prosječna dob je bila 37,38 godina, a omjer žena i muškaraca je bio 3,95. U drugoj skupini (EDSS 1,5-4) prosječna dob je bila 37,55 godina, a omjer 2,57. U trećoj skupini s EDSS rezultatom većim od 4 prosječna dob je iznosila 43,44 godine, a omjer žena i muškaraca samo 1,29. Iako je teško izvlačiti velike zaključke na temelju relativno malog broja pacijenata uključenih u analizu ovi rezultati bi mogli odražavati činjenicu da je klinička slika multiple skleroze češće teža kod muškaraca i starijih pacijenata (20).

Pušači imaju povećan rizik za razvoj multiple skleroze te češće imaju teži klinički tijek bolesti i raniji nastup njene progresije (10). Od 202 pacijenta dijagnosticirana na Klinici za neurologiju 2009.-2014. 76 je pušača (37,62%), 10 su nekadašnji pušači (4,95%), a ostalih 116 (57,43%) su nepušači. Procjenjuje se da u Republici Hrvatskoj puši 27,4% ljudi (50). U tom kontekstu vidimo da je u našem uzorku udio pušača veći za cijelih 10%.



## **6. Zaključci**

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

1. U šestogodišnjem razdoblju (2009-2014) na Klinici za neurologiju KBC-a Split otkriveno je sveukupno 202 nova slučaja multiple skleroze.
2. Kao što je bilo očekivano na temelju prethodno stečenih znanja bolest je češće dijagnosticirana u osoba ženskog spola i to u omjeru 2,96:1. U usporedbi s podacima iz drugih izvora taj omjer se čini nešto većim od drugih. U svijetu je općenito zabilježen trend porasta učestalosti multiple skleroze, posebno kod žena. Naš rezultat bi mogao biti upravo odraz tog trenda.
3. Na Klinici za neurologiju od 2009. do 2014. prosječna dob novodijagnosticiranih pacijenata je bila 37,93 godine (SD 11.12). Pregledom raspodjele oboljelih prema dobnim skupinama primjetno je da je većina pacijenata kojima je bolest dijagnosticirana u promatranom razdoblju imala između 20 i 40 godina života (55,45%) što je u skladu s ostalim istraživanjima i relevantnom literaturom.
4. Prosječno vrijeme potrebno za postavljanje konačne dijagnoze multiple skleroze od nastupa prvih indikativnih simptoma na Klinici za neurologiju je bilo 16,87 mjeseci. Međutim, medijan trajanja simptoma do dijagnoze bio je značajno manji, 3,25 mjeseci, te smatram da daje ispravniju sliku stanja na Klinici od prosječne vrijednosti. Daljnom analizom zaključili smo da je 77,38% pacijenata bilo dijagnosticirano unutar 12 mjeseci od nastupa simptoma indikativnih za multiplu sklerozu. Treba napomenuti da je analiza ove stavke izvršena na temelju 168 pacijenata. Razlog tomu leži u činjenici da je 34 pacijenata imalo neprecizno naveden podatak o trajanju simptoma.
5. Oboljeli od multiple skleroze često u obiteljskoj anamnezi imaju podatke o pojavnosti određenih bolesti, u prvom redu multiple skleroze i drugih autoimunih bolesti te bolesti štitnjače. Od 202 novodijagnosticirana pacijenta kod 72 (35,64%) je zabilježena pojava neke od bolesti. Najučestalije su to bili malignomi (28,22%) koje slijede multipla sklerozu (5,45%), autoimune bolesti (3,47%) te bolesti štitnjače (2,97%)
6. U osobnoj anamnezi obrađenih pacijenata zamijećeno je postojanje neke od bolesti kod 32 (15,84%) pacijenata dijagnosticiranih 2009.-2014. Najčešći komorbiditeti su bile bolesti štitnjače (10,89%), zatim malignomi (2,48%), depresija (1,98%) te dijabetes (1,49%).

