Primarno progresivna multipla skleroza

Pevec, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:074172

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tea Pevec

Primarno progresivna multipla skleroza

Diplomski rad

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Maria Habeka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA

ApoE = apolipoprotein E

CIS = klinički izolirani sindrom

CT = kompjutorizirana tomografija

DNA = deoksiribonukleinska kiselina

EAE = eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis

EBNA = engl. Epstein–Barr nuclear antigen

EBV = Epstein-Barr virus

EDDS = engl. expanded disability status scale

EMA= Europska medicinska agencija

fMR = funkcionalna magnetska rezonanca

HLA = engl. human leukocyte antigen

HSP = engl. heat shock proteins

IFN-γ = interferon γ

IGFBP = engl. insulin-like growth factor-binding protein

IgG = imunoglobulin G

IL = interleukin

MAG = mijelin asocirani glikoprotein

MBP = mijelin bazični protein

MHC = kompleks tkivne podudarnosti

MOG = mijelin oligodendrocitni protein

MR = magnetska rezonanca

mRNA = glasnička ribonukleinska kiselina

MS = multipla skleroza

NAWM = bijela tvar normalnog izgleda

PLP = proteolipidni protein

PPMS = primarno progresivna multipla skleroza

PRMS = progresivno relapsirajuća multipla skleroza

RIS = radiološki izolirani sindrom

Rtg = rentgen

SPMS = sekundarno progresivna multipla skleroza

SŽS = središnji živčani sustav

TNFα = engl. tumor necrosis factor α

VCA = engl. viral-capsid antigen

Sadržaj

SAŽETAK VI
SUMMARY VII
1. Uvod 1
1.1. Epidemiologija 1
1.2. Etiologija 2
1.3. Patogeneza 3
1.4. Patološke promjene 5
1.5. Klinički simptomi 7
1.6. Klinički oblici 9
2. Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS) 12
2.1. Epidemiologija 13
2.2. Patologija i patogeneza 13
2.3. Klinički simptomi 17
2.4. Dijagnoza 20
2.5. Liječenje 26
2.6. Prognoza 27
Zaključak 28
Zahvala 29
Literatura 30
Životopis 40

SAŽETAK

Primarno progresivna multipla skleroza

Tea Pevec

Multipla skleroza je kronična autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava. Prevalencija bolesti je u porastu, a iako etiologija nije u potpunosti poznata, smatra se da su za njezin nastanak zaslužni genetika, imunosna obilježja osobe i okolišni čimbenici. U etiologiji su posebno važni infekcija Epstein-Barr virusom, pušenje i manjak vitamina D. Bolesnici se, ovisno o smještaju lezija, mogu prezentirati raznim simptomima, a u većine bolest započinje klinički izoliranim sindromom. 85% bolesnika ima relapsno remitirajuću multiplu sklerozu koja, ukoliko nije liječena, u velikog broja tijekom godina prijeđe u sekundarno progresivan oblik bolesti. Manji broj oboljelih ima primarno progresivnu multiplu sklerozu koja je obilježena progresijom od početka bolesti, bez inicijalne relapsno remitirajuće faze. Ovaj tip bolesti počinje oko 40. godine života, a javlja se podjednako u oba spola. Uz kortikalnu demijelinizaciju i smanjen intenzitet upale, PPMS karakterizira i globalni upalni proces te difuzno oštećenje aksona u bijeloj tvari normalnog izgleda. Većina bolesnika prezentira se progresivnom spastičkom paraparezom, a česti su i ataksija te ostali simptomi oštećenja malog mozga i moždanog debla. Dijagnoza PPMS-a temelji se na McDonaldovim kriterijima, revidiranim 2017. godine. Uz 1 godinu progresije bolesti, za postavljanje dijagnoze ključni su paraklinički kriteriji. Dijagnoza se postavlja retrospektivno i nerijetko predstavlja izazov, a u diferencijalnoj dijagnozi potrebno je isključiti širok spektar bolesti. Za liječenje ovog tipa bolesti do sada je odobren samo okrelizumab, a uz njega simptomatska terapija predstavlja temelj liječenja ovih bolesnika.

Ključne riječi: multipla skleroza, primarno progresivna

SUMMARY

Primary progressive multiple sclerosis

Tea Pevec

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune demyelinating disease of the central nervous system. Prevalence of the disease is rising, and although its etiology is still unknown, genetics, person's immunological characteristics and environmental factors are thought to have major role in disease formation. Epstein-Barr virus infection, smoking and vitamin D deficiency are some of the risk factors especially important in etiology of MS. Patients can, depending on localization of lesions, present with various symptoms. In most of them disease starts with clinically isolated syndrome. 85% of patients have relapse remitting multiple sclerosis and majority of them, if left untreated, will over the years transition to a secondary progressive disease course. Smaller number of patients have primary progressive multiple sclerosis characterised by progression from the disease onset, without initial relapse remitting phase. The mean age of onset in PPMS is around 40 years old and prevalence is approximately equal in both genders. Among cortical demyelination and lower intensity of inflammation, PPMS is characterised by a global inflammatory process and diffuse axonal injury in normal appearing white matter. The majority of the patients present with progressive spastic paraparesis. Ataxia and the other cerebellar and brainstem symptoms are also very frequent. Diagnosis of PPMS is based on McDonald criteria which were revised in 2017. Positive paraclinical criteria and one year of disease progression are needed to diagnose this type of MS. Diagnosis is made retrospectively and it can often be very challenging with wide range of differential diagnosis that need to be excluded. Besides ocrelizumab, the only drug approved for PPMS, symptomatic therapy is base for treatment of these patients.

Key words: multiple sclerosis, primary progressive

1. Uvod

Multipla skleroza (MS) je kronična autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava. Brojna demijelinizacijska oštećenja SŽS-a i kasnija aksonalna oštećenja osnovno su obilježje ove bolesti.

Prevalencija MS raste širom svijeta i procjenjuje se da preko dva milijuna ljudi živi s ovom bolešću (1). Vrlo je čest uzrok invaliditeta u mladih ljudi, narušavajući ne samo njihovo zdravlje, već i radnu sposobnost i društvenu ulogu. Budući da je bolest kronična, česte su komplikacije i komorbiditeti, a potreban je sveobuhvatan i multidisciplinaran pristup kako bi se oboljelima omogućio što kvalitetniji život.

1.1. Epidemiologija

MS se u prosjeku javlja dva puta češće u žena (2). Razlog tome nije poznat, ali neka istraživanja smatraju da upravo spolni hormoni mogu utjecati na proces remijelinizacije (3). Incidencija je najveća između 15. i 45. godine, no bolest može početi i ranije ili kasnije u životu (2). Rijetko počinje nakon 50. godine života, ali pojedini radovi upućuju na pomicanje prosječne dobi prema starijoj. U tih bolesnika progresivni tijek bolesti češći je nego u mlađih. Otežavajuća okolnost također su brojni komorbiditeti koje starije osobe mogu imati, a izazov može predstavljati i razlikovanje normalnih procesa koji se događaju tijekom starenja od pogoršanja MS-a (4).

Prevalencija i incidencija MS-a pokazuju znatne varijacije u geografskoj distribuciji. Najviše zabilježenih slučajeva je u Europi, južnim područjima Kanade, sjeveru SAD-a, Novom Zelandu te jugoistočnoj Australiji. U tim područjima prevalencija je oko 100 bolesnika na 100 000 stanovnika. Najveću prevalenciju od čak 300 bolesnika na 100 000 imaju Orkneyski otoci u Škotskoj (5), dok je najmanja u području istočne Azije i subsaharske Afrike (6). U Hrvatskoj je, prema objavljenim podacima, 2015. bilo 144 bolesnika na 100 000 stanovnika (7), što je smješta u grupu zemalja s visokom prevalencijom.

1.2. Etiologija

Etiologija multiple skleroze kompleksna je i još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Na to hoće li pojedinac razviti bolest, u znatnoj mjeri utječe njegova genetska predispozicija te okolišni čimbenici kojima je bio izložen tijekom života (2). Stoga se smatra da ova multifaktorijalna bolest nastaje složenim međudjelovanjem genetskih, imunosnih i okolišnih čimbenika.

Istraživanja su pokazala manju prevalenciju MS-a u pojedinim rasama. Tako Afroamerikanci imaju 40% manji rizik za obolijevanje nego bijelci. Važnost genetičkih faktora potvrđuje i 15 do 35 puta veći rizik za razvoj MS-a u prvih srodnika oboljelih (8). Rizik se povećava s genetičkom podudarnošću srodnika. Monozigotni blizanci imaju 25-30% veći rizik za bolest, dok se kod dizigotnih on smanjuje na 3-5% (9). Brojna istraživanja potvrdila su povezanost glavnog kompleksa tkivne podudarnosti klase II (MHC II), smještenog na kromosomu 6p21, i rizika za razvoj MS-a. Posebno su važni HLA geni koji su povezani s preko 100 infektivnih, automiunosnih i inflamatornih bolesti. Više lokusa unutar HLA gena utječe na razvoj MS-a, osobito HLA-DRB1*1501, HLADQB1*0602 i HLA-DQA1*0102 (10).

Iako su geni potrebi da bi se razvila MS, brojna epidemiološka istraživanja jasno ilustriraju važnu ulogu čimbenika okoline. Neki od tih čimbenika moraju djelovati vrlo rano jer njihov utjecaj na početku života determinira rizik za MS (8). Varijacije u prevalenciji i incidenciji s obzirom na geografsku širinu potvrđuju povezanost utjecaja klimatskih čimbenika na razvoj bolesti. Istraživanje provedeno u Australiji u kojemu je promatrana prevalencija u različitim gradovima odličan je primjer koji to potvrđuje. Rezultati su pokazali da je prevalencija u gradu Hobartu, smještenom na samom jugu, bila 75.6 oboljelih na 100 000 stanovnika, a u sjevernom Queenslandu, 11 oboljelih na 100 000 stanovnika (11). S klimatskim čimbenicima i životnim navikama može se povezati i uloga vitamina D u nastanku bolesti. Proučavan je i rizik kod migranata te rezultati govore da oni koji migriraju prije adolescencije preuzimaju rizik novog područja u kojemu žive, dok oni koji migriraju nakon adolescencije zadržavaju rizik zemlje u kojoj su rođeni (8, 12). Ti rezultati govore i u prilog teoriji o utjecaju infekcije Epstein Barr virusom na razvoj bolesti jer je vrijeme primoinfekcije u visokoj korelaciji sa socioekonomskim statusom (13). EBV je herpesvirus koji inficira više od 90% ljudske populacije i pretpostavlja se da može potaknuti autoimunu reakciju

ključnu u MS-u. Infekcija u djetinjstvu obično je asimptomatska, no u adolescenata i odraslih čest je uzrok infektivne mononukleoze (14). Sličnost u epidemiologiji infektivne mononukleoze i MS-a te povišen titar protutijela na virusni kapsidni antigen (VCA) i nuklearni antigen Epstein Barra (EBNA) (15, 16), ukazuje da infekcija tijekom adolescencije ili kasnije u životu, u kombinaciji s ostalim čimbenicima rizika, zaista može utjecati na razvoj MS-a (14). Snažni dokazi povezuju pušenje s nastankom MS-a i bržom progresijom bolesti. Iako njegovo djelovanje nije u potpunosti poznato, smatra se da su upravo neurotoksičnost i imunomodulatorni učinak glavni mehanizmi kojima sudjeluje u nastanku brojnih bolesti. Pušenje također povećava učestalost respiratornih infekcija i njihovo trajanje (17), a kao što je već navedeno infekcije mogu biti povezane s etiologijom MS-a.

Provedeno je i nekoliko istraživanja koja povezuju smjenski rad u dobi do 20. godine s povećanim rizikom za nastanak MS-a (18, 19). Negativan utjecaj smjenskog rada očituje se poremećajem cirkadijalnog ritma i posljedično promjenom u razini melatonina, broju leukocita i regulaciji T stanica, a nerijetko je povezan i s nedostatkom vitamina D. Dokazano je i da pretilost u djece i adolescenata također djeluje kao rizični faktor (20).

1.3. Patogeneza

Oštećenja središnjeg živčanog sustava u MS-u nastaju autoimunim mehanizmom. To je potvrđeno promatranjem sličnosti između MS-a i životinjskog modela bolesti, eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa (EAE). On nastaje imunizacijom životinja mijelinskim proteinima poput mijelin-bazičnog proteina (MBP), proteolipidnog proteina (PLP), mijelin-asociranog glikoproteina (MAG) ili mijelin oligodendrocitnog glikoproteina (MOG), a uzrokovan je mijelin reaktivnim T stanicama. Slično kao i ljudi, životinje mogu razviti bolest relapsno-remitirajućeg ili progresivnog tijeka obilježenu inflamacijom i demijelinizacijom SŽS-a.

