

Vazoreaktivnost stražnjeg moždanog krvotoka u bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom

Roje Bedeković, Marina

Doctoral thesis / Disertacija

2011

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:115774>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Roje Bedeković, Marina (2011) *Vazoreaktivnost stražnjeg moždanog krvotoka u bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom [Vasoreactivity of the posterior circulation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis].* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/996>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marina Roje Bedeković

**Vazoreaktivnost stražnjeg moždanog
krvotoka u bolesnika s relapsno
remitirajućom multiplom sklerozom**

DISERTACIJA



Zagreb, 2011.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marina Roje Bedeković

**Vazoreaktivnost stražnjeg moždanog
krvotoka u bolesnika s relapsno
remitirajućom multiplom sklerozom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra «Sestre milosrdnice» u Zagrebu

Voditeljica rada: Akademkinja Vida Demarin

Akademkinji Vidi Demarin iskreno zahvaljujem što me uvela i približila mi svijet znanstvenog rada. Također joj najljepše zahvaljujem na podršci i poticaju.

Profesorici doktorici Arijani Lovrenčić-Huzjan iskreno zahvaljujem na konstruktivnim savjetima i idejama.

Djelatnicima Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra «Sestre milosrdnice» zahvaljujem na suradnji i podršci, kako pri izradi ovog rada, tako i u svakodnevnom radu.

Mojim dečkima, Vladi, Vidu i Lovri, zahvaljujem na ustupljenom vremenu.

Ovu disertaciju posvećujem svojim dragim i dobrim roditeljima.

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA

1. UVOD	1
1.1. Multipla skleroza	1
1.1.1. Patofiziologija multiple skleroze	1
1.1.1.1. Uloga moždanog krvožilja u patogenezi multiple skleroze	4
1.1.2. Etiologija multiple skleroze	6
1.1.3. Klinička slika multiple skleroze	8
1.1.3.1. Retrobulbarni neuritis	12
1.1.4. Dijagnostičke metode u multiploj sklerozi	15
1.1.4.1. Vidni evocirani potencijali	17
1.1.5. Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze	20
1.1.6. Epidemiologija multiple skleroze	21
1.1.7. Liječenje i prognoza multiple skleroze	22
1.2. Anatomija vidnog puta i vidna područja moždane kore	26
1.3. Anatomija moždanog krvotoka	28
1.4. Fiziologija moždane hemodinamike	31
1.4.1. Moždana autoregulacija	33
1.4.2. Moždana vazoreaktivnost	35
1.4.3. Neuronska aktivnost	36
1.5. Ultrazvučne metode prikaza moždanog krvotoka	36
1.5.1. Osnovni principi ultrazvučnog ispitivanja krvotoka	36
1.5.1.1. Dopplerov princip	36
1.5.2. Transkranijaska dopler sonografija	38
1.5.2.1. Osnovni principi i izvođenja pretrage	38
1.5.2.2. TCD – funkcionalno testiranje moždanog krvotoka	41
1.5.2.2.1. fTCD u procjeni moždane autoregulacije	42
1.5.2.2.2. fTCD u procjeni vazomotorne reaktivnosti	43
1.5.2.2.3. fTCD u procjeni neuronske aktivnosti	46
2. HIPOTEZA	48
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	49

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA	50
4.1. Ispitanici	50
4.2. Metode istraživanja	51
4.3. Statistička analiza podataka	53
5. REZULTATI	54
6. RASPRAVA	111
7. ZAKLJUČCI	127
8. SAŽETAK	130
9. SUMMARY	131
10. LITERATURA	132
11. ŽIVOTOPIS	148

POPIS OZNAKA I KRATICA

MS - multipla skleroza

fMRI - funkcionalna magnetna rezonancija

RRMS - relapsno-remitirajuća multipla skleroza

PPMS – primarno progresivna multipla skleroza

SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza

EDSS – *Expanded Disability Status Scale* – proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti

SŽS – središnji živčani sustav

RBN – retrobulbarni neuritis

VEP – vidni evocirani potencijali

ACC – arteria carotis communis

ACC – arteria carotis communis

ACI – arteria carotis interna

ACE – arteria carotis externa

AV – vertebralna arterija

AB – bazilarna arterija

ACM – arteria cerebri media

ACA – arteria cerebri media

ACP - arteria cerebri posterior

ACoP – stražnja komunikantna arterija

ACoA – prednja komunikantna arterija

AO – oftalmička arterija

CS – karotidni sifon

CPP – centralni perfuzijski tlak (*central perfusion pressure*)

CVR - cerebrovaskularni otpor (*cerebrovascular resistance*)

CBF - moždani protok (*cerebral blood flow*)

ABP – srednji arterijski tlak (*arterial blood pressure*)

ICP - intrakranijski tlak (*intracranial pressure*)

BSK - brzina strujanja krvi

TCD – funkcionalni transkranijjski dopler

SPECT – single-photon emission computer tomography
PET – pozitron emisijska tomografija
TCD- transkranijaska dopler sonografija
CDFI- Color Doppler Flow Imaging
PDI – Power Doppler Flow Imaging
PRF - frekvencija ponavljanog pulziranja (*pulse repetition frequency*)
SBSK – srednja brzina strujanja krvi
SVR – srednje vrijeme reagiranja
fTCD – funkcionalni transkranijaski dopler
VMR – vazomotorna reaktivnost
podskupina RBN – bolesnici koji su preboljeli retrobulbarni neuritis
podskupina nonRBN – bolesnici koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis
SD – standardna devijacija
D – desno
L – lijevo
n – broj ispitanika
cm/s – centimetri u sekundi
ms- mili sekunda
s – sekunda
 μ V - mikrovolti
PCA – *posterior cerebral artery*
MBFV – *mean blood flow velocity*
MRT – *mean reaction time*

1. UVOD

1.1. Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je kronična, upalna, demijelinizacijska i degenerativna bolest središnjeg živčanog sustava. Bolest je dobila ime obzirom na lezije koje se u pato-histološkim uzorcima tkiva mozga javljaju kao indurirana područja, a čija je temeljna pato-histološka značajka perivaskularna infiltracija monocita i limfocita. Sa razvojem neuroradioloških metoda, poglavito MRI (magnetic resonance imaging – slikovni prikaz magnetskom rezonancom) mozga, dramatično je porastao broj dijagnosticiranih i novodijagnosticiranih bolesnika s MS-om. Utvrđeno je kako u bolesnika s MS-om za svakih 8 do 10 novih lezija na mozgu utvrđenih MRI-om tipično dolazi do samo jedne kliničke manifestacije bolesti. Bolesnici s relapsno-remitirajućom MS (RRMS) imaju prosječno 5 do 10 novonastalih lezija na mozgu godišnje i 1 do 2 kliničke egzacerbacije simptoma¹. Premda je dokazano kako je samo jedna od četiri atake MS-a povezana sa interkurentnom infekcijom, u tijeku su istraživanja MS-a kao heterogene bolesti, za koju su mogući okidači ili pokretači bolesti i različiti i brojni čimbenici okoline². Pretpostavlja se kako do egzacerbacije bolesti dolazi vjerojatno uslijed promjene hormonskog statusa tijekom postpartalnog razdoblja³. Klinički se MS prezentira u nekoliko različitih oblika: primarno progresivni, relapsno remitirajući, relapsno progresivni i sekundarno progresivni fenotip. Obzirom kako je MS dokazano češća u bijelaca koji žive na sjevernoj Zemljinoj polutci, moguće postoji i genetska osjetljivost za nastanak bolesti, u smislu moguće interakcije složene i heterogene skupine genetskih i epigenetskih čimbenika koji, zajedno s čimbenicima okoliša, imaju ulogu u nastanku i razvoju bolesti. Tome u prilog govori i podatak kako migracija osobe u područje s visokim rizikom prije navršenih 15 godina života povećava rizik razvoja MS-a⁴. Uprkos provedenim mnogobrojnim istraživanjima, točan patološki mehanizam i etiološki čimbenici koji se nalaze u podlozi ove bolesti do danas nisu u potpunosti poznati.

1.1.1. Patofiziologija multiple skleroze

Prema dosadašnjim spoznajama, temeljna patofiziološka značajka multiple skleroze je periventrikularna infiltracija limfocita i makrofaga u području moždanog parenhima, moždanog debla, optičkih živaca i produljene moždine. Ekspresijom površinskih adhezijskih molekula upalne stanice poprimaju sposobnost prodiranja kroz krvno-moždanu barijeru, što

se smatra temeljnim događajem u nastanku bolesti. Povećana razina imunoglobulina G (IgG) u cerebrospinalnom likvoru, elektroforezom dokazana prisustvom oligoklonalnih vrpca, koja upućuje na aktivaciju B limfocita, kao i dokazana infiltracija plazma stanica koje stvaraju antitijela u području lezija, upućuju na značajnu humoralnu komponentu MS-a ⁵.

Temeljna patogenetska značajka MS-a kao demijelinizacijske bolesti je autoimuni upalni proces koji dovodi do selektivne destrukcije mijelina u SŽS-u. Periferni živčani sustav nije zahvaćen promjenama i većina bolesnika nema znakove sustavne bolesti. Mogući mehanizam demijelinizacije u multiploj sklerozi je aktivacija mijelin – reaktivnih T limfocita na periferiji, čime dolazi do ekspresije adhezijskih molekula, što im omogućuje prolaz kroz krvno – moždanu barijeru. Aktivacija T limfocita započinje nakon prezentacije antigena pomoću antigen – prezentirajućih stanica, kao što su makrofagi i mikroglija ili B limfociti ⁶. Perivaskularni T limfociti imaju sposobnost izlučivanja proinflamacijskih citokina, uključivši i gama interferon (IFN- γ) i čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- α). IFN- γ i TNF- α mogu izravno oštetiti stanice oligodendroglije i mijelinsku ovojnicu. Interleukini -4, -5 i -10 također imaju određenu ulogu u patogenezi bolesti. Na periferiji, kao i intratekalno, mogu biti aktivirana također i antimijelinska antitijela. Potaknuta upala uzrokuje nastanak "pričuvne aktivacije" u smislu širenja epitopa i regrutacije drugih upalnih stanica. Predstavljanjem molekule antigena leukocita receptori T limfocita prepoznaju antigen, što dovodi do daljnje aktivacije T limfocita kostimulacijom signala preko B7-CD28 puta. Aktivirana mikroglija otpušta slobodne radikale, nitritov oksid i proteaze, koji dodatno oštećuju tkivo ⁷.

Demijelinizacijske lezije zovu se plakovi i mogu biti različite veličine, od 1 mm do nekoliko centimetara. Molekularnim su istraživanjima plakova u bijeloj tvari mozga u ranoj fazi nastanka utvrđene visoke razine interleukina (IL)-12 koji je vrlo moćna proinflamacijska tvar, kao i molekula B7-1, potrebna za podraživanje limfocita na otpuštanje proinflamacijskih citokina ⁸. U krvi bolesnika sa RRMS su u usporedbi sa zdravim ispitanicima dokazane povećane koncentracije klonova aktiviranih mijelin-reaktivnih T limfocita, a u bolesnika s progresivnom MS-om pojačano stvaranje IL-12.

Rezultati nedavnih istraživanja upućuju na smanjenu funkciju regulacijskih T limfocita (Treg stanice) u bolesnika s MS-om, točnije CD4⁺ i CD25⁺ T limfocita, koje se može identificirati njihovom ekspresijom transkripcijskog čimbenika Foxp3 ⁹. Suprotno, utvrđeno je kako u autoimunim bolestima, uključivo i MS, citokin IL-23 potiče stanice na stvaranje patogenog fenotipa. Patogene CD4⁺stanice djeluju uzajamno kako bi se suprostavile djelovanju Treg stanica, a može ih se identificirati pomoću njihove visoke ekspresije proinflamacijskih

citokina IL-17, usmjerenih na T_H17 stanice. Treg i T_H17 stanice nisu jedine ključne imunološke stanice u MS-u ¹⁰.

Imunološke stanice, kao što su mikroglija, dendritične stanice, natural killer (NK) stanice i B limfociti, sve su češće u središtu pažnje istraživanja MS-a. Nadalje, neimunološke, primjerice endotelne stanice, također moguće sudjeluju u mehanizmu nastanka upale središnjeg živčanog sustava (SŽS) ¹¹. Mijelinski bazični protein (MBP) važan je antigen za T limfocite u MS-u. Aktivirani limfociti koji reagiraju na MBP mogu se naći u krvi, likvoru i u plakovima ¹². Autoantitijela protiv mijelinskih antigena (primjerice mijelinski oligodendrocitni glikoprotein - MOG) vjerojatno djeluju sinergijski sa autoimunim T limfocitima u nastanku lezija. Prisutnost anti-MOG protutijela u serumu bolesnika s klinički izoliranim sindromom govori u prilog budućem razvoju MS-a ¹³. Kompleksi oštećene membrane nastali autoimunološkim odgovorom posredovanim komplementom mogu se naći u likvoru. Povišeni lokalno sintetizirani imunoglobulini i oligoklonska protutijela karakterističan su nalaz za MS. No, oligoklonska protutijela mogu se naći i u drugim kroničnim upalnim procesima, tako da njihov nalaz nije specifičan za MS ¹⁴.

Pozitivan klinički odgovor bolesnika na primjenu imunomodulacijskih lijekova (interferon beta-1A i beta-1b, glatiramer acetat) upućuje na njihov modifikacijski utjecaj na progresiju bolesti, koja se, barem djelomice, temelji na njihovoj sposobnosti neutraliziranja proinflammacijskog djelovanja imunoloških stanica. Drugi oblici liječenja MS-a uključuju mitoxantrone (reagira s DNA i utječe na broj limfocita) i natalizumab (monoklonsko protutijelo protiv adhezijske molekule VLA-4 koje sprječava migraciju imunoloških stanica u SŽS). Točan mehanizam djelovanja i učinkovitosti svih ovih tvari nije u potpunosti poznat ¹⁵.

No, u različitim bolesnika moguće je u podlozi bolesti i različit patofiziološki proces: moguće se događa ili infiltracija upalnim stanicama udružena s depozitima protutijela i aktivacijom komplementa ili je, pak, upalni proces upravljen izravno prema mijelinu i samim oligodendrocitima.