7. Pacijenti dijagnosticirani na Klinici za neurologiju u promatranom razdoblju najčešće su anamnestički opisivali motoričke (47,03%), osjetne (47,03%), vidne simptome (36,63%), simptome moždanog debla (22,77%), glavobolju (15,84%), poremećaje sfinktera (15,35%). Rjeđi simptomi pri opisivanju su bili cerebelarni simptomi (11,88%), bol (9,41%), umor (7,92%) i vrtoglavica (7,92%).
8. Pri neurološkom pregledu pacijenata u njihovom statusu su po učestalosti primjećivani sljedeći simptomi: motorički (68,32%), cerebelarni (44,55%), osjetni (42,57%), simptomi moždanog debla (27,23%), poremećaji sfinktera (9,90%) te vidni simptomi (5,45%). Uredan neurološki status pri pregledu je imalo čak 16,83% pacijenata.
9. Većina novodijagnosticiranih pacijenata je prema procjeni na EDSS ljestvici imala rezultat 0-1, tj. nisu imali nikakvih znakova neurološkog ispada ili su imali minimalne znakove. Izraženo postotkom takvih je bilo 51,49% pacijenata. EDSS rezultat 1,5-4 imalo je 40,59% pacijenata, a rezultat preko 4 imalo je samo 7,92% pacijenata. Prosječna dob 1. skupine je bila 37,38 godina, a omjer žena i muškaraca 3,95. U 2. skupini prosječna dob je bila 37,55, a omjer 2,57 te u 3. skupini prosječna dob je bila 43,44 godine, a omjer se smanjio na 1,29:1.
10. Od 202 pacijenata na Klinici za neurologiju 37,62% su bili pušači, 4,95% su bili nekadašnji pušači, a ostalih 57,43% su bili nepušači

U šestogodišnjem razdoblju 2009.-2014. godine u Klinici za neurologiju KBC-a Split dijagnosticirano je 202 novih slučajeva multiple skleroze. Gotovo trostruko češće je bolest dijagnosticirana kod osoba ženskog spol što smatramo da je u skladu s trendom porasta tog omjera u posljednjim desetljećima. Prosječna dob pri dijagnozi je bila 37,93 godine, a većina je pacijenta imala između 20 i 40 godina (55,45%). Prosječno vrijeme trajanja simptoma indikativnih za multiplu sklerozu prije postavljanja dijagnoze je bilo 16,87 mjeseci, međutim daljnjom analizom podataka utvrđeno je da je 77,38% pacijenata dijagnosticirano unutar 12 mjeseci od početka simptoma. Kod otprilike 1/3 pacijenata (35,64%) u obiteljskoj anamnezi zabilježena je pojava nekih bolesti za koje svjetska literatura pokazuje korelaciju s multiplom sklerozom. Najčešće su to bili malignomi, dok je multipla skleroza zabilježena u relativno malih 5,45%. U osobnoj anamnezi 15,84% pacijenata ima zabilježeno pojavu nekakve bolesti uz multiplu sklerozu, od čega je najviše bilo bolesti štitnjače (10,89%). Što se tiče kliničke slike novodijagnosticiranih pacijenata, ona je najčešće bila obilježena pojavom motoričkih i osjetnih ispada. Očekivano većina pacijenata kod kojih je tek postavljena dijagnoza multiple skleroze nije imala visok EDSS rezultat, te su pacijenti bili većinom bez simptoma ili s

minimalnim ispadima. Od novodijagnosticiranih pacijenata u razdoblju 2009.-2014. 37,62% su bili pušači što je udio pušača za otprilike 10% veći nego u općoj populaciji.



1. Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava. U: Brinar V i suradnici. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 303-323.
2. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. *Eur Neurol.* 2014;72(3-4):132–41.
3. Alajbegović A, Denišlić M, urednici. Multipla skleroza. 3. izdanje. Sarajevo: Savez udruženja oboljelih od multiple skleroze Bosne i Hercegovine, Magistrat; 2010.
4. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuroparmacol.* 2011;9(3):409–16.
5. Joller N, Peters A, Anderson AC, Kuchroo VK. Immune checkpoints in central nervous system autoimmunity. *Immunol Rev.* 2012;248(1):122–39.
6. Selter R, Hemmer B. Update on immunopathogenesis and immunotherapy in multiple sclerosis. *ImmunoTargets Ther.* 2013;2:21–30.
7. Comabella M, Houry SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2012 Jan;142(1):2–8.
8. Rolls AES, Giovannoni G, Constantinescu CS, Boniface D, Hawkes CH. Multiple sclerosis, lymphoma and nasopharyngeal carcinoma: the central role of Epstein-Barr virus? *Eur Neurol.* 2010;63(1):29–35.
9. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A387–94.
10. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012 Jan;5(1):13–22.
11. Nuyts AH, Lee WP, Bashir-Dar R, Berneman ZN, Cools N. Dendritic cells in multiple sclerosis: key players in the immunopathogenesis, key players for new cellular immunotherapies? *Mult Scler.* 2013 Jul;19(8):995–1002.
12. Wu GF, Alvarez E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011;29(2):257–78.
13. Butković Soldo S, urednica. Neurorehabilitacija i restauracijska neurologija. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2013.
14. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008;71(2):129–35.
15. Materljan E, Sepčić J. Epidemiology of multiple sclerosis in Croatia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(3):192–8.

16. Perković O, Jurjević A, Antončić I, Dunatov S, Bralić M, Ristić S. The town of Cabar, Croatia, familiar pseudocluster for multiple sclerosis--descriptive epidemiological study. *Coll Antropol.* 2010;34 Suppl 2:141–4.
17. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci.* 2001;22(2):117–39.
18. Vrabec-Matković D, Ivanuša Z, Šarko B, Golubić J, Šklebar D. Epidemiology of multiple sclerosis in the Bjelovar-Bilogora County. *Acta Clin Croat.* 2006;45(Suppl 1):95-9.
19. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):518–24.
20. D’hooghe MB, D’Hooghe T, De Keyser J. Female gender and reproductive factors affecting risk, relapses and progression in multiple sclerosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;75(2):73–84.
21. Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71 Suppl 2:ii16–9.
22. Marcus JF, Waubant EL. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. *The Neurohospitalist.* 2013;3(2):65–80.
23. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008;14(9):1157–74.
24. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278–86.
25. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006;129:606–16.
26. Vukusic S, Confavreux C. Primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2003;206(2):153–5.
27. Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain.* 2006 Mar;129:584–94.
28. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–52.
29. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1273–80.

30. Frohman TC, Castro W, Shah A, Courtney A, Ortstadt J, Davis SL, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(2):83–98.
31. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:269–90.
32. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
33. Freedman MS, Comi G, De Stefano N, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(2):147–55.
34. Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2004;10(3 Suppl B):S4–11.
35. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231–66.
36. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700–22.
37. Sahraian MA, Khorramnia S, Ebrahim MM, Moinfar Z, Lotfi J, Pakdaman H. Multiple sclerosis in Iran: a demographic study of 8,000 patients and changes over time. *Eur Neurol*. 2010;64(6):331–6.
38. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*. 2013;15(3):146–58.
39. McDowell T-Y, Amr S, Langenberg P, Royal W, Bever C, Culpepper WJ, et al. Time of birth, residential solar radiation and age at onset of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2010;34(4):238–44.
40. Akhtar N, Elsetouhy A, Deleu D, Kamran S, AlHail H, Elalamy O, et al. Newly diagnosed multiple sclerosis in state of Qatar. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(8):1333–7.
41. Henderson RD, Bain CJ, Pender MP. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. *J Clin Neurosci*. 2000;7(5):434–7.
42. Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, Zhu F, Oger J, Hashimoto S, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain*. 2012;135:2973–9.