U prošlosti je većina istraživanja, upravo zbog rezultata životinjskog modela, bila usmjerena na ulogu CD4+ limfocita T u nastanku bolesti i oni su se ujedno smatrali najvažnijima. Novija istraživanja fokusirala su se na uloge koje različiti podtipovi CD4+ T stanica mogu imati. Nakon njihove aktivacije prezentacijom antigena dolazi

do diferencijacije u stanice različitih uloga. Th1 stanice luče proinflamatorne citokine (TNFα, IL2, IL12 i IFN-γ) koji aktiviraju makrofage i time potiču staničnu imunost. Th2 stanice luče protu upalne citokine poput IL4, a mogu potaknuti i humoralnu imunosti aktivacijom B stanica koji proizvode imunoglobuline. Poremećaj ravnoteže između Th1 i Th2 citokina ima važnu ulogu u imunopatogenezi MS-a (21). Iako im se prije nije pridavala tolika važnost, dokazano je da Th17 stanice imaju značajnu ulogu u nastanku bolesti. IL23 nužan je za njihovu diferencijaciju, a istraživanja na EAE su pokazala da se njihovom supresijom može smanjiti težina bolesti (22). Dokazano je i da stanice koje luče IL17 ili IFN-γ lakše prolaze krvno-moždanu barijeru i nakupljaju se u mozgu (23), a visoke razine IL17 pronađene su u krvi, cerebrospinalnom likvoru i moždanom tkivu bolesnika (24). U patogenezi su važne i CD8+ T stanice što potvrđuje njihova prisutnost u lezijama SŽS-a.

S povećanim brojem istraživanja imunopatogeneze MS-a postalo je jasno da humoralna imunost ima puno veću ulogu nego što se prvotno smatralo. Prisutnost oligoklonalnih traka u likvoru bolesnika, postojanje agregata B stanica sličnih folikulima u meningama nekih bolesnika (25) i uspješnost B stanične terapije (26) samo su neki od dokaza koji govore u prilog bitnoj ulozi humoralne imunosti.

Do aktivacije autoreaktivnih T limfocita može dovesti križna reaktivnost između endogenog proteina (npr. bazičnog mijelinskog proteina) i egzogenog patogenog proteina (npr. virusni antigen) što se naziva molekularna mimikrija (27), a nastaje zbog sličnosti antigenskih epitopa. Aktivirane T stanice, uz pomoć adhezijskih molekula smještenih na limfocitima i endotelnim stanicama krvnih žila te matriks-metaloptoteinaze, imaju sposobnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru i ulaska u SŽS. Nakon ulaska u SŽS, autoreaktivne T stanice mogu se reaktivirati pomoću antigen-prezentirajućih stanica te pokrenuti otpuštanje citokina i kemokina, s posljedičnim privlačenjem dodatnih upalnih stanica, uključujući T limfocite, monocite i B limfocite, i aktivacijom makrofaga, što uzrokuje oštećenje oligodendrocita, mijelinske ovojnice i aksona (28).

1.4. Patološke promjene

MS pokazuje patološki heterogena obilježja s varijacijom ovisno o stupnju oštećenja i trajanju bolesti. Smatra se bifazičnom bolesti. U prvoj fazi bolesti dominira demijelinizacijska upala, a u kasnijoj aksonalna transekcija koja je ireverzibilna i vjerojatno Wallerovom degeneracijom uzrokuje smrt neurona. Volumen mozga i kralježničke moždine mjeren MR-om smanjuje se za oko 30% što odgovara gubitku neurona i aksona (29).

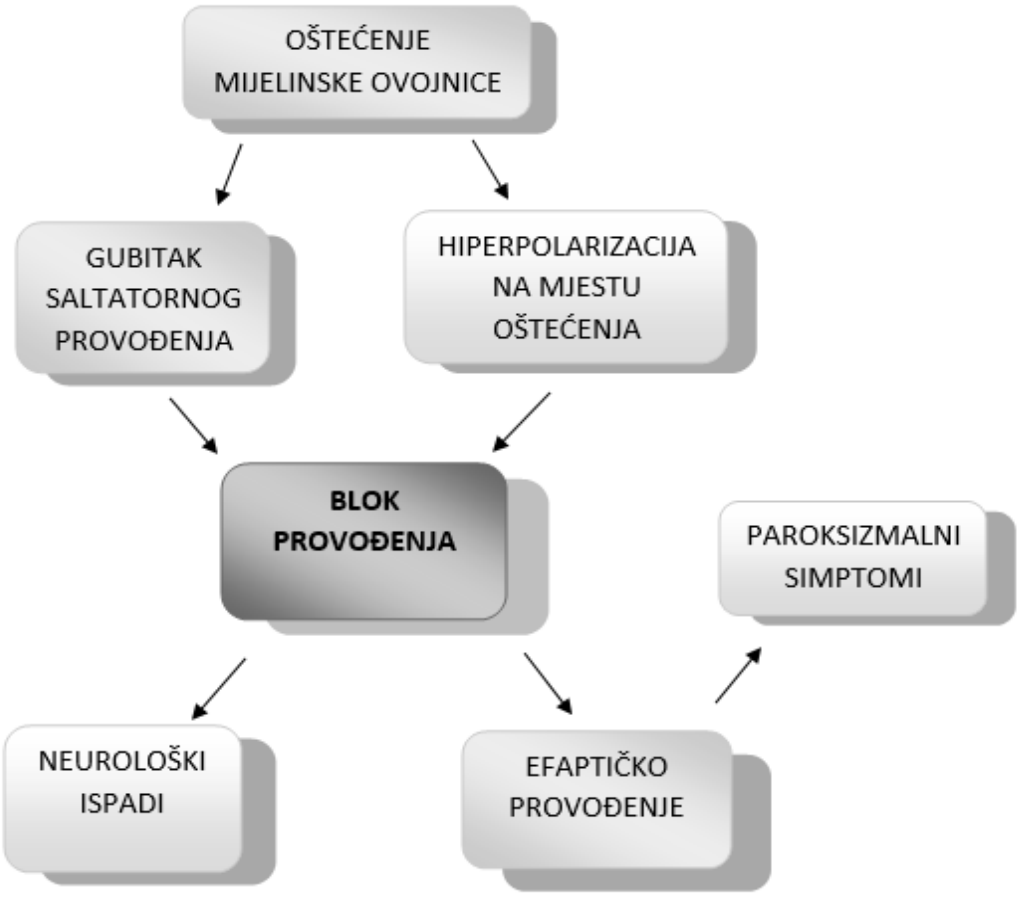
Glavno patološko obilježje MS-a su fokalna područja demijelinizacije u SŽS-u nazvana plakovi ili lezije. Demijelinizacija je praćena gliozom i upalom, a lezije su diseminirane kroz SŽS s predilekcijom za optički živac, periventrikularnu bijelu tvar, corpus callosum, jukstakortikalno područje i stražnji dio kralježnične moždine (30). Iako se ranije smatralo da je MS bolest koja primarno zahvaća bijelu tvar SŽS-a, novija istraživanja dokazala su da se demijelinizacijske lezije često mogu naći i u sivoj tvari (31).

U svakoj fazi bolesti postoji različita vrsta plaka i različit stadij demijelinizacijske aktivnosti. Histološki, osnovni procesi koji uzrokuju stvaranje plakova su: inflamacija, razaranje mijelina, astroglioza, oštećenje oligodendrocita, neurodegeneracija i gubitak aksona te remijelinizacija.

Akutni aktivni plak najčešći je u ranim stadijima relapsno-remitirajuće MS i predstavlja patološki supstrat kliničkog napadaja. Hipercelularan je s masivnom infiltracijom makrofaga ravnomjerno raspoređenih kroz leziju, formirajući tzv. ‘‘more makrofaga’’. Makrofazi sadrže debris mijelina, što je indikator oštećenja mijelinske ovojnice. Uz njih, upalni infiltrat sastoji se i od limfocita i plazma stanica, a u lezijama se često mogu naći i mitotički astrociti i astrociti s fragmentiranim nuklearnim inkluzijama (Creutzfeldt-Petersove stanice) (30). Istraživanja su pokazala snažnu heterogenost u imunopatologiji ovih lezija. Na temelju specifičnosti u destrukciji mijelina, širenju lezija i njihovoj topografiji, destrukciji oligodendrocita, prisutnosti remijelinizacije, imunoglobulinskih depozita i aktivaciji komplementa, klasificiraju se u 4 tipa ovisno o mehanizmu demijelinizacije. Tipovi I i II imaju nekoliko zajedničkih obilježja. U oba je demijelinizacija povezana s upalom uzrokovanom limfocitima T i makrofazima, lezije su oštrih rubova i centrirane na malim venama i venulama. Glavno obilježje koje omogućuje razlikovanje tipa II su depoziti IgG-a i komplementa u području aktivne

destrukcije mijelina. Gubitak svih mijelinskih proteina u oštećenoj mijelinskoj ovojnici događa se istovremeno. Lezija tipa III, za razliku od prijašnjih, nisu centrirane, već u njima postoji područje očuvanog mijelina oko upaljenih krvnih žila unutar demijeliniziranog plaka. Granice nisu jasno definirane i postoji difuzno širenje u bijelu tvar. Prvotno se gubi MAG dok su ostali mijelinski proteini još prisutni unutar djelomično oštećene mijelinske ovojnice. Takav obrazac demijelinizacije tipično demonstrira gubitak oligodendrocita na rubovima aktivnog plaka. U tipu IV demijelinizacija je povezana sa smrću oligodendrocita u malome području bijele tvari oko plaka. Rub ovih lezija je oštro ograničen, kao i u prva dva tipa (32). Kronični aktivni plak demijelinizirana je lezija s relativnom očuvanošću aksona i oštro ograničenim rubovima. Makrofazi su akumulirani oko rubova plaka te nestaju prema hipocelularnom, inaktivnom centru.

Inaktivni plakovi su potpuno demijelinizirane hipocelularne lezije karakterizirane značajnim gubitkom aksona i oligodendrocita, astrogliozom i oskudnom infiltracijom makrofazima/mikroglijom i limfocitima (33).



Slika 1. Patofiziologija MS-a

Mijelinska ovojnica izolira aksone i omogućuje brzi prijenos signala saltatornim provođenjem. Na mjestu oštećenja dolazi do hiperpolarizacije što otežava provođenje impulsa. Tako nastali blok provođenja glavni je razlog nastanka neuroloških ispada. Oporavak od simptoma tijekom remisije nastaje obnovom funkcije aksona, remijelinizacijom ili povlačenjem upale (34). Zbog gomilanja akcijskih potencijala na mjestu oštećene ovojnice može doći do preskakanja impulsa na druga živčana vlakna, odnosno efaptičkog provođenja i nastanka paroksizmalnih simptoma. Povećanjem tjelesne temperature može doći do bloka provođenja impulsa, odnosno Uthoffovog fenomena koji je prisutan u 60% oboljelih (35). Tipično nastaje nakon preboljenog optičkog neuritisa (29), a istraživanja su pokazala da je povišenje od samo 0.8°C dovoljno da utječe na okulomotornu funkciju u bolesnika s MS-om (36).

1.5. Klinički simptomi

Klinička slika MS-a vrlo je varijabilna i obuhvaća veliki spektar simptoma čija pojava ovisi o smještaju lezija u SŽS-u. U 85% bolesnika počinje klinički izoliranim sindromom (CIS), odnosno akutnom ili subakutnom epizodom neurološkog deficita uzrovanom jednom lezijom. On se u 21% bolesnika manifestira optičkim neuritisom, u 46% inkompletnim transverzalnim mijelitisom, 10% simptomima moždanog debla, a u 23% bolesnika multifokalnim simptomima (37). Ako inicijalni MR mozga pokazuje demijelinizacijska oštećenja i/ili ako i drugi paraklinički kriteriji pokazuju promjene karakteristične za MS, oko 88% bolesnika s CIS-om razvije definitivnu MS unutar 14 godina. Ako je inicijalni MR bio bez demijelinizacijskih oštećenja, konverzija u MS unutar 14 godina razvije se u 19% bolesnika (29). 2009. uveden je pojam radiološki izolirani sindrom (RIS) koji označava bolesnike bez kliničkih simptoma sa slučajno nađenim abnormalnostima na MR-u koje su visoko sugestivne za demijelinizaciju. Kod tih bolesnika povećan je rizik konverzije u CIS, radiološke progresije i razvoja MS-a. U razdoblju od 5.4 godine u 30% bolesnika došlo je do konverzije u CIS ili definitivnu MS, a u 59% do radiološke progresije unutar 2.7 godine (38).