Očuvanost aksona karakteristični je nalaz za početne stadije MS-a, ali je moguć i djelomični ili potpni prekid aksona, koji uzrokuje ireverzibilna neurološka oštećenja. Provodljivost živčanih impulsa u mijeliniziranim aksonima odvija se skokovito od jednog do drugog Ranvierovog čvora. Ovakav je način provođenja znatno brži (oko 70 m/s) od kontinuiranog širenja u nemijeliniziranim aksonima (oko 1 m/s). Privremeni blok u provođenju najčešće slijedi proces demijelinizacije, a nastaje kada se natrijski kanali koji su smješteni oko Ranvierovih čvorića nisu stigli preraspodijeliti kroz cijelu membranu demijeliniziranog aksona. Tijekom vremena preraspodjela natrijskih kanala omogućuje kontinuirano provođenje

impulsa kroz demijelinizirani akson, pa se kroz demijelinizirani segment impulsi provode sporim, kontinuiranim načinom. No, prije preraspodjele natrijskih kanala demijelinizirani segmenti predugi su za skokovito provođenje te stoga dolazi do bloka provođenja živčanih impulsa¹⁶. Često blokovi u provođenju živčanih impulsa nastaju za vrijeme povišene tjelesne temperature tijela i tijekom fizičkih napora, odnosno u stanjima ubrzanog metabolizma, što može objasniti pogoršanje bolesti pri povišenoj tjelesnoj temperaturi, što je tipično za MS¹⁷. Nadalje, postoji hipoteza o dvjema fazama MS-a: prva, upalna i druga, neurodegenerativna faza. U takvom modelu upala dovodi do akutnih napada, a neurodegeneracija do progresije bolesti. U pozadini progresije MS-a vjerojatno leži postupni gubitak aksona kao posljedica trofičkih promjena na mijelinu. U tom slučaju, napad u ranoj fazi MS-a dobio bi do progresivnih simptoma nekoliko godina poslije¹⁸.

1.1.1.1. Uloga moždanog krvožilja u patogenezi multiple skleroze

Tijesna povezanost lezija karakterističnih za MS i moždanog krvožilja priznata je već duže vrijeme, premda se upalne promjene, demijelinizacija, aksonska degeneracija i gubitak oligodendrocita smatraju karakterističnim patološkim značajkama MS-a^{19,20}. Uloga moždanog krvožilja u patogenezi MS-a danas poprima sve veći interes.

Lezije u MS-u nastaju uzduž krvnih žila, a promjena strukture i funkcije krvno-moždane barijere i pridružene promjene u bazalnim membranama njihova su temeljna patološka značajka. Rezultati istraživanja gustoće krvnih žila i proliferacije endotelne stanice u uzorcima lezija u MS-u enzimskim imunocitokemijskim metodama Holleya i suradnika pokazali su kako je u svim uzorcima lezija u MS-u u usporedbi s kontrolnom skupinom gustoća krvnih žila veća, poglavito u subakutnim lezijama. Nadalje, pomoću specifičnog markera proliferacije endotelne stanice (protutijelo protiv endoglinina – CD105) utvrđeno je kako je u svim uzorcima tkiva s MS-om (normalna bijela tvar, akutne, subakutne i kronične lezije) jasno izraženija proliferacija endotelne stanice krvnih žila, poglavito u normalnoj bijeloj tvari. Ovi rezultati upućuju na moguću ulogu angiogeneze u progresiji nastanka lezija, nemogućnosti obnavljanja živčanog i nastanku ožiljnog tkiva²¹. Histopatološki, lezije u MS-u sadrže pokazatelje oštećenja i promjena na krvnim žilama mozga, kao što su zadebljanja ili hijalinizacija zida vena, što upućuje na trombozu malih vena i kapilara kao mogući ishemijski temelj nastanka bolesti²². Istraživanja koja su se bavila proučavanjem histoloških uzoraka moždanog tkiva bolesnika upućuju kako bi aktivacija endotelne stanice subkortikalnih krvnih

žila mogla biti početni događaj u nastanku MS-a te bi u tom slučaju ishemija bila temeljem nastanku demijelinizacije^{23,24}.

Nadalje, povezanost agregacije imunoloških stanica s moždanim krvožiljem smatra se važnom značajkom MS-a, a sposobnost upalne reakcije u stvaranju promjena na mikrocirkulaciji odavno je poznata. Do nedavno su se mjerenja promjena moždane perfuzije smatrala uistinu tehničkim izazovom, a istraživanja moždane perfuzije u bolesnika s MS-om pružala proturječne rezultate, premda je poremećaj moždanog protoka krvi istraživanjima utvrđen. Razvoj funkcijskih metoda slikovnog prikaza omogućio je prikaz moždane hemodinamike i u bolesnika s MS-om, a rezultati nedavnih istraživanja upućuju na povezanost upale i promjena moždane perfuzije kao nerazdvojnih procesa u patogenezi MS-a i procesu nastanka demijelinizacijskih plakova²⁵. Brojna su istraživanja perfuzijskim MRI-om pokazala hipoperfuziju u području lezija, normalne bijele tvari mozga i sivoj tvari u bolesnika s MS-om. Law i suradnici su utvrdili značajno snižen moždani protok krvi, kao i produljeno srednje prolazno vrijeme u svim područjima normalne bijele tvari u bolesnika s RRMS-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima, što upućuje na poremećaj mikrovaskulature u bolesnika s MS-om²⁶. Čini se kako snižena moždana perfuzija normalne bijele tvari ne nastaje kao posljedica gubitka aksona, već je možebitno uzorkovana raširenom poremećenom funkcijom astrocita, moguće povezano s nedostatkom beta 2 – adrenergričkih receptora astrocita i smanjenim stvaranjem cAMP-a (ciklički adenzin monofosfat), što dovodi do smanjenog unosa iona kalija u Renvierove čvoriće i smanjenog otpuštanja iona kalija u perivaskularni prostor. Patološka i istraživanja slikovnim prikazima upućuju kako su ishemijske promjene moguće uključene u nastanak podtipa žarišnih demijelinizacijskih lezija (tip III lezija). Rezultati također upućuju na povezanost između snižene perfuzije bijele tvari i kognitivnih smetnji u bolesnika s MS-om²⁷. Rezultati istraživanja Inglesea i suradnika u bolesnika s RRMS-om i PPMS-om također upućuju na povezanost neuropsiholoških poremećaja i poremećene tkivne perfuzije duboke sive tvari i normalne bijele tvari mozga²⁸. Inglese i suradnici su drugim istraživanjem nadalje utvrdili sniženu tkivnu perfuziju u području duboke sive tvari kako u bolesnika s RRMS-om tako i s PPMS-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima, kao i statističku povezanost moždanog protoka sa izraženošću umora, s napomenom kako je u bolesnika s PPMS-om moždana perfuzija, mjerena moždanim protokom i volumenom krvi mozga, bila statistički značajno niža nego u bolesnika s RRMS-om²⁹. Rezultati Adhya i suradnika su uz značajno niži moždani protok i niži volumen protoka krvi u bolesnika s RRMS-om i PPMS-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima, kao i u bolesnika s PPMS-om u usporedbi s bolesnicima s RRMS-om, pokazali i povezanost

hemodinamskih poremećaja normalne bijele tvari u bolesnika s MS-om i kliničke onesposobljenosti, mjereno EDSS-om (*Expanded Disability Status Scale*), što bi moglo biti od velike kliničke važnosti³⁰. Premda je, kako je izloženo, moždana hipoperfuzija prikazana u području demijelinizacijskih lezija, normalne bijele tvari mozga i normalne duboke sive tvari u bolesnika s klinički manifestnom multiplom sklerozom, još uvijek je nepoznato koliko se rano u nastanku bolesti hipoperfuzija javlja. Varga i suradnici su pokazali sniženu moždanu perfuziju normalne bijele tvari kako u bolesnika s RRMS-om, tako i u bolesnika s klinički izoliranim sindromom (*clinically isolated syndrome – CIS*), kao i u području normalne duboke sive tvari bolesnika s RRMS-om, što upućuje na kontinuitet sniženja tkivne perfuzije koji, pretpostavlja se, započinje u bijeloj tvari i širi se na sivu tvar mozga, sukladno progresiji bolesti³¹.

Na poslijetku, za zaključiti je i još jednom navesti kako je MS složena i heterogena bolest te kako je razumijevanje početnih mehanizama nastanka ove bolesti, razvoja i tijeka bolesti, kao i njezine velike kliničke raznolikosti za sada još uvijek vrlo ograničeno.

1.1.2. Etiologija multiple skleroze

Točan uzrok MS-a u smislu moguće izolirane, zasebne tvari ili uzročnog događaja nije poznat te se smatra kako MS nastaje međudjelovanjem više različitih čimbenika, koji zajedno predstavljaju okidač odnosno pokretač nastanka bolesti. Podaci o različitoj prevalenciji MS-a u različitim etničkim skupinama koje žive na istom mjestu, o mogućem povećanom riziku za nastanak bolesti u rodbine bolesnika s MS-om u prvoj, drugoj i trećoj generaciji, kao i veći rizik pojavnosti bolesti u tijeku života u braće i sestara bolesnika, govore u prilog utjecaja genetskih čimbenika u nastanku MS-a. Mogući uzročni čimbenici su dijelom čimbenici okoline, a dijelom nasljedni, a nasljedni je učinak, prema dosadašnjim spoznajama, tek umjeren.

Prema postojećoj hipotezi, događaji ili tvari iz okoline kao mogući čimbenici u etiologiji multiple skleroze (primjerice virus, bakterija, kemijska tvar, nedostatna izloženost sunčevim zrakama) djeluju u suglasju sa specifičnom genetskom predispozicijom, što rezultira imunološkom disfunkcijom. Primjerice, uslijed genskog polimorfizma i inače prisutnog u općoj populaciji, dolazi do različitog stupnja genske ekspresije i posljedično sinteze različitih bjelančevina kao proizvoda genskog šifriranja. Stoga je hipotetski moguće da u osobe s genskim polimorfizmom unutar pokretačkog dijela gena (primjerice pojačana ekspresija proinflamacijskog gena), koji je uključen u imunološku reakciju, nastane pretjerani

imunološki odgovor na ponuđeni antigen, što uzrokuje nekontroliranu proliferaciju imunoloških stanica i posljedičnu autoimunu reakciju³².

Rezultati populacijskih istraživanja su pokazali kako područje glavnog histokompatibilnog kompleksa (*major histocompatibility complex* – MHC) 6p21 gena, posebice HLA-DRB1*1501 aleli, nosi povećanu sklonost za MS³³. Važno je naglasiti kako je MS složena genetska bolest, odnosno nasljeđivanje MS-a najvjerojatnije je poligeno s relativno malim učinkom svakog pojedinog gena na ukupni rizik nastanka te spada u skupinu bolesti koje nastaju kao rezultat vrlo umjerenog genetskog naslijeđa i vrlo složene interakcije genetskog naslijeđa i okoliša. Stoga, osoba koja nosi DRB1*1501 alel ili alele ne mora oboljeti od MS-a. Za povećanu sklonost nastanka MS-a potrebna je interakcija mnogobrojnih gena ili genskih varijanti, utjecaj okoliša kao okidača ili pokretača autoimunog procesa, a i proces neurodegeneracije sigurno u cijelokupnom procesu ima svoju ulogu.

Osim gena koji nose povećanu sklonost za MS, u tijeku su i istraživanja gena koji donose relativnu zaštitu od nastanka MS-a, a također se nalaze u sklopu MHC područja te je nedavno HLA-C*05 alel predložen kao mogući zaštitni gen³⁴. Među jednojajčanim blizancima vjerojatnost razvoja MS-a u jednog blizanca ukoliko je drugi obolio od MS-a je 20-35 %, što upućuje na vrlo umjeren utjecaj genetskih čimbenika na nastanak MS-a. Uz utjecaj okoliša značajnu ulogu imaju i drugi predisponirajući čimbenici koji se ne nasljeđuju po mendelskim principima, kao što su epigenetske promjene u jednog od blizanca³⁵.

Određeni antigeni tkivne kompatibilnosti (HLA-DR2, -DR3, -B7 i -A3) češći su u bolesnika s MS-om³⁶. HLA-DRB1 je do sada dokazano jedini kromosomski lokus koji je povezan s povećanom sklonošću za nastanak MS-a³⁷. Neki pak geni unutar MHC područja imaju zaštitni učinak. Smatra se kako ostale genske varijante poznate pod nazivom polimorfizam jednog nukleotida (*single nucleotide polymorphism* – SNP), kao što su nedavno pronađeni geni za receptore IL-7 i IL-2, u nastanku povećane sklonosti za MS imaju manje važnu ulogu³⁸. U tijeku su istraživanja SNP-a koji moguće imaju ulogu u nastanku težih oblika MS-a ili pak u nastanku točno određenog oblika MS-a, što će pretpostavlja se u budućnosti biti vrlo važno za liječenje bolesti u ranim stadijima.

Istraživana je također i moguća uloga drugih molekula uključenih u aktivaciju T i B limfocita u nastanku MS-a. Primjerice, utvrđeno je kako je koncentracija kostimulacijske molekule B7-1, koja u aktivaciji T limfocita ima ulogu drugog signala za proces predstavljanja antigena, povećana u ranim lezijama u MS-u, što upućuje na njezinu moguću ulogu okidača upale unutar SŽS-a⁸. U moždanom tkivu bolesnika s MS-om povećana je također i koncentracija proinflamacijskog IFN- γ i prodemijelinizacijskog TNF- α . Nadalje, međudjelovanje molekula

na površini B i T limfocita, kao što su CD40 i CD40 ligand, mogu dovesti do povećane razine IL-12 u krvotoku bolesnika s MS-om, koji je proinflamacijski citokin ³⁹.