43. Mansouri B, Asadollahi S, Heidari K, Fakhri M, Assarzagdegan F, Nazari M, et al. Risk factors for increased multiple sclerosis susceptibility in the Iranian population. *J Clin Neurosci*. 2014;21(12):2207–11.
44. Rezaali S, Khalilnezhad A, Naser Moghadasi A, Chaibakhsh S, Sahraian MA. Epidemiology of multiple sclerosis in Qom: Demographic study in Iran. *Iran J Neurol*. 2013;12(4):136–43.
45. Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, Warren S, Wolfson C, et al. The incidence and prevalence of thyroid disease do not differ in the multiple sclerosis and general populations: a validation study using administrative data. *Neuroepidemiology*. 2012;39(2):135–42.
46. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(3):282–93.
47. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(3):294–304.
48. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2015;21(3):305–17.
49. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Nefzger MD. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 6. Clinical and laboratory findings at first diagnosis. *Acta Neurol Scand*. 1972;48(1):19–46.
50. Padjen I, Dabić M, Glivetić T, Biloglav Z, Biočina-Lukenda D, Lukenda J. The analysis of tobacco consumption in Croatia--are we successfully facing the epidemic? *Cent Eur J Public Health*. 2012;20(1):5–10.



## **Cilj istraživanja**

Cilj ovog istraživanja je provjeriti koliko je bilo novodijagnosticiranih slučajeva multiple skleroze na Klinici za neurologiju KBC-a Split u razdoblju od 2009. do 2014. godine, dobiti uvid u osnovne epidemiološke i kliničke značajke njihove bolesti te analizirati dobivene rezultate uspoređujući ih s rezultatima i zaključcima drugih svjetskih istraživanja.

## **Materijal i metode**

Uzorak potreban za provedbu istraživanja dobiven je retrospektivnim pregledom arhive Klinike za neurologiju KBC-a Split u potrazi za medicinskom dokumentacijom svih pacijenata hospitaliziranih na klinici u razdoblju od 1. siječnja 2009. do 31. prosinca 2014. godine. Kriteriji uvrštavanja bili su da su pacijenti hospitalizirani u navedenom razdoblju te im je tada prvi put postavljena dijagnoza multiple skleroze. Ulazni podaci za statističku obradu bili su: dob pri dijagnozi, spol, trajanje simptoma prije postavljanja dijagnoze, pozitivna obiteljska anamneza na malignome, multiplu sklerozu, bolesti štitnjače i/ili autoimune bolesti, pozitivna osobna anamneza na malignome, bolesti štitnjače, depresiju, dijabetes i/ili autoimune bolesti, simptomi pacijenata otkriveni anamnestički, simptomi pacijenata otkriveni u neurološkom statusu pri hospitalizaciji, EDSS rezultat i pušenje.

## **Rezultati**

U razdoblju 2009.-2014. godine u Klinici za neurologiju KBC-a Split dijagnosticirano je 202 novih slučajeva multiple skleroze, učestalije kod žena i to u omjeru 2,96:1. Prosječna dob bila je 37,93 (SD 11,12) godina. Većina pacijenata je bila stara između 20 i 40 godina (55,45%), a pacijenti mlađi od 20 godina (4,95%) i stariji od 60 godina (4,45%) su bili vrlo rijetki. Na temelju skupine od 168 pacijenta koji su imali podatak o trajanju simptoma izračunali smo prosječno vrijeme od nastupa prvih simptoma do konačne dijagnoze multiple skleroze, a iznosi 16,87 mjeseci. Medijan trajanja simptoma je bio 3,25 mjeseci što znači da je 50% pacijenata dijagnosticirano unutar 3,25 mjeseci od nastupa simptoma. Većina pacijenata (77,38%) je bilo dijagnosticirano unutar 12 mjeseci od nastupa simptoma indikativnih za multiplu sklerozu. U obiteljskoj anamnezi pacijenata većinom smo zabilježili pojavu malignoma (28,22%) nakon čega se najčešće bilježila pojava multiple skleroze (5,45%). Od ostalih zabilježili smo još pojavu autoimunih bolesti (3,47%) i bolesti štitnjače (2,97%). U osobnoj anamnezi pacijenata zabilježili smo pojavu bolesti koje su nam bile od interesa kod njih 15,84%. Najčešće su to bile bolesti štitnjače koje smo zabilježili kod 10,89% pacijenata.