Tablica 1. Najčešći simptomi MS-a ovisno o smještaju lezija

SMJEŠTAJ LEZIJA	SIMPTOMI	
VELIKI MOZAK	OSJETNI POREMEĆAJI	parestezije, disestezije, hipoestezije
	MOTORIČKI SIMPTOMI	slabost udova i nestabilnost u hodu
	KOGNITIVNI POREMEĆAJI	poremećaji kratkotrajnog pamćenja, pozornosti ,govora
	AFEKTIVNI	depresija
OPTIČKI ŽIVAC	OPTIČKI NEURITIS	subakutni gubitak vida, diskromatopsija, bol pri pomicanju očne jabučice
MALI MOZAK (aferentni i eferentni putevi)	ATAKSIJA	poremećaj koordinacije
	TREMOR	karakteristično intencijski
MOŽDANO DEBLO	DVOSLIKE	internuklearna oftalmoplegija
	VRTOGLAVICA	često se javlja uz nistagmus, senzorne ispade na licu, unilateralnu gluhoću
	DISFAGIJA, DIZARTRIJA	
KRALJEŽNIČNA MOŽDINA	POREMEĆAJ KONTROLE SFINKTERA	urgentna inkontinencija, retencija
	INKOMPLETNI TRANSVERZALNI MIJELITIS	asimetrični senzomotorički simptomi i oštećenje proprioceptivnog osjeta
OSTALI	BOL	
	UMOR	

PAROKSIZMALNI	NEURALGIJA TRIGEMINUSA	mlađe osobe, bolovi često obostrani, nagli i žestoki, često zahvaćena prva grana n. trigeminusa
	SPAZMI	nagli, vrlo bolni, remete san
	MIOKIMIJE	titranje mišića na licu

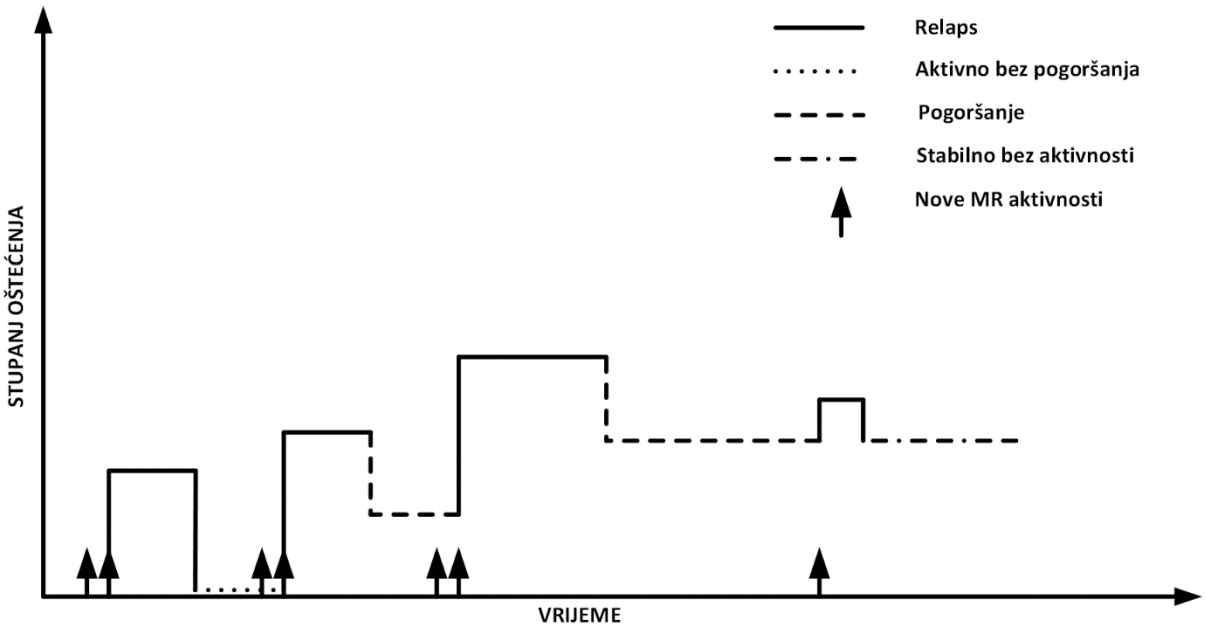
1.6. Klinički oblici

1996. prvi su put formalno definirana četiri klinička fenotipa MS-a: relapsno remitirajuća MS (RRMS), primarno progresivna MS (PPMS), sekundarno progresivna MS (SPMS) i progresivno relapsna MS (PRMS) (39). Tada je predloženo da se pojam progresivno relapsne MS ne koristi zbog njezinog preklapanja s kliničkim tijekom drugih subtipova MS-a, a pojam kronična progresivna zamijeni specifičnijim pojmovima, odnosno primarno i sekundarno progresivnom MS. Te su definicije brzo prihvaćene u kliničkoj praksi i postale su kriterij za mnoga istraživanja i odobravanje novih lijekova.

Bolje poznavanje patologije MS-a, povezanosti kliničkog tijeka bolesti s promjenama na MR-u te biološki markeri omogućili su objektivizaciju dotadašnjih kriterija. Nova klasifikacija iz 2013. donijela je neke promjene. CIS je uključen u spektar MS fenotipova. Prijašnja kategorija PRMS eliminirana je, a bolesnici koji su joj pripadali sada se kategoriziraju u PPMS. Osnovnim fenotipovima dodana su dva nova modifikatora, aktivnost i progresija bolesti. Oni su omogućili bolju karakterizaciju dinamike bolesti koja je vrlo značajna u odabiru daljnje terapije i praćenju samoga tijeka bolesti. Aktivnost bolesti definira se na temelju kliničkog relapsa ili novoj aktivnosti na MR-u, odnosno dokazom novih T2 lezija. Aktivnost kao deskriptor bolesti primjenjuje se i kod relapsnog i kod progresivnog tipa, dok se progresija koristi samo kod PPMS-a i SPMS-a (40), a definira se temeljem kliničkog nalaza i anamneze.

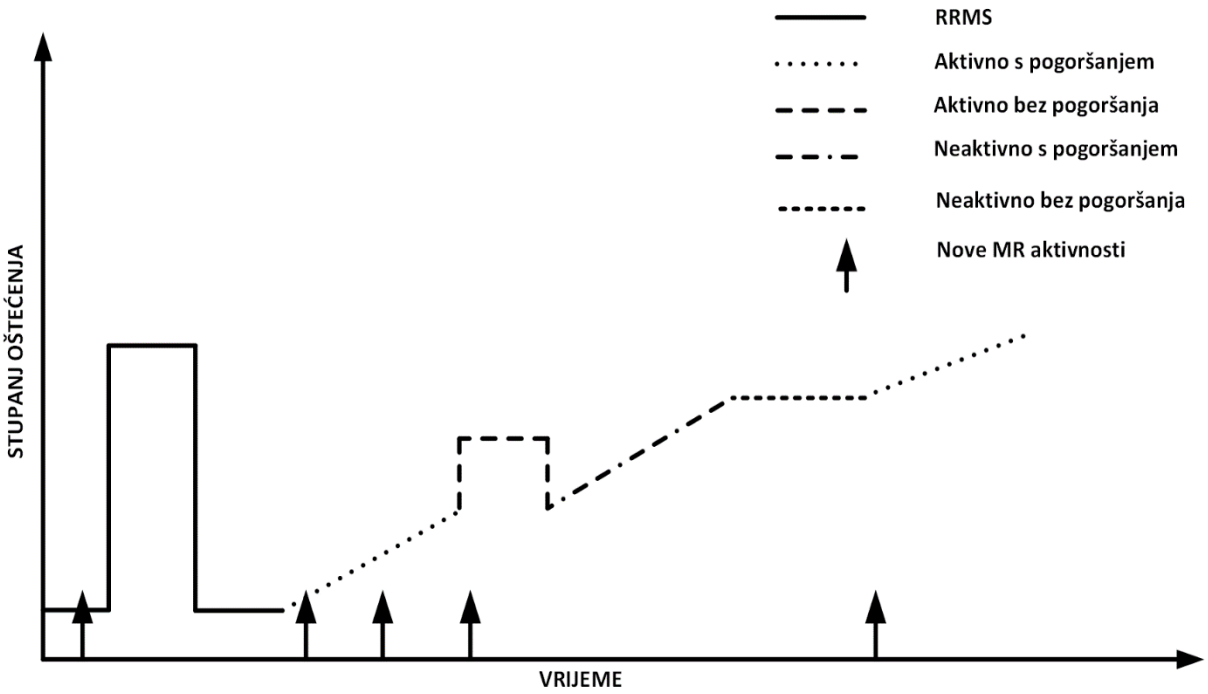
Najčešći MS fenotip, nađen kod 85% bolesnika, RRMS, obilježen je izmjenom perioda neurološke disfunkcije (relapsi) i perioda kliničke stabilnosti bez novih neuroloških simptoma (remisija). Tijekom relapsa mogu biti prisutni različiti neurološki

simptomi, a moraju trajati barem 24 sata uz odsustvo infekcije i metaboličkih poremećaja. Učestalost relapsa varira među bolesnicima, no obično ne prelazi 1.5 na godinu. U gotovo pola bolesnika ostaju trajna oštećenja koja se s vremenom akumuliraju. Oporavak od simptoma omogućuje remijelinizacija koja je najaktivnija tijekom rane upalne faze MS-a (41), a manifestira se tzv. zasjenjenim plakom (29). Frekvencija relapsa i upalna patologija, najizraženiji u mladih osoba, smanjuju se s trajanjem bolesti i povećanjem dobi (42). Proučavani su brojni potencijalni čimbenici koji mogu utjecati na tijek bolesti. Uz ranije navedenu važnost infekcija, postoje dokazi i o utjecaju stresa na razvoj bolesti i relapsa (43) i o smanjenju broja relapsa tijekom trudnoće, posebno u trećem tromjesečju, te povećanjem broja u prva tri mjeseca nakon poroda (44). RRMS, ovisno o dokazu novog relapsa ili nove aktivnosti na MR-u tijekom određenog vremenskog perioda, može biti karakterizirana kao aktivna ili neaktivna. Dodatno, ako postoji potvrđeno povećanje stupnja oštećenja u razdoblju nakon relapsa, bolest je pogoršavajuća, a ako ne postoji tada je stabilna (42). Za ovaj oblik odobreni su brojni lijekovi koji mogu smanjiti broj relapsa i usporiti progresiju bolesti.



Slika 2. Moguć tijek bolesti u RRMS-u. Prilagođeno prema ref. 42.

Velik broj neliječenih bolesnika s RRMS-om tijekom godina će razviti SPMS (42). Istraživanja pokazuju da je medijan od početka RRMS-a do razvoja progresivne faze oko 19 godina (45). Dijagnoza se najčešće postavlja retrospektivno, godinama nakon što je progresija uistinu počela. Poteškoću u dijagnozi predstavlja i činjenica da je teško odrediti kada je točno počela tranzicija iz RRMS-a u SPMS. Starija dob na početku RRMS-a, simptomi kralježničke moždine te nepotpuni oporavak nakon relapsa neki su od dokazanih prediktora za raniju progresiju u SPMS (45).