Hipoteza o molekularnoj mimikriji odnosi se na sposobnost aktivacije perifernih T limfocita protiv stranih antigena, koji zbog sličnosti epitopa, recipročno reagiraju protiv proteina u mozgu ⁴⁰. Prema drugoj pak hipotezi u etiologiji MS-a ulogu ima i virusna infekcija imunološkog sustava, zbog koje dolazi do aktivacije autoimunih mijelin – reaktivnih T limfocita, koji u normalnim uvjetima bivaju u stanju mirovanja. Prema toj hipotezi virus koji inficira stanice imunološkog sustava i SŽS-a moguće se periodijski reaktivira i posljedično dovodi do akutne egzacerbacije MS-a ⁴¹. Utvrđeno je kako se Epstein-Barrov virus (EBV) periodijski reaktivira, ali je njegova uzročna uloga u MS-u vrlo teško dokaziva. Dokazi koji govore u prilog toj hipotezi uključuju rezultate dugotrajnih istraživanja koji pokazuju veću pojavnost MS-a u osoba s ranom infekcijom EBV i posljedičnim prisustvom serumskih protutijela protiv specifičnih EBV antigena, kao i visoku ekspresiju EBV antigena unutar plakova MS-a ⁴². Dokazi koji govore protiv te hipoteze navode kako je MS vrlo heterogena bolest te kako EBV može služiti kao okidač u određenog broja osoba s MS-om, ali ne i u svih oboljelih, što tu povezanost u općoj populaciji čini vrlo teško mogućom. Navodi se i činjenica kako manifestacija bolesti može prethoditi virusnoj reaktivaciji, u smislu da je reaktivacija virusa zapravo epifenomen poremećenog imunološkog sustava, a ne stvaran okidač bolesti ⁴³.

1.1.3. Klinička slika multiple skleroze

Klinička značajka egzacerbacija MS-a je pojava novih simptoma zahvaćenosti SŽS-a, tipično odvojenih u vremenu (mjeseci ili godine) i prostoru, odnosno anatomskoj lokalizaciji (primjerice slabost jednog ili više udova, optički neuritis, osjetni simptomi). Važno je također prepoznati kako se progresija fizičke i kognitivne onesposobljenosti u bolesnika s MS-om odvija i bez klinički vidljive egzacerbacije simptoma.

Bolesnici u kojih nakon akutne egzacerbacije dolazi do oporavka boluju od RRMS-a. U većine bolesnika s RRMS-om (75-85 %), RRMS uobičajenim prirodnim kliničkim tijekom bolesti prelazi u sekundarno progresivni oblik MS-a (SPMS). U bolesnika s primarno progresivnom MS (PPMS), od samog početka bolesti, klinički simptomi i posljedična onesposobljenost akumuliraju se bez razdoblja remisije. Bolesnici s PPMS tipično imaju loš terapijski odgovor na danas raspoložive oblike liječenja, u njih onesposobljenost nastaje puno ranije nego u drugih bolesnika i češće kao rezultat teže zahvaćenosti leđne moždine imaju

slabost nogu i inkontinenciju. Bolesnici s RRMS-om kod kojih se neurološki ispadi akumuliraju između i tijekom napada bolesti imaju relapsno-progresivni oblik MS-a (RPMS)
44

Premda većina bolesnika ima vrlo širok raspon simptoma kao znak postojanja lezija u različitim dijelovima mozga i leđne moždine, neki bolesnici imaju poglavito vidne, kognitivne ili cerebelarne simptome. Prema današnjim spoznajama, bolesnici s MS-om dostižu takozvani klinički prag, kao odraz disfunkcije imunološkog sustava i zahvaćenosti aksona, nakon čega dolazi do kontinuiranog pogoršanja i kliničke manifestacije do tada klinički nevidljivih neuroloških ispada, kao odraza lezija utvrđenih MRI-om (primjerice T1 hipodenziteti, atrofija mozga). T1 „rupe“ koje predstavljaju T1 permanentne hipodenzitete, kao i znakovi atrofije mozga ili leđne moždine upućuju, pored upalne, i na neurodegenerativnu komponentu MS-a. I anamnestički podaci dobiveni od bolesnika, u smislu poteškoća kratkotrajnog pamćenja, poteškoća u izvršavanju zadataka u nizu te vidno-prostornih poteškoća, također odražavaju neurodegenerativnu komponentu bolesti. Važno je znati kako svaki pojedini bolesnik s MS-om ima različitu kliničku sliku, koja se u pojedinih bolesnika očituje teškim kognitivnim propadanjem, a bez neuroradiološkog nalaza MRI-om u vidu raširenih demijelinizacijskih lezija ili atrofije, a u drugih pak bolesnika poremećaj kognitivnih funkcija nije dio kliničke slike, dok se MRI-om verificiraju brojne lezije na mozgu. Do danas je nepoznata točna povezanost između kliničkog ishoda MS-a i nalaza na MRI-u te je u tijeku izrada MRI indeksa koji bi omogućio bolje praćenje tijeka bolesti⁴⁵.

Pojam benigna multipla skleroza se najčešće odnosi na bolesnike koji imaju blagi oblik bolesti tijekom dužeg niza godina (otprilike 10 % bolesnika). Postavljanje dijagnoze benigne MS na samom početku bolesti nije preporučljivo, obzirom kako je moguće i dramatično pogoršanje kako MRI nalaza, tako i kliničke aktivnosti bolesti, što na bolesnike djeluje vrlo obeshrabrujuće⁴⁶.

Bolesnici s MS-om su opterećeni i različito izraženim umorom, koji se najčešće opisuje ili kao fizička iscrpljenost ili mentalna ili kognitivna usporenost. Umor se kao simptom mora razgraničiti od depresije, s kojom može i koegzistirati, neispavanosti i jake iscrpljenosti uslijed onesposobljenosti. Bolesnici se mogu osjećati izuzetno iscrpljenima nakon tuširanja vrućom vodom ili nakon naporne aktivnosti u vrućem okruženju. Izlaganje vrućini može izazvati i poremećaj funkcije optičkog živca, Uhthoff-ov fenomen, čiji mehanizam nastanka nije razjašnjen⁴⁷.

MS se može javiti u različitim oblicima. U pojedinih bolesnika u kliničkoj slici prevladavaju kognitivne promjene, u drugih pak ataksija, hemipareza ili parapareza, depresija

ili vidni poremećaji. U kasnijem tijeku bolesti, rjeđe na samom početku, mogu se razviti i bipolarni poremećaj i demencija. Do egzarcercbacije simptoma može doći uslijed interkurentne bolesti, poglavito virusne ili bakterijske infekcije dišnog ili mokraćnog puta. Trauma nema utjecaj na nastanak egzarcercbacija. Mogući utjecaj emocionalnog stresa na nastanak egzarcercbacije je sporan, a vjerojatno i minimalan ⁴⁴. Optički se neuritis klinički javlja kao orbitalna bol, u mirovanju ili tijekom pokretanja oka, i kao gubitak vida, koji se može javiti kao «mrljasti gubitak vida», pri čemu se pregledom može ustanoviti cekocentralni skotom i aferentno oštećenje zjenice. Bolesnici i pri normalnoj oštrini vida mogu imati poremećaj percepcije boje, poglavito crvene, koju doživljavaju u različitim nijansama narančaste ili sive ⁴⁸. Jedna od kliničkih manifestacija MS-a može biti i pareza ličnog živca ili trigeminalna neuralgija. Štoviše, bilateralna periferna pareza ličnog živca ili bilateralna trigeminalna neuralgija, kao primarna manifestacija bolesti, snažno upućuju na dijagnozu MS-a. Primarni simptom može biti i facijalna miokimija, kao i nistagmus koji mijenja smjer i internuklearna oftalmoplegija ⁴⁹. Sindrome bolnih udova je također važno prepoznati, obzirom da, ukoliko se javljaju u napadima, dobro odgovaraju na specifično liječenje. U bolesnika s MS-om česta je i utrnulost ili trnci u jednom ili više udova, različito izražena slabost udova ili poremećaji osjeta povezani s razinom oštećenja leđne moždine. Nekim je bolesnicima slabost ili utrnulost teško opisati, jer su ti simptomi prekriveni onesposobljavajućim umorom ⁵⁰. Nisu rijetke niti epizode središnjeg vertiga. Nistagmus koji se javlja uz središnji vertigo ima nagli početak, ne iscrpljuje se i mijenja smjer s promjenom smjera pogleda. Središnji vertigo se obično javlja zajedno s drugim simptomima zahvaćenosti moždanog debla ili putova malog mozga, uključivo i dvoslike i dizatriju ⁵¹. Često previđene su i pseudobulbarne manifestacije MS-a u smislu poteškoća s kontroliranjem osjećaja (nekontrolirano smijanje ili plakanje), a obitelji i suradnici su skloni krivo ih protumačiti. Kognitivni simptomi i poremećaji ponašanja uključuju i društvenu dezinhibiciju, demenciju ili depresiju. Povećana sklonost pokušaju i počinjenju samoubojstva u bolesnika s MS-om nije povezana isključivo s reaktivnom depresijom, obzirom kako je ta sklonost utvrđeno viša od one u bolesnika s drugim teško onesposobljavajućim neurološkim bolestima, kao što je primjerice kronična inflamacijska demijelinizirajuća polineuropatija ⁵². Urinarna retencija i inkontinencija su česte. Moguće su također i poteškoće sa stolicom, ali je u tom slučaju inkontinencija puno rjeđa. Seksualna disfunkcija se javlja u velike većine bolesnika s MS-om i uključuje nedostatak seksualne želje, erekcijsku disfunkciju, poremećaj seksualne želje, preuranjenu ejakulaciju, poremećaj osjeta spolnih organa, kao i nemogućnost fizičke interakcije s partnerom uslijed bolnog mišićnog spazma aduktora ⁵³.

Proširena ocjenska ljestvica statusa onesposobljenosti, EDSS (*Expanded Disability Status Scale* – Kurtzke) se koristi kao mjerilo progresije bolesti i težine neuroloških ispada u MS-u ⁵⁴ (Tablica 1). Premda sama ljestvica ne odgovara linearnoj progresiji bolesti u većeg broja bolesnika, njezina je uporaba vrlo raširena, a zbog jednostavnosti se koristi kao standardizirana mjera u kliničkim istraživanjima.

Tablica 1. Proširena ocjenska ljestvica statusa onesposobljenosti, EDSS (*Expanded Disability Status Scale* – Kurtzke)⁵⁴

Proširena ocjenska ljestvica statusa onesposobljenosti, EDSS (<i>Expanded Disability Status Scale</i> – Kurtzke)	
0	Uredan neurološki pregled
1,0	Bez onesposobljenosti, minimalni znaci u jednom FS (primjerice 1 FS ocjena 1, isključivši veliki mozak)
1,5	Bez onesposobljenosti, minimalni znaci u više od jednog FS (više od jednog FS sa ocjenom 1, isključivši veliki mozak)
2,0	Minimalna onesposobljenost u jednom FS (jedan FS ocjena 2, ostali 0 do 1)
2,5	Minimalna onesposobljenost u dva FS (dva FS-a ocjena 2, ostali 0 do 1)
3,0	Umjerenjena onesposobljenost u jednom FS (jedan FS ocjena 3, ostali 0 do 1), ili blaga onesposobljenost u tri ili 4 FS (tri ili četiri FS ocjena 2, ostali 0 do 1)
3,5	Potpuno pokretan, ali umjerenjena onesposobljenost u jednom FS (jedan FS ocjena 3 ili dva FS ocjena 2) ili dva FS ocjena 3, ostali 0 ili 1, ili pet FS ocjena 2, ostali ocjena 0 do 1
4,0	Potpuno pokretan bez pomoći neovisan na nogama otprilike 12 h na dan unatoč relativno ozbiljnoj onesposobljenosti; sposoban hodati 500 metara bez pomoći ili odmora
4,5	Potpuno pokretan bez pomoći; aktivan veći dio dana; može hodati cijeli dan; ima određena ograničenja u punoj dnevnoj aktivnosti ili mu je potrebna minimalna pomoć; relativno ozbiljna invalidnost; sposobn hodati bez pomoći ili odmora 300 metara
5,0	Pokretan bez pomoći li odmora; onesposobljenost dovoljno ozbiljna da umanju punu svakidašnju aktivnost (cjelodnevni rad bez posebne pripreme)
5,5	Pokretan bez pomoći ili odmora 100 m; onesposobljenost dovoljno ozbiljna da ograniči punu svakodnevnu aktivnost
6,0	Povremena ili stalna jednostrana pomoć (štap, štaka ili oslonac) potrebna da bi hodao-la 100 m sa odmorom ili bez njega
6,5	Stalna obostrana pomoć (štap, štaka, oslonac) potrebna da bi hodao-la 20 m bez odmora
7,0	Nesposoban hodati dalje od 5 m čak i uz pomoć; u osnovi vezan za kolica; vozi se sam u standardnim kolicima i prebacuje se sam; u kolicima oko 12 h na dan
7,5	Nesposoban učiniti više od nekoliko koraka; vezan uz kolica; treba pomoć u prebacivanju iz kolica; vozi se sam, ali ne može biti u kolicim cijeli dan; potrebna su mu motorizirana kolica
8,0	U osnovi ograničen na krevet ili stolicu ili motorizirana kolica, ali može biti izvan kreveta veći dio dana; sačuvan veći dio funkcija za brigu o sebi; uglavnom se koristi rukama
8,5	U osnovi ograničen na postelju veći dio dana; djelomično se koristi rukama; sačuvan dio funkcija za brigu o sebi
9,0	Bespomoćan bolesnik; može komunicirati i jesti/gutati
9,5	Bespomoćan bolesnik prikovan uz krevet; ne može komunicirati ni jesti /gutati
10	Smrt zbog komplikacija MS-a

1.1.3.1. Retrobulbarni neuritis

Retrobulbarni neuritis (RBN), koji nastaje uslijed demijelinizacijske upale optičkog živca, u najvećeg je broja bolesnika povezan s MS-om, a uzrok je, pretpostavlja se, autoimuna reakcija. Javlja se i u bolesnika sa optičkim neuromijelitisom, a može se javiti i kao izolirana bolest⁵⁵. Kada je povezan s MS-om, RBN je najčešće i prva manifestacija bolesti⁵⁶. Dugotrajnim istraživanjima i praćenjima bolesnika s MS-om utvrđeno je kako se u 75 % bolesnika koje imaju RBN kao inicijalni simptom naposljetku razvije MS. RBN može također nastati i u sklopu infektivnog procesa koji zahvaća orbitu i paranazalne sinuse, kao i u tijeku sustavne virusne bolesti⁵⁷.