U manjem broju su se još pojavljivali malignomi, depresija i dijabetes. Od simptoma koje su osjećali pacijenti su dominantno opisivali poteškoće s motoričkim (47,03%) i osjetnim (47,03%) sustavom. Također su jedni od češće opisivanih simptoma bili vidni simptomi (36,63%) i simptomi moždanog debla (22,77%). Nešto rjeđe pacijenti su opisivali glavobolje (15,84%), poremećaje sfinktera (15,35%) i cerebelarne simptome (11,88%). Od ostalih simptoma zapaženi su još umor, vrtoglavica, bol, smetnje koncentracije i pamćenja. Pri kliničkom pregledu pacijenata u statusu su najčešće zapaženi motorički (68,32%), cerebelarni (44,55%) i osjetni simptomi (42,57%). Zabilježeni su još simptomi moždanog debla, vidni simptomi i poremećaji sfinktera, a čak 16,83% pacijenata je pri hospitalizaciji bilo urednog statusa. Pri hospitalizaciji većina pacijenata imala je EDSS rezultat od 0 do 1 (51,49%). Rezultat od 1,5 do 4 imalo je 40,59% pacijenata, a samo 7,92% pacijenata imalo je EDSS rezultat veći od 4. Udio pušača među novodijagnosticiranim pacijentima bio je 37,62%, a 4,95% je nekoć pušilo.

### **Zaključak**

U šestogodišnjem razdoblju 2009.-2014. godine u Klinici za neurologiju KBC-a Split dijagnosticirano je 202 novih slučajeva multiple skleroze. Gotovo trostruko češće je bolest dijagnosticirana kod osoba ženskog spol što smatramo da je u skladu s trendom porasta tog omjera u posljednjim desetljećima. Prosječna dob pri dijagnozi je bila 37,93 godine, a većina je pacijenta imala između 20 i 40 godina (55,45%). Prosječno vrijeme trajanja simptoma indikativnih za multiplu sklerozu prije postavljanja dijagnoze je bilo 16,87 mjeseci, međutim daljnjom analizom podataka utvrđeno je da je 77,38% pacijenata dijagnosticirano unutar 12 mjeseci od početka simptoma. Kod otprilike 1/3 pacijenata (35,64%) u obiteljskoj anamnezi zabilježena je pojava nekih bolesti za koje svjetska literatura pokazuje korelaciju s multiplom sklerozom. Najčešće su to bili malignomi, dok je multipla skleroza zabilježena u relativno malih 5,45%. 15,84% pacijenata ima zabilježeno pojavu nekakve bolesti uz multiplu sklerozu, od čega je najviše bilo bolesti štitnjače (10,89%). Što se tiče kliničke slike novodijagnosticiranih pacijenata, ona je najčešće bila obilježena pojavom motoričkih i osjetnih ispada. Očekivano većina pacijenata kod kojih je tek postavljena dijagnoza multiple skleroze nije imala visok EDSS rezultat, te su pacijenti bili većinom bez simptoma ili s minimalnim ispadima. Od novodijagnosticiranih pacijenata u razdoblju 2009.-2014. 37,62% su bili pušači što je udio pušača za otprilike 10% veći nego u općoj populaciji.

## **9. Summary**

## **Diploma Thesis Title**

Particularities of clinical presentation and frequency of newly discovered cases of multiple sclerosis in the Clinic of Neurology from the year 2009. to 2014.

## **Objectives**

The aim of this study is to verify how many cases of newly diagnosed multiple sclerosis was there in the Clinic of Neurology in KBC Split in the period from the year 2009 to 2014, to get the insight in the basic epidemiological and clinical features of their disease and to analyze the results we get by comparing them with results and conclusions from other world researches.

## **Patients and Methods**

The sample needed for the implementation of our research was obtained by retrospective inspection of the Clinic of neurology archive in KBC Split in search of medical documentation of all the patients hospitalized in the clinic from January 1. 2009. to December 31. 2014. The criteria of inclusion were that the patients were hospitalized in the aforementioned period and that they were then diagnosed with multiple sclerosis for the first time. Data for statistical analysis were: age at diagnosis, gender, duration of symptoms before diagnosis, positive family history for malignancies, multiple sclerosis, thyroid diseases and/or autoimmune diseases, positive personal history for malignancies, thyroid diseases, depression, diabetes and/or autoimmune diseases, patient symptoms discovered anamnestically, patient symptoms discovered in neurological status at hospitalization, EDSS score and smoking.