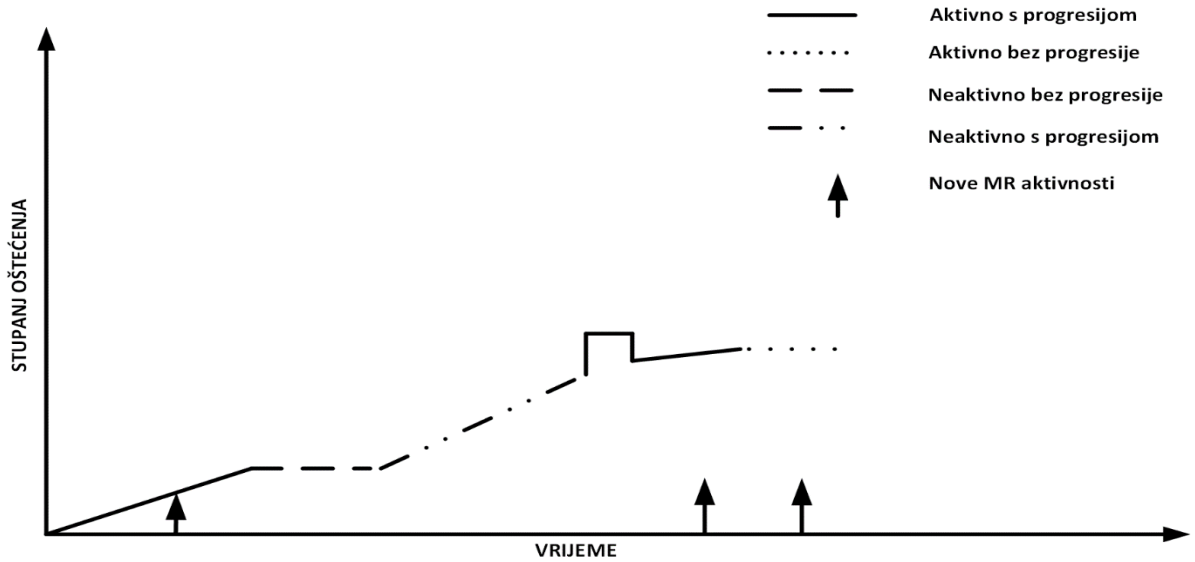
Slika 3. Moguć tijek bolesti u SPMS-u. Prilagođeno prema ref. 42.

Samo 10-20% bolesnika razvit će PPMS karakteriziranu nedostatkom početne relapsno remitirajuće faze i progresijom od samoga početka bolesti (41).

2. Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS)

Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS) prisutna je u manjeg broja bolesnika, a osnovno joj je obilježje postupno pogoršanje neurološke funkcije od početka pojave simptoma bez inicijalne relapno-remitirajuće faze. Činjenica da oko 10% bolesnika s RIS-om razvije primarno progresivni tijek bolesti podržava teoriju da klinički tihe lezije SŽS-a mogu biti potencijalni uzrok izostanka relapsno-remitirajuće faze. Progresija nije jednaka kroz cijeli tijek bolesti i moguća je pojava relapsa i razdoblja relativne stabilnosti (42). Kao i ostali oblici može biti aktivna, odnosno neaktivna, te s progresijom ako postoji objektivni dokaz o pogoršanju bolesti potvrđen kroz definirano vremensko razdoblje ili u suprotnom bez progresije. Uvođenje tih pojmova omogućilo je eliminaciju PRMS-a kao zasebnog entiteta i svrstavanje tih bolesnika u one s dijagnozom PPMS-a.

U prošlosti se za PPMS i SPMS koristio zajednički naziv kronična progresivna MS. Spoznaja da postoje značajne razlike na MR-u mozga u ta dva progresivna oblika (46) upućivala je na važnost korištenja zasebnih pojmova kako bi se razlikovala ta dva fenotipska oblika bolesti. Takva klasifikacija iznimno je bitna zbog razlike u prognozi i mogućnostima liječenja. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza PPMS-a nerijetko predstavljaju izazov zbog spektra poremećaja koje treba isključiti, a značajno se razlikuju od onih koje se razmatra prilikom postavljanja dijagnoze RRMS-a (47).



Slika 4. Moguć tijek bolesti u PPMS-u. Prilagođeno prema ref. 42.

2.1. Epidemiologija

Primarno progresivan tijek bolesti ima oko 10-20% oboljelih od MS-a. Poznato je da od autoimunih bolesti znatno češće obolijevaju žene, a to je slučaj i u svim fenotipovima MS-a, osim primarno progresivnoj. Omjer oboljelih žena i muškaraca otprilike je jednak u ovome tipu bolesti. Neka istraživanja navode da je broj oboljelih muškaraca čak nešto veći nego žena (48). Neurodegenerativna komponenta bolesti slabije je izražena u ženskih nego muških bolesnika, što može objasniti veću osjetljivost muških bolesnika za razvoj progresivnih oblika bolesti (49). Tome u prilog govore dokazi dobiveni promatranjem životinjskog oblika bolesti, EAE, gdje muški miševi imaju jače izraženu Wallerovu degeneraciju u SŽS-u (50).

PPMS počinje otprilike deset godina kasnije nego RRMS, s prosječnom dobi od oko 40 godina, što otprilike odgovara dobi na početku SPMS-a (47). PPMS, za razliku od RRMS-a, je vrlo rijetka u djece i adolescenata, stoga pri postavljanju dijagnoze treba napraviti opsežne pretrage kako bi se isključile metaboličke, genetičke, infektivne i ostale upalne bolesti (51).

2.2. Patologija i patogeneza

Postoji nekoliko studija koje uspoređuju patologiju RRMS-a, PPMS-a i SPMS-a, a većina njihovih nalaza temelji se na histološkoj analizi relativno malog broja biopsija ili autopsija. Gotovo sav dostupan materijal kod primarno i sekundarno progresivne bolesti dobiven je autopsijom koja je obavljena dugo nakon što je bolest utvrđena. Upravo zbog toga teško je utvrditi povezanost patoloških promjena s vremenom kliničke progresije (52). Patološki nalaz varira tijekom vremena i kvantitativno i kvalitativno u bolesnika s različitim tijekom bolesti, ali i u pojedinaca s istim oblikom bolesti (53). Aktivne lezije češće su u bolesnika s relapsno remitirajućim tijekom bolesti. Tome u prilog govori i nalaz da se broj novih lezija smanjuje s progresijom bolesti. Inaktivne ili kronične aktivne lezije s obručem mikroglije i/ili makrofaga bez degradacijskih produkata mijelinskog proteina, nalaze se podjednako u bolesnika s PPMS-om i SPMS-om (54). U lezijama bolesnika s PPMS-om može biti vidljiv gubitak oligodendrocita, a u određenim podskupinama utvrđen je i jedinstven obrazac

oligodendrocitne degeneracije. Prema Lucchinetti i suradnicima, lezije tipa IV nađene su isključivo u ovih bolesnika. Poput lezija tipa I i II smještene su oko vena i pokazuju radijalan rast, a u njima dolazi do simultanog gubitka svih mijelinskih proteina. Opsežan gubitak oligodendrocita, uz izostanak remijeliniziranih zasjenjenih plakova i nalaz fragmenata DNA, upućuje na oštećenje oligodendrocita (32). Proučavanje distribucije upalnih komponenti lezija kod različitih tijekova bolesti, utvrdilo je manji broj upalnih stanica u PPMS-u (55) te nedostatak struktura nalik folikulima (52), što upućuje na manji značaj upale u ovih bolesnika. Različiti mehanizmi mogu biti zaslužni za te razlike i mogu se povezati s intenzitetom i trajanjem upalne reakcije. Čini se da je apoptoza limfocita vodeći mehanizam za rezoluciju upale u MS-u (56), a regulirana je brojnim inhibicijskim i promotornim proteinima među kojima je i bcl-2 protein koji ima snažnu anti-apoptotičku ulogu. Izražen je na limfocitima T u MS lezijama i istraživanjima je utvrđeno da je u lezijama bolesnika s primarno progresivnim tijekom prisutan u višoj proporciji (57). To opažanje može ukazati na smanjenu eliminaciju T stanica iz PP lezija. Iako je upala u PPMS-u manjeg intenziteta, može biti prisutna dulji vremenski period u usporedbi s RR i SP lezijama. Smanjena eliminacija T stanica može djelomično biti odgovorna i za ograničen odgovor ovih bolesnika na T- staničnu terapiju (58). Odnos između upale i oštećenja krvno moždane barijere manje je jasan u PPMS-u (59). Manje oštećenje barijere može nastati i u prisutnosti kroničnih lezija, bez obzira na prisutnost upalnog infiltrata (60). Upalni proces u mozgu bolesnika s PPMS postaje barem dijelom odvojen od oštećenja krvno moždane barijere i čest je nalaz upalnih infiltrata oko malih vena i venula bez dokaza o gubitku integriteta krvno moždane barijere (59). Iako se trajanjem bolesti smanjuje upala u fokalnim lezijama, postaje izražen globalni upalni proces u bijeloj tvari normalnog izgleda (NAWM). Difuzna upalna reakcija sastoji se od mononukleara u području oko krvnih žila i limfocita T koji difuzno infiltriraju tkivo, a obilježena je snažnom aktivacijom mikroglije. Te su promjene značajno opsežnije u PPMS-u nego RRMS-u. Upala meningealnih ovojnica prisutna je u svim stadijima bolesti (54). S upalom je povezano i akutno oštećenje aksona te se i ono smanjuje s trajanjem bolesti. Unatoč tome, u bolesnika s progresivnim tijekom utvrđeno je difuzno oštećenje aksona u NAWM. Zbog toga dolazi do značajnog gubitka aksona koji je posebno izražen u kralježničkoj moždini (52). Istraživanja pokazuju značajnu povezanost između gubitka aksona u kortikospinalnom putu i stupnjem motoričkog oštećenja što govori u prilog hipotezi da je upravo neuro-aksonalno oštećenje

patološki supstrat progresivnog oštećenja u MS-u (61). Trajanjem bolesti povećava se opseg demijelinizacije. Istraživanja pokazuju otprilike jednaku zastupljenost lezija u kralježničkoj moždini i moždanoj kori kod bolesnika s PPMS-om i SPMS-om. Također, u oba tipa s vremenom dolazi do značajnog povećanja kortikalne demijelinizacije (54). Osim demijelinizacije, pri evaluaciji lezija u obzir treba uzeti i mogućnost popravka, tj. remijelinizaciju. Smatra se da faktori poput lokalizacije i veličine lezija te tijeka bolesti u velikoj mjeri mogu utjecati na njezin stupanj. U bolesnika s PPMS-om, lezije smještene u velikom mozgu, ali ne i one smještene u kralježničkoj moždini, pokazuju značajniju remijelinizaciju od onih u bolesnika sa SPMS-om s otprilike jednakim trajanjem bolesti (62). U bolesnika s progresivnim tijekom bolesti remijelinizacija je oskudna unatoč prisutnosti prekursornih oligodendrocitnih stanica u dijelu lezija (53). Predloženo je nekoliko različitih mehanizama za koje se smatra da su temelj neurodegeneracije u progresivnoj MS. Utvrđeno je da tijekom vremena dolazi do akumulacije kroničnih neurodegenerativnih promjena koje su rezultat oštećenja aksona u fokalnim lezijama bijele tvari (63). Unatoč tome, nekolicina istraživanja nije uspjela dokazati povezanost između difuzne atrofije mozga i kralježničke moždine i fokalnih lezija bijele tvari (54), sugerirajući da neurodegeneracija u lezijama bijele tvari nema konačnu ulogu u globalnom gubitku tkiva koje se javlja s progresijom bolesti. Pored toga, jednom kada je dosegnut određen prag aksonalnog oštećenja u lezijama ili u bijeloj i sivoj tvari normalna izgleda, čak i mala dodatna aksonalna oštećenja dovest će do polaganog pogoršanja neuroloških simptoma kod bolesnika zbog iscrpljenja funkcionalne kompenzacije (53). Aktivno oštećenje tkiva u svim oblicima MS-a povezano je s aktivacijom mikroglije (64), no njezina aktivacija utvrđena je i u mnogim drugim neuroinflamatornim ili neurodegenerativnim bolestima bez prisutnosti patoloških promjena koje nalikuju onima u MS-u (65). Taj nalaz upućuje na činjenicu da aktivacija mikroglije može pridonijeti neurodegeneracij u MS-u, ali potrebni su dodatni mehanizmi da bi se izazvali uzorci oštećenja tkiva specifični za MS. Smatra se da oksidativni prasak uzrokovan aktivacijom mikroglije ima važnu ulogu u indukciji demijelinizacije i progresivnog aksonalnog oštećenja. Mikroglija može imati i neuroprotektivnu ulogu i stimulirati remijelinizaciju uklanjanjem oštećenog tkiva i sekrecijom neurotropnih molekula (65). Uz aktivaciju mikroglije, u oštećenju tkiva bitni su i oksidativni stres te oštećenje mitohondrija. U progresivnim fazama, oksidativno oštećenje može biti pojačano oslobađanjem unutarstaničnog željeza koje se s dobi

akumulira u oligodendrocitima. Kronično oksidativno oštećenje i demijelinizacija mogu dovesti do neravnoteže iona u aksonima i neuronima, što posljedično može pojačati neurodegeneraciju, a akumulacija oštećenja dovodi do iscrpljenja funkcionalnih rezervnih kapaciteta mozga. što može ubrzati kliničko pogoršanje unatoč sporoj progresiji oštećenja tkiva. Jedan od razloga nepotpunog razumijevanja patogeneze MS-a je slaba reprodukcija molekularnih i staničnih mehanizama koji pokreću progresivnu bolest u eksperimentalnim životinjskim modelima (53). Postojanje snažnih dokaza da je gubitak aksona podloga ireverzibilnog i progresivnog oštećenja, dovelo je do traganja za potencijalnim biomarkerima aksonalnog oštećenja koji bi se koristili u in-vivo istraživanjima. Tau protein, protein povezan s mikrotubulima, nalazi se u aksonima, a njegove povišene koncentracije nađene su u cerebrospinalnom likvoru bolesnika i s relapsno-remitirajućim i progresivnim početkom MS-a, rano u kliničkom tijeku (66). U cerebrospinalnom likvoru i serumu bolesnika s RRMS-om i PPMS-om nisu nađene značajne razlike u koncentraciji protutijela na mijelinski oligodendrocitni protein (47), no utvrđena je povezanost između serumske koncentracije IGFBP-3 i brzine progresije oštećenja u bolesnika s PPMS-om, što navodi na mogućnost da je IGFBP-3 endogeni faktor koji može utjecati na stopu neuroaksonalnog gubitka i stoga na oštećenje (67).