Patohistološka su istraživanja u bolesnika s RBN-om u sklopu MS-a pokazala kako su demijelinizacijske lezije optičkog živca slične demijelinizacijskim plakovima u mozgu bolesnika s MS-om, praćena upalnim odgovorom i perivaskularnom infiltracijom T i B limfocitima⁵⁸.

U bolesnika s RBN-om tijekom akutnog napada dolazi do naglog poremećaja vida zahvaćenog oka⁵⁹. U nekih se bolesnika javlja i diskromatopsija, odnosno poremećaj opažanja boja na zahvaćenom oku⁶⁰. U većine je, pak, bolesnika poremećaj vida udružen s retrobulbarnom ili okularnom boli, koja se pojačava pomicanjem očne jabučice, a sama bol može i prethoditi gubitku vida. Poremećaj ili gubitak vida može se pogoršati pri izlaganju toplini ili tijekom vježbe (Uthoffov fenomen), a može se, vjerojatno uslijed asimetrije u provođenju impulsa vidnih živaca, javiti i Pulfrichov fenomen, odnosno osjećaj kako predmeti koji se pokreću po ravnoj crti imaju zakrivljenu putanju.

Bolesnici s prvim napadom akutnog RBN-a tipično su inače zdravi, mlađi, odrasli ljudi. U pojedinih se bolesnika dobije anamnestički podatak o preboljeloj virusnoj infekciji. Bolesnici s MS-om mogu imati i ponavljane napade RBN-a, stoga se anamnestički može dobiti podatak i o prethodnom poremećaju vida na istom ili drugom oku. Podatak o prethodnim neurološkim poteškoćama u smislu prolaznih epizoda utrnulosti udova ili lica upućuje na MS. Pojedini bolesnici imaju također i pozitivnu obiteljsku anamnezu na MS⁵⁸.

U slučaju tipičnog prvog napada RBN-a, ostali je neurološki status bolesnika uredan. Neurološkim pregledom se utvrdi kako je na zahvaćenom oku reakcija zjenice na podraživanje svjetlom snižena. Mjerenjem vidne oštine utvrdi se različit stupanj poremećaja vida, od blago snižene vidne oštine do potpunog gubitka vida. Vidna oština može biti i potpuno uredna, sa samo vrlo blagim poremećajem vidnog polja. Gotovo svi bolesnici sa sniženom vidnom oštinom imaju i poremećenu kontrastnu osjetljivost. Prema klasičnim

postavkama, bolesnici s RBN-om najčešće imaju centralni skotom, premda rezultati ONTT-a (*Optic Neuritis Treatment Trial* – istraživanje liječenja optičkog neuritisa) pokazuju češće ispade gornjih dijelova vidnog polja, ispade u obliku luka i nazalnih dijelova vidnog polja, od samih centralnih i cekocentralnih skotoma ⁶¹. Pretragom vidnog polja tipično se pokaže centralni skotom, premda se u nekih bolesnika nađe i periferno širenje centralnog skotoma u svim smjerovima, pa čak i gubitak cijelog vidnog polja. U akutnoj fazi RBN-a, nalaz fundusa oka je uredan, jer je u dvije trećine bolesnika s RBN-om zahvaćen retrobulbarni dio optičkog živca. Međutim, s vremenom optički živac može postati bljeđi. U jedne trećine bolesnika s RBN-om optički disk uslijed papilitisa može biti edematozan, najčešće difuzno ⁶². U tipičnim slučajevima RBN-a bez kliničkih znakova i simptoma sustavne bolesti, nalazi krvnih pretraga, uključivo sedimentaciju eritrocita, funkcijske testove štitne žlijezde, test na antinuklearna antitijela, angiotenzin-konvertirajući enzim i testove mutacije mitohondrijske DNA, najčešće su uredni. Ukoliko se pretragom moždanog likvora utvrdi prisustvo mijelin bazičnog proteina, oligoklonalnih vrpca, kao i povećana sinteza i indeks IgG-a, sve upućuje na dijagnozu MS-a. Čak i u slučaju da tijekom akutne faze RBN-a bolesnik nema druge simptome i znakove MS-a, bolesnici s pozitivnim nalazima demijelinizacije SŽS-a vjerojatno će u predstojećem razdoblju oboljeti od MS-a ⁶³.

U dijagnostici RBN-a, MRI je visoko osjetljiva i specifična metoda u utvrđivanju upalnih promjena optičkog živca i pomaže u isključivanju strukturalnih ozljeda. Nadalje, MRI ima i ulogu u procjeni budućeg razvoja MS-a u bolesnika koji imaju prvi napad RBN-a u akutnoj fazi ⁶⁴⁻⁶⁷. Nalaz MRI-a učinjenog tijekom prvotne prezentacije RBN-a otkriva kako 10 do 20 % bolesnika ima «tihe» demijelinizacijske lezije u drugim područjima mozga ⁶⁸. U tih je bolesnika vjerojatnost da će se razviti MS puno veća nego u bolesnika sa izoliranim RBN-om. Rezultatima ONTT-a utvrđen je desetogodišnji rizik od MS-a od 56 % u bolesnika s barem jednom lezijom prikazanom na T2 sekvenci MRI-a ⁶¹. Najbolji način slikovnog prikaza upale vidnog živca u bolesnika u kojih sa sumnja na RBN je uporaba kontrastnih tehnika gadolinijem. Tijekom akutnog napada vidljivo je nakupljanje gadolinija, a T2 sekvenca obično pokazuje hiperintenzivnu leziju optičkog živca ⁶⁹.

Vidni evocirani potencijali (VEP) su također vrlo važna metoda u procjeni bolesnika sa sumnjom na RBN. Nalaz VEP-a može biti promijenjen čak i u slučajevima kada je slikovni prikaz vidnog živca MRI-om uredan. Nalaz VEP-a često pokazuje smanjen P100 odgovor u akutnoj fazi RBN-a. Tijekom vremena dolazi do normalizacije P100 odgovora, ali najčešće pokazuje značajno produljenu latenciju koja perzistira bez obzira što je u bolesnika nastupio klinički oporavak. Nalaz VEP-a može biti promijenjen i u bolesnika koji nisu imali klinički

manifestan RBN, što upućuje na subkliničku zahvaćenost vidnog živca. Stoga se VEP kao pretraga gotovo uvijek izvodi u bolesnika sa sumnjom na MS ⁷⁰.

Kao što je već navedeno, aferentni je vidni put u bolesnika s MS-om često zahvaćen. Procjena zahvaćenosti aferentnog vidnog puta kliničkim, metodama slikovnog prikaza i elektrofiziološkim metodama ne pruža samo uvid u patofiziologiju MS-a, već pruža i mogućnost istraživanja mogućih metoda liječenja bolesnika s MS-om. Na sreću, danas su nam na raspolaganju brojne metode, poglavito slikovnog prikaza, za procjenu vidnog puta. Metode kao što su optička koherentna tomografija, laserska polarimetrija i konfokalna laserska oftalmoskopija koriste se u utvrđivanju debljine sloja vlakana retinalnog živca, koja je nakon akutnog napada RBN-a obično smanjena. Kvantificiranje atrofije optičkog živca MRI-om pokazuje stupanj aksonskog oštećenja. Omjer transfera magnetizacije (*magnetization transfer ratio* – MTR) optičkog živca govori o navještaju mijelinizacije. *Diffusion tensor imaging* optičkog živca i optičke radijacije pruža informacije o stanju bijele tvari vidnog puta. Funkcijski MRI vidnim podražajima koristi se u procjeni kortikalne reorganizacije tijekom funkcijskog oporavka nakon RBN-a. Ispitivanja koja uključuju logMAR vidnu oštrinu, Sloan-ova kontrastnu oštrina vida, Farnsworth-Munsell-ov 100-hue test vida na boje i Humphrey-ovu perimetriju pružaju detaljne kvantitativne pokazatelje različitih aspekata vidne funkcije ⁷¹.

Nadalje, smatra se kako je RBN kao česta manifestacija MS-a uzrokovan imunološki posredovanom upalom optičkog živca, ali se u patogenezi RBN-a kao mogući čimbenici nastanka bolesti navode i neki vaskularni čimbenici koji moguće utječu na protok kroz krvne žila oka. Brojna su se istraživanja bavila procjenom retrobulbarne hemodinamike u bolesnika s RBN-om i MS-om ultrazvučnim metodama kolorom kodiranog protoka. Karaali i suradnici utvrdili su kako su brzine strujanja krvi (maksimalna sistolička i minimalna dijastolička brzina) oftalmičke arterije povećane u bolesnika sa akutnim RBN-om ⁷². Rezultati istraživanja Akarsua i suradnika ultrazvučnom metodom kolorom kodiranog protoka krvi pokazali su kako bolesnici s RBN-om i MS-om imaju poremećenu retrobulbarnu hemodinamiku, posebice u stražnjoj cilijarnoj i centralnoj retinalnoj arteriji, u usporedbi kako s hemodinamikom kontralateralnog nezahvaćenog oka, tako i sa zdravim ispitanicima ⁷³. Modrzejewska i suradnici su, pak, utvrdili kako su u bolesnika s prethodno preboljelim RBN-om parametri krvnog protoka u ispitivanim arterijama oka (oftalmička arterija, centralna retinalna arterija i kratka stražnja cilijarna arterija) sniženi, kako u oku s prethodno preboljelim RBN-om, tako i u kontralateralnom, zdravom oku ⁷⁴. Rezultati istraživanja Hradileka i suradnika pokazali su kako patofiziološke promjene tijekom akutne faze unilateralnog RBN-a utječu na hemodinamiku orbite, ali kako utvrđene promjene ne traju

dulje vrijeme, već se mjereni parametri u kroničnoj fazi RBN-a vraćaju na normalne vrijednosti ⁷⁵.

Rezultati dosadašnjih istraživanja, kao i slikovne, ultrazvučne i funkcijske metode koje danas imamo na raspolaganju, unaprijedili su poznavanje patofizioloških mehanizama u bolesnika s RBN-om i MS-om, ali su za potpunije razumijevanje daljnja istraživanja neophodna.

1.1.4. Dijagnostičke metode u multiploj sklerozi

Ne postoji definitivni dijagnostički test za MS. U kriterije za dijagnozu MS-a spadaju podaci o najmanje dvjema epizodama napada ili više simptoma koji su posljedica lezija anatomske nepoveznih putova bijele tvari SŽS-a, odnosno za dijagnozu su potrebni podaci o barem dva napada bolesti razasutih u vremenu i prostoru.

Pretragom likvora bolesnika s MS-om utvrdi se najčešće normalna ili umjereno povećana razina proteina, normalna razina glukoze, blago do umjereno povišen broj stanica ($6-40 \times 10^9/L$), predominantno mononukleara, koji je najčešće ipak manji od 5 te povećana intratekalna sinteza imunoglobulina. Nalaz oligoklonalnih vrpca, kojeg se može naći u približno 85 % bolesnika s MS-om, predstavlja točno određen elektroforetski obrazac koji odražava povećano stvaranje imunoglobulina IgG stvorenog od točno određenih plazma stanica. U razlikovanju imunoglobulina sintetiziranog intratekalno i onog koji je kroz oštećenu krvno-moždanu barijeru prešao iz seruma u likvor koriste se specifični izračuni. Likvorski IgG-indeks pokazuje omjer IgG-a prema albuminima u likvoru obzirom na isti omjer u serumu (Delpech-Lichtblau kvocijent). Indeks se izračunava prema formuli $IgG \text{ indeks} = [IgG_{\text{likvor}} / \text{albumin}_{\text{likvor}}] / [IgG_{\text{serum}} / \text{albumin}_{\text{serum}}]$. Premda se senzitivnost mjerenja razlikuje od laboratorija do laboratorija, tipična normalna vrijednost IgG-a u likvoru je $<4,7 \text{ mg/dL}$ (manje od 12 % serumskih proteina), a normalni IgG indeks je $<0,77$. U većine bolesnika s MS-om IgG indeks je povišen. Razina mijelin-bazičnog proteina (MBP) u likvoru, kao glavne komponente mijelina, može u bolesnika s MS-om biti povećana, ali je njegova uporaba kao biljega aktivnosti ili progresije bolesti u kliničkoj praksi ograničena i ne preporučuje se ^{44,76}.

MRI je znatno unaprijedio dijagnosticiranje MS-a, a karakteristični znakovi su prisutni u više od 95 % bolesnika. Povećana vaskularna propustljivost, kao posljedica lezija krvno-moždane barijere, može se detektirati kao prolazak intravenski primijenjenog kontrastnog

gadolinija u moždani parenhim. Takav prolazak nastaje rano u tijeku bolesti i služi kao pouzdan biljeg aktivnosti demijelinizacijske lezije. Rezidualni plakovi MS-a ostaju vidljivi kao lokalizirana područja hiperintezivnih signala u bijeloj tvari na T1 sekvencama. Najčešće se na MRI prikazu vidi kombinacija kontrastno pojačanih i nepojačanih lezija, što odražava kronicitet demijelinizacijskog procesa. Demijelinizacijske su lezije smještene multilokalno unutar mozga, moždanog debla i kralježnične moždine. Tipične se demijelinizacijske lezije u MS-u javljaju kao T2 hiperinteziteti u periventrikularnom području, ovalnog su izgleda, najduljom osi okrenute okomito prema površini moždane komore i tipično zahvaćaju samo bijelu moždanu tvar. Ovakav tipičan izgled utvrđen i na patološkim uzorcima naziva se i «Dawsonovi prsti», u čast neuropatologa Jamesa Dawsona sa Sveučilišta u Edinburghu, koji je 1916. godine utvrdio perivaskularnu raspodjelu upalnih stanica i posljedičan izgled «poput prstiju» zahvaćenih vena i venula u tkivu mozga bolesnika s MS-om. Lokalizacija lezija u prednjem dijelu kalozalnog korpusa pomaže u dijagnostici jer je taj dio mozga malokad pogođen cerebrovaskularnim bolestima. Najčešći infratentorijski smještaj lezija je na površini ponsa, u cerebelarnim pedunkulima i bijeloj tvari uz četvrtu moždanu komoru. Ukupni volumen lezija izmjeren na sekvenci T2 predstavlja takozvano «breme bolesti» koje je povezano s progresijom bolesti, ali ne mora biti povezano i s kliničkom slikom^{44,76}.