## **Results**

In the period 2009.-2014. in the Clinic of neurology of KBC Split 202 new cases of multiple sclerosis were diagnosed, more frequently in women in a rate of 2,96:1. Average age was 37,93 (SD 11,12) years. Most of the patients were between 20 and 40 years old (55,45%) and patients younger than 20 (4,95%) and older than 60 (4,45%) were very rare. Based on a group of 168 patients who had data of symptom duration we calculated the average time of first symptom onset to final diagnosis of multiple sclerosis and it was 16,87 months. The median of symptom duration was 3,25 months which means that 50% of patients were diagnosed within 3,25 months from symptom onset. Most of the patients (77,38%) were diagnosed within 12 months of symptoms indicative for multiple sclerosis onset. In patients

family history we mostly noted malignancies (28,22%) after which multiple sclerosis (5,45%) was most frequently noted. Of the rest we noted autoimmune diseases (3,47%) and thyroid diseases (2,97%). In patients personal history we noted appearance of disease of interest in 15,84% of them. Most often those were thyroid diseases which we noted in 10,89% of patients. In smaller number appeared malignancies, depression and diabetes. Of the symptoms that they had patients dominantly described difficulties with motor (47,03%) and sensory (47,03%) system. Also more often described symptoms were visual (36,63%) and brainstem (22,77%) symptoms. Slightly rarely patients described headaches (15,84%), bowel/bladder (15,35%) and cerebellar (11,88%) symptoms. Of other symptoms fatigue, vertigo, pain, concentration and memory problems were noted. At clinical examination of patients in status most frequently noticed were motor (68,32%), cerebellar (44,55%) and sensory (42,57%) symptoms. Also noted were brainstem, visual and bowel/bladder symptoms and even 16,83% of patients had a normal status at hospitalization. At hospitalization most of the patients had an EDSS score of 0-1 (51,49%). EDSS score 1,5-4 had 40,59% of patients and only 7,92% of patients had an EDSS score higher than 4. The rate of smokers among newly diagnosed patients was 37,62% and 4,95% used to smoke.

### **Conclusion**

In the six year period 2009.-2014. in the Clinic of neurology of KBC Split 202 new cases of multiple sclerosis were diagnosed. Almost three times more often the disease was diagnosed in women what we consider to be in accordance with the trend of that rate's increase in the last decades. Average age at diagnosis was 37,93 years and most of the patients were between 20 and 40 years old (55,45%). Average duration of symptoms indicative for multiple sclerosis before diagnosis was 16,87 months, but with further analysis of data it was established that 77,38% of patients were diagnosed within 12 months of symptom onset. At around 1/3 of patients (35,64%) in their family history an appearance of some diseases that world literature shows correlation to multiple sclerosis has been noted. Most often those were malignancies, while multiple sclerosis was noted in relatively little 5,45%. 15,84% of patients had some kind of disease along multiple sclerosis noted, of which thyroid disease (10,89%) were the most. About the clinical presentation of newly diagnosed patients, it was most often marked by appearance of motor and sensory deficit. As expected most of the patients which were just diagnosed with multiple sclerosis didn't have a high EDSS score and patients were mostly without symptoms or with minimum deficit. Of newly

diagnosed patients in the period 2009.-2014. 37,62% were smokers which is a rate about 10% higher than in the general population.



## **10. Životopis**

**Ime i prezime:** Marko Vuletić

**Datum i mjesto rođenja:** 9. siječnja 1991. Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Mosećka 52, 21000 Split

**Telefon:** 0996920519

**E-adresa:** [mavuletic@gmail.com](mailto:mavuletic@gmail.com)

**Školovanje:**

1997 - 2001 Osnovna škola Antuna Mihanovića – Petropoljskog Drniš

Područna škola Ivana Meštrovića Gradac

2001 - 2005 Osnovna škola “Kman - Kocunar” Split

2005 - 2009 V. gimnazija “Vladimir Nazor” Split

2009 - 2015 Medicinski fakultet sveučilišta u Splitu

**Strani jezici:**

-engleski

-njemački

-talijanski