Unatoč postojanju dokaza o različitim imunološkim obilježjima, još uvijek nije jasno definiran poseban profil PPMS-a. Hohlfeld je u svome istraživanju pronašao smanjene razine IL18 u bolesnika s PPMS-om te snižene razine IFN-γ i IL10 mRNA u bolesnika i s primarno i sekundarno progresivnim tijekom bolesti. Takav nalaz upućuje na ulogu različitih citokina u patogenezi različitih kliničkih oblika MS-a (68). U cerebrospinalnom likvoru utvrđene su značajno povišene razine nitrata i nitrita i značajno snižen omjer nitrita i nitrata (69). Iako to govori u prilog ulozi dušikova oksida u oštećenju tkiva u PPMS-u, ne postoji jasna naznaka da je ta uloga različita od one u drugim oblicima bolesti. Proučavana je i ekspresija adhezijskih molekula u različitim oblicima bolesti te su kod bolesnika s RRMS-om i SPMS-om pronađene brojne razlike, dok su kod onih s PPMS-om rezultati bili slični kao u kontrolnoj skupini, sugerirajući da promet perifernih leukocita u SŽS-u nema značajnu ulogu u patogenezi PPMS-a te da je imunološki profil ovih bolesnika sličan kao u osoba bez MS-a. Razine kemokinskih receptora također su slične kao kod zdravih pojedinaca u kontrolnoj skupini (68). U RRMS-u postoji značajan imunološki odgovor protiv HSP

60 i HSP 70, no u progresivnom tijeku bolesti on izostaje što također upućuje da se u različitim oblicima bolesti odvijaju različiti imunološki procesi (70). U PPMS-u postoji slična povezanost s HLA kao i kod RRMS-a, a posebno je izražena povezanost s DR2 haplotipom DRB1*1501. Pronađena je i snižena ekspresija gena za proliferaciju T stanica, IL7R. Kompeticija među stanicama za oskudne IL7 može rezultirati smanjenim preživljavanjem zaštitnih stanica u PPMS-u, poput regulatornih T stanica (71). Čini se da aleli gena za apolipoprotein E (ApoE) imaju diferencijalni učinak na struktura lezija u MS-u. ApoE je plazmatski glikoprotein uključen u transport serumskih lipida i u ljudi postoje tri česta alela, Ɛ2, Ɛ3 i Ɛ4, a ApoE Ɛ4 utječe na progresiju bolesti (58). Evangelou i suradnici su u svome istraživanju utvrdili povezanost Ɛ4 alela s agresivnijim tijekom bolesti, ali njihovi rezultati ne svrstavaju ApoE genotip u rizični čimbenik za razvoj MS-a (72). Cocco i suradnici pronašli su specifičnu kombinaciju ApoE i varijanti alela DRB1-DQB1 koja povećava rizik za razvoj PPMS-a. U njihovom istraživanju, pojedinci koji su nosili ApoE Ɛ4, ali ne i predisponirajući DRB1-DQB1 genotip, imali su veći rizik za razvoj primarno progresivnog tijeka nego bolesnici koji su imali bilo koji drugi ApoE uz DRB1-DQB1 genotip. Taj kombinirani učinak na povećan rizik bio je spolno specifičan i rizik je bio veći u žena. Sve to može sugerirati povezanost između ApoE izoformi, klase HLA II i spolnih hormona (73).

2.3. Klinički simptomi

Glavno kliničko obilježje koje omogućuje razlikovanje MS-a s progresivnim početkom od relapsno-remitirajućeg je vremensko razdoblje tijekom kojeg se simptomi razviju. U RRMS-u relapsi se razviju jako brzo, a simptomi se pogoršavaju tijekom nekoliko sati ili dana i za njihovo povlačenje može biti potrebno nekoliko dana ili čak tjedana. PPMS se razvija znatno sporije. Stupanj funkcionalnog oštećenja povećava se polako tijekom mjeseci ili godina, a promjene su ireverzibilne (47).

Klinički simptomi i tijek bolesti jako su varijabilni na individualnoj razini (74). Najčešća prezentacija PPMS-a, prisutna u čak 80% bolesnika je progresivna spastička parapareza (47), odnosno slabost donjih udova koja nastaje zbog oštećenja gornjeg motoričkog neurona. U praksi se u stupnjevanju motoričke slabosti primjenjuju oznake teška, srednje teška i blaga pareza. Povlačenje uda po podlozi bez

mogućnosti podizanja, odnosno svladavanja sile teže, označuje se teškom parezom. Svladavanje sile teže, podizanje uda uz manji opseg kretnje, označuje se srednje teškom parezom, dok se mogućnost odizanja uda, puni opseg kretnje uz mogućnost svladavanja samo submaksimalnog otpora označuje blagom parezom (29). Uz slabost udova, u bolesnika je prisutna i narušena pokretljivost, ukočenost i nespretnost. Neurološki pregled pokazuje paraparezu ili kvadriparezu, slabost, hiperrefleksiju i hipertoniju koja se očituje kao spastičnost. Obilježje spastički povišenoga mišićnog tonusa je elastični otpor koji se pojavljuje na početku pasivne kretnje, a koji u jednom trenutku naglo popusti (fenomen džepnog nožića). Obično su jače pogođeni antigravitacijski mišići te je ruka aducirana i flektirana u ramenu, laktu, šaci i prstima, a noga je ekstendirana u koljenu i stopalu s inverzijom i plantarnom fleksijom stopala (29). Često se slabost pojačava tjelesnom aktivnošću-što dalje bolesnici hodaju, postaje im sve teže i potreban im je odmor (47). U bolesnika s MS-om povećanje srčanog ritma na početku tjelesne aktivnosti znatno je manje nego u zdravih, što upućuje na poremećaj autonomne regulacije srčanog ritma tijekom aktivnosti, a to je povezano s intolerancijom bolesnika s MS-om na tjelovježbu (75). Poremećaji u hodu utječu na mnoge aspekte života. Smanjenje brzine hoda i hodne pruge znatno utječe na mogućnost osobe za obavljanjem svakodnevnih aktivnosti (76). Dokazana je i visoka učestalost autonomne disfunkcije u bolesnika s MS-om, posebno u onih s primarno progresivnim tijekom bolesti. Ortostatsku hipotenziju ima oko 15% bolesnika (77), a česta je i kardiovaskularna disfunkcija koja istovremeno odražava disfunkciju simpatičkog i parasimpatičkog sustava. Narušena je i funkcija termoregulacijskog centra i žlijezda znojnica (78). Poremećaj kontrole sfinktera prisutan je u velikog broja bolesnika i u velikoj mjeri narušava kvalitetu njihovog života, a može se podijeliti na poremećaj spremanja i pražnjenja mokraće. Poremećaj spremanja nastaje zbog neinhibiranosti detruzora pa i male količine mokraće izazivaju kontrakciju, a zbog demijelinizacijskog oštećenja kralježničke moždine podražaji se ne mogu slati u kortikalni centar kojim bi se inhibiralo učestalo mokrenje (29). Najčešća je urgencija mokrenja koja može biti udružena s inkontinencijom, polimikcijom i nikturijom. Također može biti prisutna otežana inicijacija, no ona se javlja nešto rjeđe. Mogu se javiti i seksualna disfunkcija, konstipacija te povremeno fekalna inkontinencija.

Osjetni poremećaji mogu se manifestirati u vidu parestezija, disestezija i hipoestezija, no oni obično nisu toliko izraženi. Dio bolesnika ima pozitivan Lhermitteov znak koji se očituje prolaskom parestezija niz tijelo prilikom savijanja glave prema naprijed. Simptomi oštećenja malog mozga također su izraženi kod bolesnika s primarno progresivnim tijekom bolesti. Poremećaj koordinacije, odnosno ataksiju, ima 15% bolesnika (47), a mogu biti prisutni i disartrija i nistagmus. Zbog kombinacije spastičke parapareze i ataksije bolesnici imaju karakteristično držanje i hod. Vrlo rijetka manifestacija je progresivni gubitak vida uzrokovan optičkim neuritisom. Često se može javiti poremećaj osjeta mirisa koji je u ovih bolesnika ozbiljniji nego u onih s RRMS-om (79).

Iako je demencija u bolesnika s MS-om rijetka, određeni stupanj kognitivnog oštećenja često je prisutan. Proučavane su kognitivne funkcije bolesnika s PPMS-om i utvrđeno je postojanje poremećaja pažnje, kratkotrajne i verbalne memorije, prostorne percepcije i verbalne fluentnosti (80). Razlike u kognitivnoj funkciji između bolesnika s PPMS-om i SPMS-om mogu biti suptilne, a kognitivno oštećenje nije u potpunosti objašnjeno upalnim lezijama (81). Utvrđeno je i sporije procesuiranje informacija, no ono je manje izraženo u bolesnika s PPMS-om nego u onih s RRMS-om i SPMS-om (82). Za razliku od toga, u primarno progresivnih bolesnika postoje izraženije abnormalnosti u verbalnom učenju i fluentnosti (83). Longitudinalno praćenje 99 bolesnika s PPMS-om tijekom 2 godine, nije pokazalo promjene u prosječnom kognitivnom rezultatu, ali u trećine bolesnika došlo je do pada na individualnim rezultatima testa (84).

Bolesnici se često žale na umor čija se priroda jasno razlikuje od normalnog. Opisuju ga kao slabost koja se pojačava tijekom dana ili vježbanjem, ili kao abnormalni konstantni osjećaj umora. Prevalencija varira od 53% do 92%, ovisno o korištenoj definiciji (85). Pojedini autori navode povezanost depresije i umora (86), što je važno jer je utvrđena i velika učestalost depresije u MS-u. Istraživanja su pokazala da je prevalencija visoka čak i u usporedbi s drugim kroničnim bolestima i tijekom života varira od 40 do 50%, a tijekom 12 mjeseci oko 20%. Dokazi novijih istraživanja govore u prilog povezanosti depresije u MS-u sa snažnijom neuropatologijom u lijevim anteriornim temporalnim i parijetalnim regijama mozga. Smatra se i da postoji povećan rizik suicida, posebno u mladih, depresivnih i socijalno izoliranih bolesnika (87). Bolesnici mogu imati i poremećaje spavanja, a kao najčešće uzroke navode bol,

neudobnost, anksioznost i nikturiju (88). Prevalencija boli varira u rasponu od 29 do 86% (89), a najčešća je bol u ekstremitetima (90,91). Ona je kroničnog karaktera, žareća, obično bilateralno zahvaća noge i stopala, a pogoršava se noću (90) i s tjelesnom aktivnošću (91). Visoke prevalencije je i trigeminalna neuralgija koja je također često bilateralna, javlja se u mlađih osoba, vrlo je intenzivna, kronična i obično se javlja nakon postavljanja dijagnoze, no u jednome istraživanju bila je prvi simptom u 14% bolesnika (92). Javljaju se i bolni tonički spazmi, bol u leđima i glavobolje.

Sve navedeno jasno ukazuje na golemu varijabilnost kliničke slike i samim time važnost simptomatske terapije i individualnog pristupa pri planiranju liječenja svakog bolesnika.