Objavljeni su i revidirani kriteriji za MRI dijagnozu MS-a, koji zahtijevaju diseminaciju u prostoru i diseminaciju u vremenu⁷⁷.

Za diseminaciju u prostoru potrebno je zadovoljiti barem tri od navedenih kriterija:

1. barem jedna T1 na gadolinij pozitivna lezija ili 9 T2 hiperintezivnih lezija ako nema na gadolinij pozitivne lezije,
2. barem jedna infratentorijska lezija,
3. barem jedna jukstakortikalna lezija,
4. barem tri periventrikularne lezije.

Za diseminaciju u vremenu potrebno je :

1. otkriti novu na gadolinij pozitivnu leziju na drugom mjestu tri mjeseca nakon početnog kliničkog simptoma,

2. novu T2 leziju 30 dana nakon početnog kliničkog simptoma.

Budući je za definitivnu dijagnozu multiple skleroze potrebno dva ili više napada diseminiranih u prostoru i vremenu, sve opsežnijom primjenom MRI-a izdvajaju se bolesnici koji imaju samo jednu epizodu, s pozitivnim nalazom demijelinizacijske lezije na MRI-u, što se naziva klinički izolirani sindrom (*clinically isolated syndroma* – CIS) ⁷⁸.

1.1.4.1. Vidni evocirani potencijali

Vidnim evociranim potencijalima (VEP) ispituje se funkcija vidnog puta, od mrežnice do okcipitalne moždane kore, mjerenjem živčanog prijenosa od vidnog živca, preko vidne hijazme, vidne radijacije do vidne kore. Važno je pritom znati kako se aksoni iz nazalnih polovica mrežnice križaju u vidnoj hijazmi, a temporalni ostaju neukriženi, te se stoga retrohijazmatske lezije ispitivanjem VEP-om mogu ostati neutvrđene. VEP je koristan za ispitivanje funkcije vidnog živca, a u ispitivanju posthijazmatskih poremećaja njegova korisnost ima svoja ograničenja te je u tom dijelu vidnog puta učinkovitiji MRI. VEP je koristan u utvrđivanju poremećaja prijenosa u prednjem dijelu vidnog puta, ali nije specifičan obzirom na etiologiju poremećaja. Brojne bolesti i poremećaji mogu uzrokovati kašnjenje P100 vala, primjerice pritisak vidnog živca tumorom, ishemijski poremećaji i demijelinizacijska bolest, ali se stvarna etiologija poremećaja utvrdi tek uz detaljnu anamnezu, kliničku sliku i često tek nakon MRI-a. Uobičajeni oblik vala je inicijalni negativni šiljak (N1 ili N75), kojeg slijedi visoki pozitivan šiljak (P1 ili P100), kojeg pak slijedi ponovni negativan šiljak (N1 ili N145). Maksimalna vrijednost P100 u osoba mlađih od 60 godina je 115 milisekunda (ms), a nakon te životne dobi maksimalna vrijednost P100 penje se na 120 ms u žena i 125 ms u muškaraca. Premda su u medicinskoj literaturi objavljene norme i kriteriji, svaki bi pojedini laboratorij morao imati svoje referentne vrijednosti. Morfologija W vala predstavlja također najčešće individualnu varijaciju, premda smanjenjem frekvencije podražaja sa uobičajenih 2 Hz na 1 Hz obično dolazi do promjene W oblika vala u uobičajeni P100 šiljak. Veličina šahovskog polja i brzina izmjene u tome također igraju značajnu ulogu i mijenjanjem tih parametara odgovor se može mijenjati iz W vala u uobičajeni P100 odgovor. Veća šahovska polja obično stvaraju VEP sličan onom nastalom podraživanjem bljeskovima ⁷⁹.

Uobičajeno, VEP se dobivaju podraživanjem šahovskim poljem, a obzirom kako su stanice vidne kore maksimalno osjetljive na rubne kretnje, koristi se metoda promjene obrazca

frekvencije između 1 i 2 Hz. Brojni čimbenici utječu na VEP. Kao što je navedeno, veličina šahovskog polja utječe na amplitudu vala i latenciju P100. Nadalje, na VEP utječu i veličina zjenice, spol i dob. Smanjenje vidne oštine sve do 20/200 ne utječe značajno na evocirani odgovor već se uglavnom samo u ispitivanju koristi veće šahovsko polje. Neka su istraživanja pokazala blaže snižene P100 latencije u žena. Sedacija i anestezija snizuju VEP. Pojedine osobe vidnom fiksacijom iznad ravnine podraživanja mogu promijeniti ili potpuno potisnuti P100. Neki lijekovi, primjerice karbamazepin produljuju ⁷⁹.

Glede same tehnike izvođenja, kao podražaj koristi se uglavnom obrazac izgleda šahovske ploče, rjeđe podraživanje bljeskanjem. Odgovori se prikupljaju iznad Oz, O1 i O2 te u ispitivanjima polovice polja i iznad T5 i T6 elektroda, uporabom standardne raspodjele elektroda kao i u EEG-u (elektroencefalografija). Kako bi se izbjeglo maskiranje jednostranih poremećaja provođenja, koristi se monokularno podraživanje. Osoba ne smije biti sedirana i ne bi smjela uzimati lijekove koje inače redovito uzima. Okolnosti samog ispitivanja moraju biti standardizirane, uključivo i položaj sjedalice na 70 do 100 cm od ekrana, što omogućuje veličinu šahovskog polja od otprilike 30 sekundi od vidnog kuta. U slučaju poremećaja vida, vid mora biti maksimalno koguće korigiran. Također se mora uočiti bilo kakav poremećaj zjenica uključivo i promjenu širine zjenica. P100 val je maksimalan u središnjem okcipitalnom području. Preporuča se frekvencija podražaja od 1 do 2 Hz, a filter mora biti podešen od 1 do 200 Hz. Preporučeno vrijeme snimanja je 250 ms, a prosječni broj odgovora je od 50 do 200. Minimalno je potrebno izvršiti 2 ispitivanja. Nakon ispitivanja, odgovori se uprosiječe, a analizira se P100 pozitivan val koji se pojavljuje u stražnjem dijelu glave. Vrijednost srednje latencije je oko 100 ms. Vrijednosti moraju biti standardizirane u svakom laboratoriju ⁷⁹.

Smatra se kako je mjesto stvaranja evociranog odgovora u području peristrijalne i strijalne okcipitalne kore. Produljenje P100 latencije je najčešći patološki nalaz i obično nastaje uslijed poremećaja funkcije vidnog živca. U utvrđivanju optičkog neuritisa, VEP je zasigurno puno osjetljiviji od fizikalnog pregleda. Ikeda i suradnici ispitivali su nastanak VEP-a praćenjem dipola u okcipitalnoj kori. Rezultati njihove analize VEP-a uputili su na topografsku lokalizaciju dipola oko fissurae calcarinae, sukladno retinotopiji okcipitalnog režnja čovjeka dobivenoj na temelju kliničko-patoloških ispitivanja ⁸⁰. Kako bi ispitali vjerodostojnost multicentričkih ispitivanja, Brigell i suradnici opisali su obrazac VEP-a uporabom standardiziranih tehnika. Zaključili su kako je vršak latencije obratnog obrazca

VEP-a osjetljiv pokazatelj sporijeg prijenosa živčanog impulsa vidnim živcem uzokovanog demijelinizacijom. Kako bi utvrdili mogućnost primjerene standardizacije obratnog obrazca VEP-a kao pokazatelja u multicentričnim kliničkim ispitivanjima optičke neuropatije i MS-a, podražaj i varijable snimanja izjednačene su u četiri centra, a obratni obrazac VEP-a ispitivan je u 64 zdrava ispitanika i 15 bolesnika s preboljelim optičkim neuritisom⁸¹. Rezultati su pokazali istovrsne podatke o latenciji i amplitudama u svim centrima, čime je ustanovljeno kako VEP kao metoda pokazuje zadovoljavajuću standardizaciju za korištenje u multicentričnim studijama. Nadalje je zaključeno kako su N70 i P100 latencije i razlike u N70-P100 interokularnim amplitudama osjetljivi pokazatelji preboljelog optičkog neuritisa.

Kao što je rečeno, promjene vidne funkcije utvrđene VEP-om nisu specifične za MS, ali znatno produljenje latencije i smanjenje amplitude upućuje na demijelinizaciju. U MS-u valovi VEP-a mogu imati oblik slova W ili M. U bolesnika s MS-om i RBN-om, nalaz VEP-a karakteristično pokazuje povećanje P100 latencija na zahvaćenju strani. Liječenje kortikosteroidima je pak proturječno. Trauzettel-Klosinski i suradnici su uočili učinak liječenja oralnim prednisonom na latencije VEP-a u bolesnika sa akutnim RBN-om. Četrdesetosam bolesnika sa akutnim RBN-om liječeno je metilprednisolonom (početna doza 100 mg dnevno per os, postupno smanjenje doze svaka 3 dana; n=15), a zdravi ispitanici uzimali su tiamin 100 mg dnevno peroralno (n=33), od njih 36 u dvostruko-slijepom ispitivanju. Primjena oralnog metilprednisolona imala je bolji učinak u smislu bržeg oporavka latencija VEP-a u akutnoj fazi, ali bez pozitivnog učinka nakon 12 tjedana ili 12 mjeseci⁸².

Elvin i suradnici su u ispitivanju poremećaja funkcije vidnog živca koristili ultrazvučnu doppler sonografiju, MRI i VEP. Bolesnici s poremećenom vidnom oštrinom i produljenim VEP-om imali su jače izražen edem vidnog živca i povećan otpor krvnog protoka na zahvaćenom vidnom živcu. Utvrđene su statistički značajne razlike obzirom na stranu mjerenja u promjeru optičkog živca, kao i u otporu krvnog protoka u centralnoj arteriji mrežnice, između zahvaćenog i nezahvaćenog oka⁸³.

Laron i suradnici su svojim istraživanjem u bolesnika s MS-om podijeljenih u dvije skupine (skupina koja je preboljela RBN i skupina koja nije preboljela RBN) utvrdili kako je multifokalni VEP topografskim mjerenjem amplitude i latencije vidnog odgovora visoko senzitivna i specifična metoda u utvrđivanju poremećaja vidne funkcije u bolesnika s MS-om

U McDonaldove dijagnostičke kriterije za MS uključen je i VEP⁸⁵. U MS-u je aferentni vidni put često zahvaćen, anjegova procjena kliničkim, slikovnim i elektrofiziološkim metodama osim što pruža uvid u patofiziologiju MS-a, pruža i mogućnost otkrivanja mogućih načina liječenja MS-a. Osim kao dijagnostička metoda u MS-u u situacijama kada je nalaz MRI-a negativan ili pak MRI nije moguće izvesti, VEP je kao metoda od velike koristi i u procjeni odgovora bolesnika na liječenje, u dugotrajnoj prognozi kao i u procjeni nespecifičnih promjena na MRI-u⁸⁶.

1.1.5. Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze

Postavljanje dijagnoze MS-a jednostavno je u mlađih bolesnika s relapsno-remitirajućim simptomima, koji su posljedica zahvaćenosti različitih dijelova bijele tvari SŽS-a. Na moguću drugu dijagnozu treba misliti kada je bolesnik mlađi od 15 ili stariji od 60 godina života, kada su klinički simptomi u pogoršanju od samog početka, kada bolesnik nikada nije imao vidne ili osjetne simptome, poremećaj funkcije mokraćnog mjehura ili kada su nalazi dijagnostičkih pretraga (MRI, likvor ili evocirani potencijali) atipični. Dijagnoza je također otežana u bolesnika s brzim početkom sa umjerenim simptomima i urednim neurološkim nalazom. Ukoliko bolesnik ima nespecifične ili rijetke simptome (afazija, parkinsonizam, korea, izolirana demencija, mišićna atrofija, periferna neuropatija, epizode gubitka svijesti, povišena temperatura, galvobolja, konvulzije ili koma) potrebno je razmišljati o mogućim drugim dijagnozama⁷⁶.

MS se mora jasno razlikovati i razlučiti od ostalih neuroinflamacijskih bolesti, uključivo akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM), Schilder-ovu bolest i Baló-ovu koncentričnu sklerozu.

- ADEM (akutni diseminirani encefalomijelitis) se definira kao izolirani, postinfekcijski ili postvaccinacijski autoimuni napad SŽS-a koji uzrokuje difuznu demijelinizaciju. Često je razoran, a ponekad ima i fulminantnu hemoragijsku komponentu te se u tom slučaju naziva akutnim hemoragijskim encefalomijelitisom ili leukoencefalitisom Weston-Hurst.
- Schilder-ova bolest, čija je značajka masivna demijelinizacija, javlja se u djece i mlađih adolescenata, a javlja se često kao asimetrična žarišta demijelinizacije u bijeloj tvari mozga, veličine često cijele hemisfere, prikazano MRI-om. Klinički ima maligni tijek, u smislu propadanja tijekom mjeseci ili nekoliko godina s kortikalnom

sljepoćom, hemiplegijom ili paraplegijom. Neki, pak, bolesnici imaju dobar terapijski odgovor na steroide ili imunosupresivno liječenje.

- Baló-ovu koncentričnu sklerozu neki autori smatraju varijantom Schilder-ove bolesti. Značajka su joj lezije prikazane MRI-om koje pokazuju karakteristični alternirajući obrazac pošteđene i zahvaćene bijele tvari mozga, što upućuje na progresiju bolesti od moždanih komora prema van. Baló-ova skleroza češće ima jače izraženu upalnu komponentu u likvoru i fulminantniju progresiju od tipične MS⁴⁴.