2.4. Dijagnoza

U proteklim desetljećima koristili su se različiti kriteriji za dijagnozu MS-a. U početku su se oni temeljili isključivo na rezultatima neurološkog pregleda koji je služio kao dokaz demijelinizacijskih lezija u SŽS-u. Uporabom modernih radioloških metoda koje omogućuju prikaz lezija i različitih laboratorijskih testova, dijagnoza MS-a postala je puno jednostavnija i točnija (93). 1983. predloženi su Poserovi kriteriji koji su kombinirali klinički, radiološki i laboratorijski nalaz prilikom postavljanja dijagnoze. (94). 2001. *International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis* predložio je kriterije, poznate kao McDonaldovi kriteriji. Ti kriteriji pouzdaju se u demonstraciju lezija diseminiranih u vremenu i prostoru kako bi isključili alternativne dijagnoze. Ispunjenje kriterija za takvu dijagnozu postiže se laboratorijskim testovima, slikovnim metodama, uključujući MR mozga i kralježničke moždine, analizom cerebrospinalnog likvora i funkcionalnim ispitivanjem živčanog sustava (95). McDonaldovi kriteriji tako objedinjuju parakliničke kriterije i klinički pregled te predstavljaju zlatni standard u postavljanju dijagnoze MS-a. Revidirani su i unaprijeđeni 2001., 2005., 2010. te posljednji put 2017. Originalni kriteriji namijenjeni su dijagnosticiraju bolesnika s CIS-om na početku bolesti, a zatim su modificirani kako bi se mogli koristiti kod bolesnika s progresivnim tijekom od početka bolesti. Kriteriji za dijagnozu PPMS-a ostali su isti kao oni iz 2010., osim uklanjanja potrebe za razlikovanjem simptomatskih i asimptomatskih MR lezija i mogućnosti korištenja kortikalnih lezija, uz

jukstakortikalne, za ispunjenje kriterija diseminacije u prostoru (96). Unatoč značajnom napretku u dijagnostici, prepoznavanje bolesnika koji imaju progresivan tijek bolesti i dalje je izazov, posebno u počecima bolesti. Dijagnoza PPMS-a često se postavlja retrospektivno kada bolesnik već pokazuje kontinuiranu progresiju tijekom nekoliko godina (93).

Tablica 2 Revidirani McDonaldovi kriteriji iz 2017.godine za dijagnozu PPMS-a (96,97)

PRIMARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA MOŽE BITI DIJAGNOSTICIRANA KOD BOLESNIKA S:
1 godina progresije (dokazano retrospektivno ili prospektivno)
UZ BAREM DVA OD NAVEDENIH KRITERIJA:
1. Dokaz diseminacije u prostoru u mozgu baziran na 1 ili više T2 leziji* u područjima karakterističnim za MS (periventrikularno, jukstakortikalno ili infratentorijalno)
2. Dokaz diseminacije u prostoru u kralježničnoj moždini baziran na 2 ili više T2 lezije*
3. Pozitivan CSL (dokaz izoelektričnog fokusiranja oligoklonalnih traka i/ili povišen IgG indeks)
*Za razliku od kriterija iz 2010., nije potrebno razlikovanje simptomatskih i asimptomatskih MR lezija

MR je najkorisnija pretraga kod bolesnika sa sumnjom na MS primarno progresivnog tijeka. Kod bolesnika s progresivnom spastičkom paraparezom, treba napraviti MR mozga i kralježničke moždine. Tipične lezije obično se nalaze na obje lokacije, no ako je MR mozga negativan, lezije kralježničke moždine imaju posebnu dijagnostičku vrijednost (98). Iako je u mozgu bolesnika s PPMS-om broj lezija obično manji nego u bolesnika s RRMS-om i SPMS-om, izgled lezija tipičan je za demijelinizaciju (47). Najosjetljivije za njihov prikaz su T2 mjerne slike i FLAIR snimke. One prikazuju ovalne lezije veličine oko 5 mm. U T1 mjernim slikama mogu se vidjeti manje točkaste hipointenzivne promjene koje odgovaraju hiperintenzivnim promjenama u T2 mjernim slikama. Poznate su kao tzv. crne točke, a upućuju na mjesta aksonalnog oštećenja (29). Kao i u drugim oblicima bolesti, lezije se najčešće nalaze

periventrikularno, jukstakortikalno i infratentorijalno. Posebno je važna i imbibicija lezija kontrastom koja ukazuje na propusnost krvno-moždane barijere i aktivnost bolesti. Istraživanja su pokazala da je u bolesnika s PPMS-om uz smanjen broj lezija, smanjena i frekvencija lezija koje se imbibiraju kontrastom (46), a upala je najčešće prisutna u ranim stadijima bolesti. Ingle i suradnici u svome su istraživanju utvrdili postojanje lezija koje se imbibiraju kontrastom u 42% bolesnika čija je bolest trajala kraće od 5 godina. Ti su bolesnici imali značajan stupanj oštećenja i atrofiju mozga (99). MR bolesnika s PPMS-om pokazuje i difuzne strukturalne abnormalnosti u bijeloj i sivoj tvari normalnoga izgleda (100, 101). U ovih bolesnika atrofija sive i bijele tvari nastupa rano u tijeku bolesti, a analizama je utvrđeno da je ona najintenzivnija u dubokoj sivoj tvari, što može upućivati na pojačanu osjetljivost toga područja na neurodegeneraciju (102). MR spektroskopija (MRS), korisna je metoda koja pruža informacije o biokemijskim promjenama ispitivanoga tkiva. Snižene vrijednosti natrijevog acetil-aspartata, izmjerene MRS-om u bijeloj i sivoj tvari normalnog izgleda, ukazuju na neuroaksonalni gubitak ili disfunkciju, budući da se natrijev acetil-aspartat nalazi gotovo isključivo u neuronima (47). Sniženje njegove koncentracije u kortikalnoj sivoj stvari povezano je s kliničkim pogoršanjem. Za razliku od toga, mioinozitol je povišen u ovih bolesnika, a taj porast je povezan sa stupnjem oštećenja (103). S obzirom da se nalazi u glija stanicama, njegov porast može upućivati na pojačanu astrocitozu. U sivoj tvari bolesnika s PPMS-om utvrđena je i smanjena perfuzija (47). Može se koristiti i funkcionalna MR (fMR) koja služi za istraživanje funkcioniranja SŽS-a i abnormalnih obrazaca aktivacije mozga prouzročenih bolešću. Temelji se na nalazu žarišnog povećanja protoka krvi povezanog s odgovarajućom aktivnošću. Istraživanja pokazuju da je kortikalna aktivacija povezana s pokretom u bolesnika s PPMS-om široko rasprostranjena, a obrazac kortikalne aktivacije drugačiji je nego u zdravih kontrolnih subjekata, čak i pri izvođenju motoričkih zadataka s klinički nezahvaćenim udom. Ta opservacija upućuje na mogućnost da promjene u funkcioniranju mozga mogu biti izazvane patološkim promjenama prije nego što dođe do njihove kliničke manifestacije. Prilikom izvođenja jednostavnih motoričkih zadataka uočena je povećana aktivacija nemotornih područja, poput inzule i nekoliko drugih područja smještenih u frontalnom, temporalnom, parijetalnom i okcipitalnom režnju. To ukazuje na mogućnost aktivacije područja za multimodalnu integraciju, koja obično nisu aktivirana jednostavnim motoričkim zadacima, kako bi se zadržao funkcionalni kapacitet prilikom oštećenja tkiva. Takva kortikalna funkcionalna

reorganizacija može biti široko rasprostranjen fenomen u PPMS-u, prilikom kojeg dolazi do aktivacije nekoliko osjetnih područja (104). Lezije u kralježničkoj moždini obično se protežu 1 do 2 segmenta, a prisutne su u 50% bolesnika (105) kao difuzne blago hiperintenzive promjene vidljive na T2 mjernim slikama. Atrofija vratne kralježničke moždine prisutna je u bolesnika s primarno progresivnim tijekom, a povezana je sa stupnjem oštećenja (106).

Važan paraklinički kriterij pri postavljanju dijagnoze je i analiza cerebrospinalnog likvora. Porast IgG indeksa i prisutnost oligoklonalnih traka upućuju na nakupljanje limfocita B i plazma stanica u SŽS-u i stvaranje protutijela na određeni antigen. Njihov nalaz negativan je u serumu 80% bolesnika s PPMS-om. 2017. provedeno je istraživanje u kojem se proučavao cerebrospinalni likvor kod 254 bolesnika s PPMS-om. U 79% bolesnika pronađene su oligoklonalne trake tipa II, a utvrđena je i pozitivna povezanost između koncentracije laktata u likvoru i brzine progresije bolesti, što govori u prilog važne uloge mitohondrijske disfunkcije u nastanku PPMS-a. Nasuprot tome, u ovome istraživanju prvi puta je utvrđena negativna povezanost između koncentracije intratekalno proizvedenih imunoglobulina M i A, što bi moglo upućivati na njihovu zaštitnu ulogu u ovih bolesnika (107).

Pri dijagnostici mogu poslužiti i vidni evocirani potencijali koji daju uvid u stanje aksona optičkog živca. Nalaz karakterističan za MS je asimetrično ili obostrano usporena latencija P-100 vala koja govori u prilog demijelinizacijskom oštećenju. Abnormalnost evociranih potencijala česta je u različitim bolestima koje zahvaćaju SŽS, što ograničava njihovu dijagnostičku specifičnost (29).

U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti širok spektar stanja i bolesti, vodeći pritom računa o dobi i obiteljskoj anamnezi bolesnika. Potrebno je učiniti detaljnu imunološku i serološku obradu, utvrditi razine vitamina B12 u serumu, folne kiseline, homocisteina, ACE te DNA-analizu.

Kompresija kralježničke moždine može uzrokovati simptome poput onih u PPMS-u i važno ju je diferencijalno dijagnostički isključiti. Cervikalna spondiloza je vrlo čest degenerativni poremećaj, a ukoliko uzrokuje kompresiju kralježničke moždine razvija se mijelopatija obilježena spastičkom paraparezom, poremećajem sfinktera i ostalim simptomima oštećenja gornjeg motoričkog neurona. Dijagnoza se postavlja MR-om, a likvor je obično uredan, osim postojanja proteinorahije u slučaju kompresije

subarahnoidalnog prostora. Siringomijelija je kavitacija središnjeg dijela kralježničke moždine, a većinom je smještena u cervikalnim i torakalnim segmentima. Simptomi se obično pojavljuju u 3. i 4. desetljeću života, kao segmentalno raspoređena mišićna atrofija i arefleksija, gubitak osjeta boli i temperature, a pri većim oštećenjima kao motorička slabost u zahvaćenom dermatomu (29). Dijagnosticira se pomoću MR-a. Potrebno je isključiti i postojanje tumora i paraneoplastičnog sindroma.

U slučaju pozitivne obiteljske anamneze, u diferencijalnoj dijagnozi posebnu pažnju treba posvetiti nasljednim bolestima. Hereditarna spastička parapareza je heterogena skupina bolesti čije je glavno obilježje progresivna slabost donjih udova i spasticitet. Komplicirane oblike lakše je razlikovati od MS-a zbog pridružene mentalne retardacije, periferne neuropatije i retinopatije. Nedostatak abnormalnosti, prisutnih na MR-u i u likvoru bolesnika s MS-om, omogućuje razlikovanje ovih bolesti. X vezana adrenoleukodistrofija, poremećaj je peroksisoma koji zahvaća SŽS i adrenalne žlijezde. MR mozga ukazuje na demijelinizaciju, no za razliku od MS-a, u kralježničkoj moždini ne postoje značajne promjene (108). Obilježja koja upućuju na insuficijenciju adrenalne žlijezde, uz različit nalaz na MR-u i negativan nalaz oligoklonalnih traka u cerebrospinalnom likvoru, iskazuje potrebu za analizom masnih kiselina vrlo dugih lanaca kako bi se postavila dijagnoza ove bolesti. Krabbeova bolest nasljeđuje se autosomno recesivno, a uzrokovana je deficijencijom lizosomalnog enzima. Atipični oblik s kasnijim početkom može se prezentirati spastičkom paraparezom, ataksijom, tremorom, nistagmusom, kognitivnom disfunkcijom i poremećajem perifernih živaca. Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom, radiološkim metodama te dokazivanjem abnormalnosti enzima. U diferencijalnoj dijagnozi PPMS-a bitno mjesto zauzimaju i ataksije. U skupinu autosomno dominantnih ataksija spada velika skupina spinocerebelarnih ataksija, koje se uz simptome oštećenja malog mozga, manifestiraju i simptomima drugih dijelova mozga i kralježničke moždine. Friedreichova ataksija najčešća je recesivno nasljedna ataksija. Obilježena je ataksijom, odsutnim miotatskim refleksima, perifernom aksonalnom senzornom neuropatijom i piramidnim znakovima (29). Pri sumnji na ove bolesti nužno je napraviti genetičko testiranje.

U diferencijalnoj dijagnozo važno je isključiti i metaboličke uzroke, među kojima je posebno značajan manjak vitamina B12 (cijanokobalamina). On uzrokuje kombiniranu neuropatiju i mijelopatiju s degeneracijom lateralnih i dorzalnih kolumni.

Simptomi se mogu pojaviti izolirano ili u kombinaciji, a često prethode simptomima makrocitne anemije. U kliničkoj slici prisutna je ataksija, pozitivan Lhermitteov znak, oštećenje proprioceptivnog osjeta i spastička parapareza s patološkim refleksima (29). Pri postavljanju dijagnoze, uz razinu vitamina B12 treba provjeriti i razinu folata jer njihov deficit može uzrokovati slične poremećaje.

Demijelinizacijska oštećenja SŽS-a mogu se manifestirati i u vaskulitisima i sistemnim bolestima. Sjogrenov sindrom autoimuni je poremećaj karakteriziran suhim očima i ustima, a u 25-30% bolesnika dolazi do oštećenja SŽS-a s demijelinizacijskim lezijama, infarktima mozga, neuropatijama i transverzalnom mijelopatijom. Na MR-u lezije mogu nalikovati onima na MS-u, stoga je važno učiniti laboratorijske pretrage – protutijela anti Ro, anti La, ANA, IgM reumatoidni faktor te Schirmerov test i scintigrafiju slinovnica. Sarkoidoza je multisistemska bolest karakterizirana stvaranjem upalnih granuloma. Najčešće nastaje u plućima, a može zahvatiti i ostale organe. U 10% bolesnika javlja se izolirana neurosarkoidoza SŽS-a koja se teško dijagnosticira. Karakterizirana je žarišnim neurološkim ispadima, a čest je i razvoj subakutne ili kronično progresivne mijelopatije. Na MR-u mozga i kralježnične moždine vidljiva su demijelinizacijska oštećenja slična onima u MS-u. U likvoru je čest nalaz pleocitoze i povišenih vrijednosti bjelančevina (29). U serumu i likvoru povišene su vrijednosti ACE-a, što je važno za razlikovanje od MS-a.

Neki infektivni uzročnici također mogu prouzročiti kliničku sliku sličnu onoj u PPMS-u. Infekcija virusom HTLV-1 obično je asimptomatska dug vremenski period, no u manjine može izazvati progresivnu spastičku paraparezu s urinarnim i senzornim simptomima koja pokazuje bifazični tijek. U prvoj fazi dominira upala s perivaskularnim limfocitnim infiltratima u kralježničkoj moždini, a u drugoj fazi atrofija. Dijagnoza se postavlja nalazom HTLV-1 protutijela u serumu ili CSL-u i/ili pozitivnim PCR-om (109). Osobe s HIV-om tijekom života imaju brojne oportunističke infekcije. JC virus je uzrok progresivne multifokalne leukoencefalopatije koja se može prezentirati slabošću, kognitivnim poremećajima, gubitkom vida te poremećajem govora i koordinacije. Dijagnosticira se kliničkim pregledom, PCR-om i MR nalazom koji je obilježen opsežnim multifokalnim leukoencefalopatskim promjenama (29). Sifilis također može biti oportunistička infekcija tijekom koje se javljaju različite neurološke komplikacije. One se očituju u vidu meningitisa, neurosifilisa u vaskularnome obliku, progresivne paralize te tabes dorsalisa koji se može javiti i

nekoliko desetljeća nakon infekcije. Zahvaća stražnje korjenove i kolumne kralježničke moždine i prezentira se kao osjetna ataksija s inkontinencijom, boli, gubitkom površinskog i proprioceptivnog osjeta, hipotonijom i hiporefleksijom. Temelj dijagnoze čine serološki testovi, klinički nalaz i analiza likvora u kojemu je prisutna pleocitoza i proteinorahija, a mogu biti pozitivne i oligoklonalne trake.

Od vaskularnih uzroka važno je isključiti AV malformacije i fistule, odnosno abnormalnu komunikaciju između arterija i vena koja onemogućuju normalnu cirkulaciju. AV fistule su najčešća vaskularna malformacija kralježničke moždine. Obično se javljaju u starijih muškaraca, smještene su u torakolumbalnoj regiji kralježničke moždine i uzrok su progresivne mijelopatije. U početku su simptomi nespecifični i bolesnici imaju poteškoće pri penjanju stepenicama, senzorne simptome u vidu parestezija i bol u leđima, a kasnije se javljaju inkontinencija i erektilna disfunkcija. Dijagnoza se postavlja na temelju nalaza MR-a, za koji su karakteristični edem kralježničke moždine i dilatacija okolnih krvnih žila (110).

2.5. Liječenje

Iako su znatno poboljšane mogućnosti liječenja bolesnika s MS-om i registriran je velik broj lijekova za relapsno remitirajući tijek bolesti, liječenje bolesnika s dijagnozom PPMS-a i dalje predstavlja izazov. Razlog tome prvenstveno je nedovoljno poznavanje patogeneze bolesti i mogućnost dizajniranja adekvatnog kliničkog istraživanja. Idealan lijek za PPMS trebao bi ispunjavati brojne zahtjeve među kojima su ulazak u SŽS preko krvno-moždane barijere, blokiranje proinflamatornih medijatora, inhibicija oksidativnog oštećenja ili promicanje zaštitnih antioksidativnih mehanizama, protekcija mitohondrija te popravak tkiva putem remijelinizacije i neuronalne regeneracije (111).

Ocrevus (okrelizumab) je jedini lijek do sada odobren od Europske Medicinske Agencije (EMA) za liječenje ovog oblika bolesti. Budući da su prethodna istraživanja ukazala na važnu ulogu B stanica u MS-u, studija ORATORIO je proučavala učinkovitost okrelizumaba, humaniziranog monoklonskog protutijela usmjerenog na B stanice koje imaju CD20 antigen, u odnosu na placebo kod bolesnika s PPMS-om. U

grupi bolesnika koja je primala okrelizumab opažena je niža stopa kliničke i radiološke progresije bolesti (112).

Tablica 3. Rezultati studije ORATORIO (112)

	Okrelizumab	Placebo	P
Potvrđena progresija onesposobljenosti nakon ≥ 12 tjedana (% bolesnika)	32,9	39,3	0,03
Potvrđena progresija oštećenja nakon ≥ 24 tjedana (% bolesnika)	29,6	35,7	0,04
Prosječni postotak promjene u izvođenju hoda na zadanoj udaljenosti od početka do 120. tjedna	38,9	55,1	0,04
Promjena volumena lezija na T2 mjernim slikama do 120. tjedna (%)	-3,4	7,4	<0,001
Postotna promjena moždanog volumena od 24. do 120. tjedna	-0,90	-1,09	0,02

Budući da bolesnici s MS-om mogu imati brojne simptome, osobito u kasnijim stadijima bolesti, veliku pažnju treba posvetiti i simptomatskoj terapiji. Ona mora biti u potpunosti prilagođena svakome bolesniku kako bi mu omogućila što kvalitetniji život. Vrlo bitna je i rehabilitacija, posebno fizikalna terapija kojom se nastoji poboljšati pokretljivost bolesnika i pružiti im što veću samostalnost.

2.6. Prognoza

Postoji značajna individualna varijabilnost u brzini progresije kod bolesnika s PPMS-om. Istraživanja su pokazala da je dob na početku progresivne faze te njezin tijek i karakter sličan u onih s primarno i sekundarno progresivnim tijekom bolesti (47). Težina kliničkog stanja procjenjuje se pomoću EDSS-ljestvice (expanded disability status scale) koja omogućuje kvantifikaciju stupnja oštećenja za pojedine funkcionalne sustave. U istraživanju koje su proveli Koch i suradnici, prosječno

vrijeme potrebno da bolesnici dosegnu EDSS 6 bilo je 9 godina (113). Bolesnici s bilateralnim motoričkim simptomima na početku bolesti imali su znatno bržu progresiju do EDSS 4 i EDSS 6 od onih s unilateralnim motoričkim simptomima. Taj nalaz govori u prilog kliničkom iskustvu koje sugerira da rana zahvaćenost kralježničke moždine, prezentirana bilateralnim motoričkim simptomima, ukazuje na lošiju prognozu (114). U istome istraživanju vizualni simptomi na početku bolesti bili su povezani s EDSS 4 i EDSS 6 u mlađoj dobi. Negativnim prognostičkim faktorima smatraju se i kraće vrijeme od početka bolesti do EDSS 3 te zahvaćenost tri ili više neuroloških sustava na početku bolesti (115). Neki autori povezuju prisutnost osjetnih simptoma na početku bolesti s boljom prognozom (113). Tremlett i suradnici izvijestili su da spol, dob i način početka bolesti nisu dobri prognostički pokazatelji, ali vrijeme potrebno za dosezanje EDSS 6 može predvidjeti vrijeme koje će biti potrebno za doći do EDSS 8, odnosno potrebe za invalidskim kolicima (116). Uz EDSS, osnovno trajanje bolesti, broj lezija i volumen mozga pokazali su se kao dobri pokazatelji prognoze (47). U RRMS-u progresija oštećenja je proces koji se odvija u dvije faze. U ranoj fazi spol, dob i simptomi na početku bolesti su značajno povezani s progresijom oštećenja, dok u drugoj fazi takva povezanost ne postoji (117). Suprotno tome, u PPMS-u nije dokazano postojanje sličnog procesa (113).

Zaključak

Multipla skleroza je kronična bolest koja snažno utječe na sve aspekte čovjekova života i uz narušavanje zdravlja, smanjuje i cjelokupnu kvalitetu života. Budući da je klinička slika drugačija kod svakog bolesnika, ovo je bolest koja zahtijeva složeno multidisciplinarno liječenje. Poseban izazov predstavlja PPMS koja se često ne dijagnosticira na vrijeme te za nju, zbog nedovoljnog poznavanja patogeneze ovog oblika bolesti, ne postoji adekvatno liječenje. Uz do sada samo jedan odobren lijek za PPMS, kvalitetna simptomatska terapija osnova je liječenja. Postoji još mnogo prostora za napredak kako bi dijagnoza, liječenje i samim time prognoza ove bolesti bili što bolji.

Zahvala

Zahvaljujem svome mentoru prof.dr.sc Mariu Habeku na pomoći i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji i prijateljima na neizmjernoj ljubavi i podršci tijekom svih godina školovanja.

Literatura

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014;83(11):1022–4.
2. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis. insights to disease pathogenesis. [Internet]. 1st ed. Vol. 122, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 231–266 p. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8
3. Avila M, Bansal A, Culberson J, Peiris AN. The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis. Eur Neurol. 2018;80(1–2):93–9.
4. Sanai SA, Saini V, Benedict RH, Zivadinov R, Teter BE, Ramanathan M, et al. Aging and multiple sclerosis. Mult Scler J. 2016;22(6):717–25.
5. Files DK, Jausurawong T, Katrajian R, Danoff R. Multiple Sclerosis. Prim Care - Clin Off Pract[Internet].2015;42(2):159–75. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2015.01.007
6. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris)[Internet].2016;172(1):3–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006
7. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž, Cerovecki I, Roginić D, Habek M, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: Data from national and non-governmental organization registries. Croat Med J. 2018;59(2):65–70.
8. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurol Clin [Internet]. 2011;29(2):207–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2010.12.010
9. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: New insights. Curr Opin Neurol. 2006;19(3):248–54.
10. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. J Autoimmun[Internet].2015;64:13–25. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.010
11. Hammond SR, McLeod JG, Millingen KS, Stewart-Wynne EG, English D, Holland JT et al. The Epidemiology of Multiple Sclerosis in Three Australian Cities: Perth, Newcastle and Hobart. Brain.1988;1–25.