Druge bolesti i stanja koje treba diferencijalno-dijagnostički razlikovati od MS-a su:

- Gliomi moždanog debla
- Centralna pontina mijelinoliza
- Esencijalni tremor
- Hemifacijalni spazam
- Komplikacije infekcije HIV-om povezane s SŽS-om
- Nasljedni metabolički poremećaji
- Neuroboreliozna - Lyme-ova bolest
- Bolesti nakupljanja lizosoma
- Metaboličke bolesti i moždani udar: MELAS
- Miokimija
- Paraneoplastički encefalomijelitis⁴⁴.

1.1.6. Epidemiologija multiple skleroze

Procijenjeno je kako je u svijetu od MS-a oboljelo oko 2,5 milijuna osoba. MS nastaje češće u populaciji porijeklom iz Sjeverne Europe. Različitost težine bolesti, kao i različita učinkovitost liječenja, barem se djelomice može pripisati rasnoj i zemljopisnoj raznolikosti. Incidencija i prevalencija bolesti raste sa udaljenošću od ekvatora. Najviša prevalencija MS-a (250 na 100 000 stanovnika) nađena je na sjeveru Škotske. Visoke stope prevalencije zabilježene su u sjevernoj Europi, sjevernom dijelu Sjedinjenih Država i Kanada, a u Hrvatskoj u Gorskom Kotaru. Najniža je stopa prevalencije u Japanu (2 na 100 000 stanovnika), Aziji, ekvatorijalnoj Africi i na Bliskom istoku. Zanimljiv je podatak kako selidbom iz područja visoke incidencije MS-a u područje niske (ili obratno) prije 15. godine života, osoba poprima rizik nove sredine. No, u slučaju selidbe nakon 15. godine života,

osoba zadržava rizik sredine iz koje se odselila. Ovi podatci govore u prilog utjecaju čimbenika okoline u nastanku MS-a ⁷⁶.

MS se javlja u žena češće nego u muškaraca (1,6:2,1), ali je temelj različite pojavnosti obzirom na spol nepoznat. Taj je omjer u bolesnika u kojih se MS javila prije 15. ili nakon 50. godine života još i viši (3:1), što upućuje na ulogu hormona u nastanku bolesti. Muškarci imaju veću sklonost razvoja primarno-progresivne MS, dok je tijekom bolesti u žena češće relapsno-remitirajući ⁸⁷.

MS počinje u većini slučajeva između dvadesete i četrdesete godine života. Malokad može započeti prije druge godine života ili kasnije, nakon osamdesete. Uzrokuje značajnu onesposobljenost u inače radno sposobnoj populaciji. Bolesnici s MS-om obično umiru od komplikacija vezanih s MS-om, primjerice rekurentnih respiracijskih infekcija u bolesnika vezanih uz krevet uslijed poteškoća s kašljanjem i iskašljavanjem sekreta, a ne od same MS. Smatra se kako bolesnici s MS-om imaju prosječnu očekivanu životnu dob 5 do 7 godina kraću od opće populacije. Rezultati populacijskih istraživanja pokazuju kako je prosječna dob bolesnika s MS-om koji su umrli uslijed komplikacija MS-a 6,8 godina niža od dobi bolesnika koji su umrli uslijed uzroka koji nije vezan za MS ⁸⁸.

1.1.7. Liječenje i prognoza multiple skleroze

Liječenje MS-a može se podijeliti na liječenje akutnih napada (relapsa), na imunomodulacijsko te simptomatsko liječenje. Prilikom akutnog pogoršanja bolesti, važno je isključiti takozvane pseudoegzacerbacije uzrokovane povišenom tjelesnom temperaturom ili temperaturom okoline, vrućicom ili infekcijom.

U liječenju akutnih relapsa primjenjuju se glukokortikoidi, najčešće metilprednizolon u obliku pulsen kortikosteroidne terapije (1 g dnevno i.v. tijekom 5 dana). Ako intravenska primjena lijeka nije moguća, moguće je liječenje oralnim glukokortikoidima. Glukokortikosteroidi ublažavaju i skraćuju trajanje relapsa. Njihovo dugoročno djelovanje na tijek bolesti je manje poznato.

Fizikalnom i radnom terapijom održavaju se bolesnikova pokretljivost i fizička sposobnost ⁷⁶.

U imunomodulacijskom liječenju MS-a primjenjuju se β -interferoni (INF β): interferon- β 1a (IFN- β 1a), interferon- β 1b (IFN- β 1b) i glatiramer. U bolesnika koji su liječeni β -interferonima zabilježeno je oko 30 % manje kliničkih egzacerbacija bolesti i manje novih lezija na MR-u u usporedbi s placebo skupinom ⁸⁹. Mitoksantron je imunosupresiv koji se zbog svoje potencijalne toksičnosti primjenjuje samo u bolesnika s progresivnom onesposobljenošću u kojih primjena druge terapije nije imala učinka ⁹⁰.

Pretpostavlja se kako β -interferoni imaju imunomodulacijsko djelovanje tako da smanjuju ekspresiju molekula kompleksa tkivne snošljivosti (MHC) na antigen-prezentirajućim stanicama, inhibiraju upalne i potiču regulacijske citokine, inhibiraju proliferaciju limfocita T i smanjuju koncentraciju upalnih stanica u SŽS-u. Za većinu bolesnika s RRMS-om terapija prvog izbora je IFN- β . Učinkovitost β -interferona u bolesnika s SPMS-om je manja nego u bolesnika s RRMS-om. IFN- β 1a (Avonex) 30 μ g primjenjuje se intramuskularno jednom tjedno. IFN- β 1a (Rebif) 44 μ g primjenjuje se subkutano triput na tjedan. IFN-1b (betaseron) 250 μ g primjenjuje se subkutano svaki drugi dan. Dugotrajnom primjenom β -interferona razvijaju se neutralizirajuća protutijela koja mogu s vremenom nestati. Postoje dokazi da takva neutralizirajuća protutijela smanjuju učinkovitost terapije ⁹¹. Moguće nuspojave liječenja IFN- β uključuju simptome slične gripi (vrućice, tresavice i mialgije) koji se smiruju uporabom nesteroidnih protuupalnih lijekova te blage promjene na rutunskim laboratorijskim krvnim nalazima (povišene jetrene probe ili limfopenija). Subkutana primjena lijeka može također uzrokovati i lokalne upalne reakcije (bol, crvenilo i otekline) ⁹².

Glatiramer je sintetički polipeptid čiji mehanizam djelovanja uključuje indukciju za antigen specifičnih supresijskih limfocita T, vezanje za MHC-molekule i onemogućivanje vezanja MBP-a te uravnoteživanje odnosa proupalnih i regulacijskih citkina. Glatiramer-acetat 20 mg primjenjuje se subkutanom aplikacijom svakodnevno ⁹³.

Za sada učinak dugotrajne primjene imunomodulacijskog liječenja još nije u potpunosti ispitan. Prema teoriji dvofaznog modela razvoja MS-a, liječenje imunomodulacijskim lijekovima je opravdano već u ranom stadiju bolesti u većine bolesnika s MS-om. Opravdano je odgoditi početak liječenja u bolesnika s urednim neurološkim statusom, s jednom epizodom napada ili rijetkom učestalošću napada te s niskim bremenom bolesti na MRI-i. Neliječeni bolesnici zahtijevaju učestalo praćenje MRI-om ⁸⁹.

Imunosupresivi (azatioprim, metotreksat, ciklofosfamid) se primjenjuju ponajprije u SPMS-u

⁹⁴

Simptomatskim liječenjem pokušavaju se zbrinuti simptomi MS-a. Spastičnost se može poboljšati fizikalnom terapijom, a od lijekova se najčeće primjenjuju lioresal i diazepam. Bol se može liječiti analgeticima, karbamazepinom i antidepresivima. Specifično liječenje disfunkcija mokraćnog mjehura ovisi o nalazima urodinamijskih ispitivanja. Uroinfeksije se moraju liječiti odmah. Bolesnici s većim rezidualnim volumenom mokraće nakon mokrenja imaju veće predispozicije za razvoj infekcije. Prevencija acidifikacijom mokraće inhibira rast nekih bakterija. Kadkad je nužna profilaksijska primjena antibiotika. Intermitentna kateterizacija može pomoći u sprječavanju ponavljajućih infekcija. Terapija opstipacije uključuje dijetu s visokim postotkom vlaknaste hrane i povećani unos tekućine. Prirodni ili drugi laksativi također mogu pomoći. Liječenje depresije uključuje selektivne inhibitore ponovnog unosa serotonina i tricikličke antidepresive. Umor se može ublažiti primjenom amantadina. Kognitivni poremećaji ponekad dobro reagiraju na liječenje inhibitorom acetilkolinesteraze. Paroksizmalni simptomi dobro reagiraju na male doze antikonvulziva⁷⁶.

U većine bolesnika dolazi do postupnog pogoršanja neuroloških funkcija.. Funkcijski sustavi su: piramidni, cerebelarni, funkcijski sustav moždanog debla, senzorni, autonomne funkcije crijeva i mokraćnog mjehura, mentalne funkcije i vidni funkcijski sustav. Nakon petnaest godina trajanja bolesti, samo oko petina bolesnika nema funkcijskih ispada, dok u polovice bolesnika bolest prelazi u SPMS oblik. U praćenju tijeka bolesti, EDSS služi kao mjerilo težine neuroloških ispada i daje uvid u bolesnikov trenutni neurološki status⁵⁴.

Iako je općenito prognoza MS-a u pogledu invalidnosti loša, teško je moguće dati prognozu stupnja onesposobljenosti u pojedinog bolesnika. Neki oblici bolesti imaju bolju prognozu. Bolesnici u kojih se bolest pojavljuje s neuritisom očnog živca ili osjetnim simptomima, bolesnici s RRMS-om s manje od dva relapsa u prvoj godini bolesti, kao i bolesnici s minimalnim oštećenjima nakon 5 godina trajanja bolesti, imaju bolju prognozu. Onesposobljenost se čeće javlja u bolesnika s ataksijom trupa, aksijskim tremorom, piramidnim simptomima i progresivnim tijekom bolesti, koji i općenito ima lošiju prognozu. Neki bolesnici imaju dobroćudni oblik bolesti i nikada ne razvijaju značajnije neurološke ispade.

Nakon nastanka prve demijelinizacijske lezije MRI mozga pruža dobre prognostičke informacije. Ako sekvence T2 pokazuju više od tri lezije, rizik obolijevanja od MS-a nakon 10 godina je oko 80 %. Za razliku od toga, rizik obolijevanja pri urednom MRI-u mozga manji je od 20 %.

Smrt se može pojaviti za vrijeme akutnog napada MS-a, iako se to vrlo rijetko događa. Češće smrt nastupa zbog komplikacija MS-a, primjerice zbog pneumonije u respiracijski insuficijentnih bolesnika s MS-om ⁷⁶.

1.2. Anatomija vidnog puta i vidna područja moždane kore

Primarni vidni sustav počinje u mrežnici gdje sloj štapića i čunjića u vanjskom zrnatom sloju čini prvi neuron vidnog puta. Drugi neuron čine bipolarne stanice koje se nalaze u unutarnjem zrnatom sloju. Treći neuron vidnog puta predstavljaju ganglijske stanice mrežnice čiji se aksoni skupljaju na mjestu slijepice i tvore očni živac koji nije periferan živac već izdanak mozga. Očni živac izlazi iz bulbusa, prolazi kroz optički kanal zajedno s arterijom oftalmikom, a nakon što izađe iz kanala ide prema natrag do hijazmatične cisterne gdje se križa s očnim živcem suprotnog oka tvoreći optičku hijazmu. U hijazmi se križaju aksoni iz nazalnih polovica mrežnice dok vlakna iz temporalnih polovica ostaju na istoj strani. Od hijazme odlaze vidni tračci, tractus opticus, koji sadrže neukrižene temporalne niti iste strane i ukrižene nazalne niti suprotnog oka čime se ostvaruje podloga za binokularni vid. Niti vidnog tračka dolaze do lateralnih koljenastih tijela gdje se prekapčaju. Neuroni lateralnog koljenastog tijela dalje šalju svoje aksone putem optičke radijacije do primarne vidne kore⁹⁹.

Primarna vidna kora (Brodmannovo polje 17, V1) zauzima gornju i donju usnu fisuru kalkarine okcipitalnog režnja. Vidna kora je građena po tipu neokorteksa od šest slojeva stanica: molekularni sloj (I), vanjski zrnati sloj (II), vanjski piramidni sloj (III), unutarnji zrnati sloj (IV), unutarnji piramidni sloj (V) i polimorfni sloj. Četvrti, unutarnji zrnati sloj je najdeblji, dijeli se na četiri dijela, 4A, 4B, 4Ca i 4C. Srednji 4B sloj je svijetli, zbog obilja mijelina, vidljiv je golim okom na presjeku kore i zove se Gennarijeva pruga, a zbog nje se cijelo područje još naziva i strijatalni korteks. U četvrtom sloju na kolumnarni način završavaju glavne aferentne veze iz lateralnog koljenastog tijela. Primarna vidna kora ima najveću gustoću stanica po jedinici volumena u cijeloj moždanoj kori. Strijatalni korteks nema interhemisferalnih veza, ali šalje vlakna u asocijativna vidna polja (area 18 i 19), a od njih odlaze veze do angularnog girusa ili u suprotnu hemisferu preko korpus kalozuma. Susjedna polja 18 i 19 predstavljaju asocijativnu vidnu koru u kojoj dolazi do obrade vidnih informacija¹⁰⁰.

Važna značajka primarnog vidnog puta (retina, lateralno koljenasto tijelo i vidna kora) je stroga funkcijska, retinotopska organizacija. Vidna kora svake hemisfere prima vidne informacije iz oba oka, ali iz kontralateralnog vidnog polja, s tim da se gornje polovice vidnog polja projiciraju u ventralni dio strijatalnog korteksa, a donje polovice u dorzalni dio. Prijenos impulsa je precizan i oštar, «iz točke u točku», odnosno iz malog receptivnog područja u mrežnici impulsi stižu do male skupine stanica u korteksu. Vlakna koja prenose

impulse iz makularnog, središnjeg dijela retine (mjesto najjasnijeg vida) koji se nalazi uz lateralni rub papile vidnog živca, završavaju na okcipitalnom polu, u kaudalnoj trećini fisure kalkarine. Makularno područje ima najveću relativnu reprezentaciju na vidnoj kori te zauzima trećinu vidnog korteksa ¹⁰¹.