12. Dean G. Annual Incidence, Prevalence, and Mortality of Multiple Sclerosis in White South-African-born and in White Immigrants to South Africa. Br Med J. 1967;2(5554):724–30.
13. Haahr S, Plesner AM, Vestergaard BF, Höllsberg P. A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2004;109(4):270–5.
14. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernán MA, Olek MJ, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: A prospective study. J Am Med Assoc. 2001;286(24):3083–8.
15. Larsen PD, Bloomer LC, Bray PF. Epstein-Barr nuclear antigen and viral capsid antigen antibody titers in multiple sclerosis. Neurology.1985;35:435-438.
16. Shirodaria PV, Haire M, Fleming E, Merrett JD, Hawkins SA, Roberts SD. Viral antibody titers: comparison in patients with multiple sclerosis and rheumatoid arthritis. Arch Neurol.1987;44:1237-1241.
17. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Ann Neurol. 2007;61(6):504–13.
18. Hedström AK, Akerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. Ann Neurol. 2011;70(5):733–41.
19. Gustavsen S, Søndergaard HB, Oturai DB, Laursen B, Laursen JH, Magyari M, et al. Shift work at young age is associated with increased risk of multiple sclerosis in a Danish population. Mult Scler Relat Disord[Internet].2016;9:104–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.06.010
20. Gianfrancesco MA, Barcellos LF. Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. J Neurol Neuromedicine. 2016;1(7):1–5.
21. Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clin Immunol [Internet]. 2012;142(1):2–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2011.03.004
22. Gocke AR, Cravens PD, Ben L-H, Hussain RZ, Northrop SC, Racke MK, et al. T-bet Regulates the Fate of Th1 and Th17 Lymphocytes in Autoimmunity. J Immunol. 2007;178(3):1341–8.
23. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N, et al. Preferential recruitment of interferon-γ-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2009;66(3):390–402.

24. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. Am J Pathol [Internet]. 2008;172(1):146–55. Available from: http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2008.070690

25. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain. 2007;130(4):1089–104.

26. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;358(7):676–88.

27. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: Viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. Cell. 1995;80(5):695–705.

28. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. Semin Neurol. 2018;38(2):212–25.

29. Brinar Vesna i suradnici (2009) Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada.

30. Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti, C. F. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand?. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. (2013); 19(4): 901.

31. Geurts JJG, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. Rev Neurol Argentina. 2009;1(2):161.

32. Lucchinetti C, Bru W, Parisi J, Scheithauer B. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions : Implications for the Pathogenesis of Demyelination. 2000;707–17.

33. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of Demyelinating Diseases. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2012;7(1):185–217.

34. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: The mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 1999;354(1390):1649–73.

35. Malhotra AS, Goren H. The Hot Bath Test in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. JAMA J Am Med Assoc. 1981;246(10):1113–4.

36. Davis SL, Frohman TC, Crandall CG, Brown MJ, Mills DA, Kramer PD, et al. Modeling Uhthoff's phenomenon in MS patients with internuclear ophthalmoparesis. Neurology. 2008;70(13 PART 2):1098–106.
37. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol. 2005;4(5):281–8.
38. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009;72(9):800–5.
39. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology. 1996;46:907–91
40. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278–86.
41. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet [Internet]. 2008;372(9648):1502–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7
42. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(9):1–12
43. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: A systematic review. Neuroepidemiology. 2011;36(2):109–20.
44. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med. 1998;339(5):285–91.
45. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges. Lancet Neurol. 2006;5(4):343–54.
46. Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DPE, Moseley IF, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: Clinical and magnetic resonance imaging study. Br Med J. 1990;300(6725):631–4.
47. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. 2007;903–12.
48. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al. Primary progressive multiple sclerosis. Brain. 1997;120:1085–1096.

49. Ramien C, Taenzer A, Lupu A, Heckmann N, Engler JB, Patas K, et al. Sex effects on inflammatory and neurodegenerative processes in multiple sclerosis. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2016;67:137–46. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.015

50. Voskuhl RR, Pitchekian-Halabi H, MacKenzie-Graham A, McFarland HF, Raine CS. Gender differences in autoimmune demyelination in the mouse: Implications for multiple sclerosis. Ann Neurol. 1996;39(6):724–33.

51. Abdel-Mannan O, Cortese R, Wassmer E, Hemingway C, Thompson A, Brownlee W, et al. Primary progressive multiple sclerosis presenting under the age of 18 years: Fact or fiction? Mult Scler J. 2020;1–6.

52. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: Part of the MS disease spectrum or separate disease entity? Acta Neuropathol. 2012;123(5):627–38.

53. Lassmann H, Van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: Pathology and pathogenesis. Nat Rev Neurol [Internet]. 2012;8(11):647–56. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2012.168

54. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain. 2005;128(11):2705–12.

55. Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, Barnard RO, Mcdonald WI. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. Brain. 1994;117(4):759–65.

56. Gold R, Hartung HP, Lassmann H. T-cell apoptosis in autoimmune diseases: Termination of inflammation in the nervous system and other sites with specialized immune-defense mechanisms. Trends Neurosci. 1997;20(9):399–404.

57. Zettl UK, Kuhlmann T, Bruck W. Bcl-2 expressing T lymphocytes in multiple sclerosis lesions. Neuropathol Appl Neurobiol. 1998; 24: 202¡/208.

58. Lucchinetti C, Bruck W. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2004; 10.3_suppl: S23-S30.

59. Hochmeister S, Grundtner R, Bauer J, Engelhardt B, Lyck R, Gordon G, et al. Dysferlin is a new marker for leaky brain blood vessels in multiple sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol. 2006;65(9):855–65.

60. Kwon EE, Prineas JW. Blood–brain barrier abnormalities in longstanding multiple sclerosis lesions. An immunohistochemical study. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1994; 53:625–636.
61. Tallantyre EC, Bø L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman CH, Lowe JS, et al. Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2010;16(4):406–11.
62. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. Brain. 2006;129:3165–3172.
63. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri M, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain. 1997. 120;393–399.
64. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50(5):646–57.
65. Czeh M, Gressens P, Kaindl AM. The yin and yang of microglia. Dev Neurosci. 2011;33(3–4):199–209.
66. Brettschneider J, Meier M, Arda S, et al. Tau protein level in cerebrospinal fluid is increased in patients with early multiple sclerosis. Mult Scler. 2005; 11: 261–65.
67. Wilczak N, Ramsaransing GSM, Mostert J, Chesik D, De Keyser J. Serum levels of insulin-like growth factor-I and insulin like growth factor binding protein-3 in relapsing and primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2005;11(1):13–5.
68. Hohlfeld R. Immuno lo gic facto rs in primary pro gressive multiple sclero sis. 2004;16–23.
69. Peltola J, Ukkonen M, Moilanen E, Elovaara I. Increased nitric oxide products in CSF in primary progressive MS may reflect brain atrophy. Neurology. 2001;57(5):895–6.
70. Quintana FJ, Farez MF, Viglietta V, Iglesias AH, Merbl Y, Izquierdo G, et al. Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis._Quintana FJ_Proc Natl Acad Sci U S A_2008.pdf. 2008;105(48):18889–94.
71. Booth DR, Arthur AT, Teutsch SM, Bye C, Rubio J, Armati PJ, et al. Gene expression and genotyping studies implicate the interleukin 7 receptor in the pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis. J Mol Med. 2005;83(10):822–30.

72. Evangelou N, Jackson M, Beeson D, Palace J. Association of the APOE ε4 allele with disease activity in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(2):203–5.
73. Cocco E, Sotgiu A, Costa G, Murru MR, Mancosu C, Murru R, et al. HLA-DR,DQ and APOE genotypes and gender influence in Sardinian primary progressive MS. Neurology. 2005;64(3):564–6.
74. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis Supplemental data at www.neurology.org VIEWS & REVIEWS. Neurology [Internet]. 2004;74:2004–15. Available from: www.neurology.org
75. Hansen D, Wens I, Dendale P, Eijnde BO. Exercise-onset heart rate increase is slowed in multiple sclerosis patients: Does a disturbed cardiac autonomic control affect exercise tolerance? NeuroRehabilitation. 2013;33(1):139–46.
76. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a Therapy for Improvement of Walking Ability in Adults With Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2015;96(7):1339-1348. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2015.02.011
77. De Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, Devos D, Ayachi M, Cassim F, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: Cervical spinal cord atrophy correlates. J Neurol. 2001;248(4):297–303.
78. Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol. 2006;253(1 SUPPL.):3–9.
79. Schmidt FA, Maas MB, Geran R, Schmidt C, Kunte H, Ruprecht K, et al. Olfactory dysfunction in patients with primary progressive MS. Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation. 2017;4(4):1–5.
80. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borras C, Auriacombe S, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. A controlled study with MRI correlates. Brain. 1999;122(7):1341–8.
81. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol. 2000;247(2):97–101.
82. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. Arch Clin Neuropsychol. 2005;20(8):967–81.

83. Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze HJ, Sailer M. Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol. 2005;27(1):65–77.
84. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borras C, et al. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. Brain. 2005;128(12):2891–8.
85. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: A comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. Mult Scler. 2002;8(6):523–6.
86. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: Relationship to depression, disability, and disease pattern. Mult Scler. 2000;6(2):131–6.
87. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: A review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(4):469–75.
88. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler. 2006;12(4):481–6.
89. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. Pain. 2008;137(1):96–111.
90. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. Neurology. 1988, 38.12: 1830-1830.
91. Österberg A, Boivie J, Thuomas KÅ. Central pain in multiple sclerosis - Prevalence and clinical characteristics. Eur J Pain. 2005;9(5):531.
92. Hooge JP, redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. Neurology. 1995, 45.7: 1294-1296.
93. Holland NJ, Schneider DM, Rapp R, Kalb RC. Meeting the Needs of People with Primary Progressive Multiple Sclerosis, Their Families, and the Health-Care Community. Int J MS Care. 2011;13(2):65–74.
94. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, Mcdonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : Guidelines for Research Protocols. :227–31.
95. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments (review). Exp Ther Med. 2017;13(6):3163–6.

96. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162–73.
97. 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.
98. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Thompson AJ, MacManus DG, Compston DAS, et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. Brain. 1996;119(3):709–14.
99. Ingle GT, Sastre-Garriga J, Miller DH, Thompson AJ. Is inflammation important in early PPMS? A longitudinal MRI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(9):1255–8.
100. Rovaris M, Gallo A, Valsasina P, Benedetti B, Caputo D, Ghezzi A, et al. Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: An in vivo study using diffusion tensor MRI. Neuroimage. 2005;24(4):1139–46.
101. Schmierer K, Altmann DR, Kassim N, Kitzler H, Kerskens CM, Doege CA, et al. Progressive change in primary progressive multiple sclerosis normal-appearing white matter: A serial diffusion magnetic resonance imaging study. Mult Scler. 2004;10(2):182–7.
102. Sepulcre J, Sastre-Garriga J, Cercignani M, Ingle GT, Miller DH, Thompson AJ. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study. Arch Neurol. 2006;63(8):1175–80.
103. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Ramió-Torrentà L, McLean MA, Miller DH, et al. Metabolite changes in normal-appearing gray and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis. Arch Neurol. 2005;62(4):569–73.
104. Rocca MA, Matthews PM, Caputo D, Ghezzi A, Falini A, Scotti G, et al. Evidence for widespread movement-associated functional MRI changes in patients with PPMS. Neurology. 2002;58(6):866–72.
105. Lycklama À Nijeholt GJ, Van Walderveen MAA, Castelijns JA, Van Waesberghe JHTM, Polman C, Scheltens P, et al. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis: Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. Brain. 1998;121(4):687–97.

106. Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, Page R, Wang L, Barker GJ, et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. Brain. 1996;119(3):701–8.
107. Abdelhak A, Hottenrott T, Mayer C, Hintereder G, Zettl UK, Stich O, et al. CSF profile in primary progressive multiple sclerosis: Re-exploring the basics. PLoS One. 2017;12(8):1–12.
108. Sand IBK, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. Contin Lifelong Learn Neurol. 2013;19(4):922–43.
109. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Nat Rev Dis Prim. 2015;1(June).
110. Krings T, Geibprasert S. Spinal dural arteriovenous fistulas. Am J Neuroradiol. 2009;30(4):639–48.
111. Narayan RN, Forsthuber T, Stüve O. Emerging drugs for primary progressive multiple sclerosis. Expert Opin Emerg Drugs [Internet]. 2018;23(2):97–110. Available from: https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1463370
112. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209–20.
113. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. Neurology. 2009;73(23):1996–2002.
114. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2002;359(9313):1221–31.
115. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GPA, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. Brain. 1999;122(4):625–39.
116. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. Neurology. 2005;65(12):1919–23.
117. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process. Brain. 2003;126(4):770–82.

Životopis

Rođena sam 29.06.1995. u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole Jordanovac, 2010. upisala sam prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Zagrebu, XV gimnaziju koju sam završila 2014. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Bila sam članica studentske sekcije za pedijatriju u sklopu koje sam sudjelovala na brojnim aktivnostima.