Tako stroga funkcijska organizacija vidne kore omogućena je postojanjem okularno-dominantnih kolumni. To su stanični stupići koji sežu cijelom širinom moždane kore okomito na stanične slojeve. Svaki stupić je povezan s točno određenom točkom mrežnice. Raspoređeni su naizmjenično, stupić koji prima informacije iz desne mrežnice nalazi se između dva stupića koji primaju podražaje iz lijeve mrežnice i obratno. Osim okularno-dominantnih kolumni, u primarnoj vidnoj kori postoje i orijentacijske kolumne, stanični stupići koji reagiraju na vidni podražaj iste prostorne orijentacije. Svjetlosni podražaj dovodi do aktivacije neurona u vidnom korteksu što je u novije vrijeme moguće prikazati tehnikom bojenja koje registrira aktivnost citokrom oksidaze. Tim načinom otkrivena su pravilno raspoređena područja aktivnosti neurona u primarnom i sekundarnom vidnom korteksu ^{102,103}.

1.3. Anatomija moždanog krvotoka

Mozak arterijsku krv prima iz dva izvora: dvije unutarnje karotidne arterije i dvije vertebralne arterije. Ta dva arterijska sustava prehranjuju cijeli mozak, a granicu njihovih opskrbnih područja označuje crta što spaja tjemeno-zatiljni žlijeb (*sulcus parieto-occipitalis*) i mamilarna tijela. Dio mozga ispred te crte prehranjuje sustav karotidnih, a dio mozga iza te crte sustav vertebralnih arterija. Oba sustava su na bazi mozga povezana anastomozama, pa tako nastaje Willisov arterijski prsten (*circulus arteriosus Willisii*). Willisov prsten povezuje sve četiri glavne arterije u jedinstvenu cjelinu, pa se stoga cijeli arterijski sustav za prehranu mozga može podijeliti u dva velika funkcijska sustava:

- 1) sustav za prehranu velikog mozga, sastavljen od Willisovog prstena i glavnih moždanih arterija i
- 2) sustav za prehranu moždanog debla i malog mozga, tj. vertebrobazilarni sustav⁹⁵.

Desna zajednička karotidna arterija, *arteria carotis communis* (ACC) polazi zajedno s desnom potključnom arterijom iz brahiocefaličnog stabla. Lijeva zajednička karotidna arterija i lijeva potključna arterija polaze direktno s konveksiteta luka aorte. U razini gornjeg ruba štitne hrskavice i kralješaka C3-C4 ili C4-C5 nalazi se račvište zajedničke karotidne arterije na unutarnju i vanjsku karotidnu arteriju.

Unutarnja karotidna arterija (*a. carotis interna*, ACI) ima 4 topografska odsječka: vratni ili cervikalni, intrapetrozni (u karotidnom kanalu sljepoočne kosti), intrakavernozni (unutar kavernoznog venskog spleta) i supraklinooidni ili cerebralni dio.

Cervikalni dio ACI počinje na bifurkaciji ACC, uzlazi prema kranijalno do baze lubanje. U području karotidnog trokuta ACI se nalazi medijalno od vene *jugularis interne* i *n. vagusa*. U vratnom dijelu ACI ne daje ogranke. Petrozni segment počinje prolaskom arterije kroz karotidni kanal petroznog dijela temporalne kosti. U kanalu ide prema gore, naprijed i medijalno, prolazi ispred pužnice i bubnjišta. Iz kanala izlazi pri vrhu petrozne kosti i ulazi u stražnji dio *foramena laceruma*, razdvaja listove dure i ulazi u kavernozni kanal te tvori kavernozni sinus. U tom dijelu arterija zavija prema naprijed, gore i medijalno, do prednjeg klinoidnog nastavka gdje probija *dura mater* i ulazi u cerebralni dio. Važan ogranak tog dijela je oftalmična arterija, *a. oftalmica*, koja predstavlja komunikaciju između sustava ACI i vanjske karotidne arterije, *a. carotis externa* (ACE). Intrakavernozni i supraklinooidni odsječak se obično opisuje kao «karotidni sifon», jer je taj dio arterije zavijen u obliku slova «S». Karotidni sifon daje niz malih ogranaka za bubnjište (*rami caroticotympatici*), kavernozni i

donji petrozni sinus, polumjesečasti ganglij, te moždane ovojnice srednje lubanjske jame. Cerebralni dio daje granu stražnju komunikantnu arteriju (a. communicans posterior) i prednje koroidalne arterije te se ubrzo, lateralno od hijazme vidnog živca, dijeli na dvije završne grane, prednju, manju (ACA) i srednju, veću (ACM) moždanu arteriju. Te dvije arterije primaju glavninu krvi iz ACI, a prehranjuju prednju polovicu talamusa, corpus striatum, corpus callosum, najveći dio unutarnje čahure, lateralnu površinu sljepoočnog režnja te medijalnu i lateralnu površinu čeonog i tjemenog režnja ⁹⁶.

Vertebralne arterije (a. vertebralis, AV) polaze kao prvi ogranaci subklavijalnih arterija, s njihove gornje i stražnje strane. U lubanjsku šupljinu ulazi kroz veliki lubanjski otvor (foramen magnum). Na razini kaudalnog ruba mosta, lijeva i desna vertebralna arterija se spoje u bazilarnu arteriju (a. basilaris, AB) što leži u istoimenom žlijebu na ventralnoj površini mosta. Preko svojih bočnih ogranaka, vertebralne i bazilarna arterija prehranjuju vratni dio kralježnične moždine, cijelo moždano deblo i mali mozak, stražnji dio talamusa, zatiljni režanj velikog mozga te donji i medijalni dio sljepoočnog režnja. Jedan ogranak (a. labyrinthina) duž VIII moždanog živca odlazi u unutarnje uho i donosi krv za slušni i vestibularni osjeni organ. Ogranaci vertebralne arterije također opskrbljuju i duru stražnje lubanjske jame ⁹⁶.

Willisov prsten okružuje hijazmu, infundibulum i interpendunkularno područje, a sastoji se od: prednje komunikantne arterije (a. communicans anterior), stražnje komunikantne arterije (a. communicans posterior), te početnih dijelova lijeve i desne prednje, srednje i stražnje moždane arterije.

Willisov prsten i tri glavne moždane arterije (prednja, a. cerebri anterior, ACA; srednja, a. cerebri media, ACM; i stražnja, a. cerebri posterior, ACP) imaju dvije vrste ogranaka; a) kortikalne (površinske, obodne-cirkumferencijske) ogranke i b) centralne (dubinske, ganglijske) ogranke. Veći kortikalni ogranaci svake moždane arterije prodiru u piju i oblikuju površinske spletove žila povezane brojnim anastomozama. No, od tih spletova polaze manje, završne (terminalne) arterije koje se okomito spuštaju u moždano tkivo. Kraće završne arterije se granaju već unutar moždane kore, a dulje prehranjuju dublje smještenu bijelu tvar moždanih polutki. Kortikalni ogranaci su povezani brojnim anastomozama, pa nakon začepjenja jedne od tih žila krv u pogodoeno područje mozga dotječe iz susjednih arterija. Slikovitim nazivom «zadnje livade» označuju se područja moždane kore, unutarnje čahure i bazalnih ganglija što su smještene na granici opskrbnih područja dvaju primarnih arterija – ta

su područja najteže pogođena ishemijsko-hipoksijskim oštećenjem mozga. Centralni ogranci polaze od Willisovog prstena i od početnih dijelova prednje, srednje i stražnje moždane arterije, a potom više-manje okomito prodiru u moždano tkivo i prehranjuju međumozak, bazalne ganglije i unutarnju čahuru. Iako i te arterije imaju prekapilarne anastomoze, te anastomoze obično nisu dovoljne za održavanje primjerenog krvnog optoka u pogođenom području nakon začepljenja nekog centralnog ogranka. Stoga su, barem u funkcionalnom smislu, centralne arterije ipak završne arterije ⁹⁷.

ACA je završni ogranak unutarnje karotidne arterije, što prelazi na medijalnu površinu moždane polutke, zavija nagore i unazad i leži u kalozalnom žlijebu, pa se i naziva a. pericallosa. Njezini su ogranci a. frontopolaris (prehranjuje medijalni dio čeonog režnja) i a. callosomarginalis (prehranjuje lobulus paracentralis i dijelove cingularne vijuge); njezine završne grane prehranjuju precuneus. Od početnog dijela ACA odvajaju se manji ogranci što prehranjuju i glavu kaudatusa i septum pellucidum.

ACM je izravni nastavak ACI, prelazi preko prednje rupičaste tvari na putu do Silvijeve pukotine i potom se u području inzule podijeli u mnogo velikih ogranaka (a. temporalis anterior, a. orbitofrontalis, a. praerolandica, a. Rolandica, a. postrolandica, a. parietalis posterior, a. temporalis posterior). Ti ogranci se lepezasto rasprostiru po lateralnoj površini moždane polutke i prehranjuju lateralni dio orbitalnih vijuga, donju i srednju čeonu vijugu, velik dio precentralne i postcentralne vijuge, gornji i donji tjemeni režnjić, gornju i srednju sljepoočnu vijugu i sljepoočni pol, a često prehranjuju i većinu vijuga na lateralnoj površini zatiljnog režnja. Od početnog dijela arterije odvajaju se centralni ogranci (aa. capsulolenticulares).

Lijeva i desna ACP su završne grane bazilarne arterije. Nakon polaska iz bazilarne arterije idu lateralno i naprijed (P1 segment), ispred okulomotornog živca. Taj segment je relativno kratak (prosječno oko 6.3 mm). Te arterije običu crus cerebri, anastomoziraju s ACI posredstvom stražnje komunikantne arterije. Nakon spajanja sa stražnjom komunikantnom arterijom prelazi u P2 segment. Potom se pružaju duž lateralne strane mezencefalona uz medijalni rub tentorija i prelaze na donju površinu sljepoočnog režnja. Završni ogranci ACP su a. temporalis posterior (prehranjuje prednji donji dio sljepoočnog režnja te gyrus occipitotemporalis i gyrus lingualis) i a. occipitalis interna. Ova posljednja se podijeli u tjemenozatiljnu arteriju (a. parieto-occipitalis) i kalkarinu arteriju (a. calcarina). A. calcarina krvlju hrani primarnu vidnu moždanu koru. Tjemenozatiljna arterija prehranjuje medijalni i donji dio zatiljnog režnja te dio lateralne površine zatiljnog režnja. Važno je napomenuti da je

primarna vidna kora isključivo opskrbljena samo putem ACP, za razliku od drugih područja moždane kore gdje se preklapaju opskrbljena područja više krvnih žila ⁹⁶.

Kao što je gore navedeno, krvne žile su na bazi mozga povezane u funkcijski arterijski prsten, *circulus arteriosus Willisii*. Prsten sprijeda zatvara prednja komunikantna arterija koja međusobno povezuje ACA te na taj način omogućuje direktnu komunikaciju između lijevog i desnog karotidnog sustava. Iz karotidnog sifona (CS) polaze sa svake strane stražnje komunikantne arterije koje se spajaju s ACP i čine komunikaciju između karotidnog i vertebrobasilarnog sustava. U slučaju patoloških zbivanja Willisov krug omogućuje razvoj kolateralnih puteva da bi se održala zadovoljavajuća moždana perfuzija ⁹⁵.

U određenog broja ljudi javljaju se varijabilnosti Willisovog kruga. Prema različitim autorima pravilan Willisov krug postoji tek u 18-54 % osoba. Vrlo je česta pojava hipoplazije ili atrezije A1 segmenta ACA. U oko 18-27 % osoba ACP ne polazi iz AB već iz ACI, što se naziva fetalnim polazištem jer ACP embriogenetski izlazi iz ACI, a tek se kasnije spaja s AB. Stražnja komunikantna arterija je u 1 % slučajeva aplastična, a istraživanja su pokazala da je u gotovo 22 % slučajeva hipoplastična ⁹⁸.

1.4. Fiziologija moždane hemodinamike

Moždanu hemodinamiku definiraju tri parametra: moždani perfuzijski tlak (*cerebral perfusion pressure* - CPP), cerebrovaskularni otpor (*cerebrovascular resistance* - CVR) i rezultirajući volumen moždanog protoka (*cerebral blood flow* - CBF).

Moždani protok (CBF) predstavlja omjer između centralnog perfuzijskog tlaka (CPP) i cerebrovaskularnog otpora (CVR). CPP je jednak razlici srednjeg arterijskog tlaka (*average blood pressure* - ABP) i intrakranijskog tlaka (*intracranial pressure* - ICP).

$$CBF = \frac{ABP - ICP}{CVR} = \frac{CPP}{CVR} \quad ^{104}$$

U fiziološkim uvjetima, CPP je približno jednak ABP. CVR ovisi o promjeru arteriola. U slučaju promjene CPP, CBF se održava stalnim promjenama CVR. Taj mehanizam je posredovan konstrikcijom ili dilatacijom moždanih arteriola, koje posljedično dovode do povećanja ili smanjenja CVR. Takva moždana autoregulacija je glavni mehanizam koji osigurava CBF stalnim uprkos promjenama u CPP. Posljedično, CBF se održava stalnim unutar širokog raspona promjena u CPP (između ~50 i ~160 mmHg). Ukoliko dođe do promjena CVR kao rezultata djelovanja vazoaktivnih podražaja, primjerice hiperkapnije ili hipokapnije, koje dovode do vazodilatacije ili vazokonstrukcije, CPP se održava stalnim, ali

CBF se mijenja ^{105,106}. Ukoliko dođe do povećanja ili smanjenja CPP izvan granica raspona djelovanja autoregulacijskih mehanizama (arteriole su već maksimalno proširene ili sužene), CVR se dalje više ne mijenja. Posljedično, CBF pasivno slijedi promjene CPP. Kada dođe do pada u CBF, odnos otpuštanja kisika iz krvi se automatski povećava u svrhu održavanja aerobne glikolize. Daljnje smanjenje u CPP dovest će do kritičnog smanjenja CBF u arterijama koje opskrbljuju mozak, do prelaska na anaerobni metabolizam i konačno do ishemijskog oštećenja mozga ¹⁰⁵.

Arterijski krvožilni splet u mozgu je vrlo opsežan i raznolik. Različite dimenzije i tipovi arterija imaju funkciju regulacije cerebrovaskularnog otpora. Arteriole i kapilare (8-50 µm u promjeru) pružaju najveći periferni vaskularni otpor cirkulaciji krvi. Zbog građe njihove stijenke, one mogu mijenjati promjer (vazokonstrikcija i vazodilatacija) te na taj način regulirati otpor i protok krvi kroz moždano tkivo. Smatra se da su arterije i arteriole inervirane perivaskularnim živčanim vlaknima koja otpuštaju adrenergičke, kolinergičke i peptidergičke neurotransmitore, koji imaju ulogu u vazokonstrikciji, vazodilataciji te permeabilnosti kapilara mozga ¹⁰⁵.

Krv se unutar krvne žile kreće laminarno. Pri tome je brzina strujanja krvi (BSK) u sredini veća nego uz stijenke žile. Na račvištima dolazi do promjene hemodinamike, do vrtloženja, tj. turbulentnog tijeka krvi. U slučaju suženja krvne žile dolazi do kompenzacijskog povećanja BSK, kako bi isti volumen krvi prošao u jedinici vremena. Osim kod stenoza žila, ubrzanje tijeka krvi u moždanoj cirkulaciji nastaje kod vazospazma, postojanja vaskularnih malformacija, ali i uslijed poremećaja u sastavu krvi (anemija i dr.) ¹⁰⁶. Promjena BSK ukazuje na promjenu CBF, što je potvrđeno brojnim istraživanjima pomoću sofisticiranih metoda, kao što su SPECT, PET, TCD, koje su pokazale da je povećanje BSK u određenoj moždanoj arteriji rezultat povećanja CBF određenog područja mozga ¹⁰⁷.

Zbog velike osjetljivosti moždanog tkiva na konstantan dotok kisika i glukoze unutar moždanog krvotoka, kao i u drugim vitalnim organima (srca, bubreg), postoje sustavi koji održavaju protok stalnim uprkos promjenama perfuzijskog tlaka ili metaboličkih parametara. Metaboličke funkcije mozga zaštićene su pomoću dva mehanizma hemodinamike:

1. Moždana autoregulacija omogućuje održavanje protoka krvi kroz mozak stalnim unutar širokog raspona vrijednosti sistemskog krvnog tlaka promjenama promjera intracerebralnih arteriola. Taj mehanizam smanjenja perifernog vaskularnog otpora se također koristi kod značajne stenozе ili okluzije ACI, kada su kompenzatorni kolateralni putevi nedovoljno razvijeni. Maksimalna dilatacija intracerebralnih

arteriola ipak dovodi do sloma autoregacijskog mehanizma, smanjenja moždane perfuzije i odgovarajućeg smanjenja CBF.

2. Kada dođe do iscrpljenja mehanizma moždane autoregulacije i smanjenja CBF, metabolizam mozga se ipak i dalje može održavati povećanjem stope ekstrakcije kisika iz krvi. Pad perfuzijskog tlaka od 40-50 % još uvijek ne dovodi do nastanka neurološkog deficita zahvaljujući kompenzacijskom mehanizmu ekstrakcije kisika iz krvi ¹⁰⁸.

1.4.1. Moždana autoregulacija

Moždana autoregulacija je fiziološka funkcijska sposobnost krvnih žila mozga da održe stalnom opskrbu mozga krvlju uprkos velikim promjenama sistemskog i perfuzijskog tlaka. Autoregulacija protoka u mozgu je fiziološki zaštitni mehanizam i, za razliku od ostalih organa ili vaskularnih sustava, posebno dobro razvijena. Znanje o osnovnom mehanizmu moždane autoregulacije je još uvijek proturječno. Najvjerojatnije se radi o složenom mehanizmu u kojem specifičnu ulogu imaju mnogi čimbenici: miogeni, metabolički, neurogeni i endotelni ¹⁰⁹.

Regulacija moždane perfuzije provodi se uglavnom putem promjena u razini otpora moždanih arteriola. Regulacijska sposobnost je ograničena maksimalnom dilatacijom i konstrikcijom arteriola. Granice moždane autoregulacije nisu čvrste i stalne, a mogu se mijenjati u granicama dinamičke fiziološke kontrole pod utjecajem simpatičkog živčanog sustava, renin-angiotenzinskog sustva, kao i drugih čimbenika koji povećavaju ili smanjuju moždani protok. Obično se granice autoregulacije kreću u vrijednostima srednjeg krvnog tlaka od 60 do 150 mmHg. Izvan granica tog raspona regulacija CBF prestaje i dolazi do sloma autoregulacije, a protok krvi kroz mozak se mijenja sukladno promjenama arterijskog tlaka ¹⁰⁹.

Moždani krvotok se razlikuje od krvotoka ostalih organa jer se njegova cirkulacija odvija unutar rigidne koštane strukture koja je pod unutarnjim tlakom. Intrakranijski tlak, jednak ekstravaskularnom tlaku, utječe na stijenke moždanih krvnih žila i time na perfuzijski tlak. Porast intrakranijskog tlaka može dovesti do porasta tlaka u moždanim venama te posredno do porasta perfuzijskog tlaka, koji predstavlja razliku intraarterijskog tlaka u arterijama koje ulaze u subarahnoidalni prostor i tlaka u venama koje ulaze u duralne sinuse. Tlak u moždanim venama se održava na malo višoj razini vrijednosti nego intrakranijski tlak, u širokom rasponu vrijednosti intrakranijskog tlaka do 100 mmHg. Tlak moždane perfuzije se

definira kao razlika između intraarterijskog tlaka i intrakranijskog tlaka unutar širokog raspona promjena intrakranijskog tlaka ¹⁰⁹.

Moždana autoregulacija se može definirati i obzirom na reakciju, odnosno promjenu promjera malih krvnih žila mikrocirkulacije. To se događa nastankom vazodilatacije kao odgovora na pad moždanog perfuzijskog tlaka, ili pak vazokonstrikcije kao odgovora na povišeni perfuzijski tlak. Tlak moždane perfuzije između 60 i 150 mmHg održava moždani krvni protok stalnim, posredstvom smanjenja promjera malih moždanih arterija promjera od 0,5-1 mm. Smanjenje tlaka moždane perfuzije unutar istih granica od 60-150 mmHg dovodi do dilatacije moždanih arterija, održavajući moždani krvotok stalnim ¹⁰⁹.

Kada sistemski krvni tlak padne ispod donje granice autoregulacije (~60 mmHg) oko 50 %, a pad protoka oko 30 %, dolazi do povećanog crpljenja kisika iz krvi proporcionalno s padom protoka. U tom trenutku kliničkih simptoma nema ili nisu značajni. Ali, ako krvni tlak i dalje pada, javljaju se simptomi: nesvjestica, omaglica, vrtoglavica, mučnina, bljedilo, znojenje itd. Daljnjim smanjenjem krvnog tlaka dolazi do gubitka svijesti i razvoja ishemijskog moždanog oštećenja, u početku reverzibilnog, a potom ireverzibilnog. Tada je krvni tlak značajno ispod donje granice autoregulacije, a povišeno crpljenje kisika više ne može suzbiti pad moždanog protoka. Iznad gornje granice autoregulacije (~150 mmHg) dolazi do konstrikcije malih krvnih žila mozga, što sprječava povišenje moždanog protoka. Povišenje intraluminalnog tlaka u arteriolama i kapilarama može dovesti do ubrzane dilatacije pojedinih segmenata žila, kao i do promjene promjera žila te konačno do oštećenja krvno-moždane barijere. Ako visoki krvni tlak perzistira, može se razviti moždani edem sa sekundarnim padom moždanog protoka ¹¹⁰. U slučaju nedovoljnog razvoja kolateralne cirkulacije kod stenoze ili okluzije ACI, mehanizam moždane autoregulacije kompenzira taj nedostatak smanjenjem perifernog vaskularnog otpora. Maksimalna dilatacija intracerebralnih arteriola dovodi do smanjenja CPP-a i rezultirajuće redukcije CBF. Kod stenoze ili okluzije krvnih žila koje opskrbljuju mozak krvlju, dolazi do maksimalne dilatacije intrakranijskih krvnih žila. Na taj se način opskrba mozga kisikom i hranjivim tvarima održava stabilnom. U stanjima s povećanom potrebom za kisikom dolazi do iscrpljenja mehanizama autoregulacije te daljnja jača dilatacija nije moguća. Takva promjena se naziva poremećena autoregulacija. Ugrožena cerebrovaskularna autoregulacija kod značajne stenoze ili okluzije ACI ovisi o funkcijskom kapacitetu autoregulacijskih mehanizama ^{111,112}.

1.4.2. Moždana vazoreaktivnost

Moždanu autoregulaciju, odnosno sposobnost prilagodbe moždanog krvožilja, moguće je procijeniti mjereći moždanu vazoreaktivnost, odnosno sposobnost dilatacije ili konstrikcije moždanih arteriola nastale kao odgovor na određeni vazoaktivni podražaj^{113,114}. Budući da je ovo područje složeno, a istraživanja su relativno novija, još ne postoji jedinstven naziv za ove mehanizme već postoje brojni sinonimi: autoregulatorna rezerva, cerebrovaskularna reaktivnost, kapacitet cerebrovaskularne rezerve, vazomotorna reaktivnost, vazomotorna rezerva.

Moždana vazoreaktivnost jedan je od regulacijskih mehanizama moždane autoregulacije. Definiira se kao raspon između maksimalne dilatacije i maksimalne konstrikcije intracerebralnih arteriola, kao odgovor moždanog arterijskog stabla i CBF na specifične vazoaktivne tvari¹¹⁵. U fiziološkim uvjetima, vaskularni je tonus na središnjoj razini između maksimalne konstrikcije i maksimalne dilatacije. Osnovni fiziološki modulatori cerebrovaskularnog otpora su CO₂ i O₂. Dosadašnja brojna istraživanja su pokazala da je hiperkapnija vrlo jak podražaj koji dovodi do značajnog povećanja CBF; hiperkapnija uzrokuje vazodilataciju, a hipokapnija vasokonstrukciju. Promjene PaCO₂ i PaO₂ utječu na razinu CBF predominantno posredstvom dilatacije ili konstrikcije pialnih arterija i arteriola, a ne velikih arterija na bazi mozga. U bazalnim arterijama mozga ne dolazi do promjene dijametra, već samo brzina strujanja krvi. U rasponu pCO₂ od 38-42 mmHg CBF se povećava ili smanjuje za 4% prilikom promjene pCO₂ za 1 mmHg. Kao i kod autoregulacije, postoji prag nakon kojega nije moguća daljnja vazokonstrukcija i usporenje moždanog protoka (pCO₂<20mmHg), jer je prema teoriji vazokonstrukcija dosegla prag moždane ishemije te se uključuje kompenzatorni vazodilatatorni odgovor. Vazodilatacija zbog povišenog pCO₂ je posredovana putem vodikovih iona. Budući da je CO₂ za razliku od bikarbonata lako topiv u moždanom tkivu, kod respiracijske acidoze se javlja prolazno povećanje vodikovih iona u mozgu, a kod respiracijske alkaloze smanjenje. Promjene PaO₂ imaju suprotan učinak od promjena PaCO₂. Razina arterijskog O₂ manja od 50 mmHg uzrokuje značajnu vazodilataciju¹¹⁵. Vazomotorna reaktivnost se može mjeriti primjenom različitih selektivnih dilatacijskih ili konstrikcijjskih vazoaktivnih podražaja. Rezultatima mjerenja vazomotorne reaktivnosti dobije se uvid u stanje vazomotorne rezerve kao sposobnosti moždanog krvotoka da u stanjima kompromitirane opskrbe krvlju održi protok kroz mozak normalnim^{115,116}.

1.4.3. Neuronska aktivnost

Neuronska aktivnost predstavlja neurovaskularni regionalni odgovor moždanog krvotoka na pojačani metabolizam moždane kore uslijed aktivacije neurona podraženih nekim vanjskim podražajem. Prvi je povezanost regionalnog moždanog protoka i neuronalne aktivacije opisao Fulton 1928. godine ¹¹⁷. On je auskultatorno ustanovio pojačani šum nad okcipitalnim angiomom u bolesnika koji je čitao.

Neuronska aktivnost je usko povezana s promjenom regionalnog CBF. Neuronskom aktivacijom dolazi do povećanja moždanog metabolizma i do reaktivnog povećanja CBF i BSK kroz krvne žile mozga. I kod neuronskog podraživanja regionalni CBF se povećava zbog promjene dijametra malih krvnih žila, arteriola i kapilara, što posljedično uzrokuje povećanje BSK u arterijama šireg promjera. Metode prikaza strukture i funkcije mozga, poput SPECT-a, PET-a i funkcionalne magnetne rezonancije (fMRI) pokazala su in-vivo aktivaciju i povećan metabolizam točno određenog kortikalnog područja mozga za vrijeme izvršavanja određenog zadatka. Istraživanja TCD-om potvrđuju ova zapažanja ¹¹⁸. Ovo područje je izrazito zanimljivo, jer se može koristiti za ispitivanje funkcije određenih dijelova kore mozga, dominantnosti hemisfera, a ovim podražajima moguće je također ispitivati i moždanu autoregulaciju, odnosno moždanu vazoreaktivnost, budući da jačina vaskularnog odgovora na pojačani metabolizam uslijed aktivacije moždane kore ovisi o stanju moždane autoregulacije ^{119,120}.

1.5. Ultrazvučne metode prikaza moždanog krvotoka

1.5.1. Osnovni principi ultrazvučnog ispitivanja krvotoka

1.5.1.1. Dopplerov princip

Uporabu ultrazvučnih valova u proučavanju cirkulacije čovjeka započeli su Satomura (1957.), Franklin i suradnici (1961.) i Pourcelot i suradnici (1965.) u kasnim 50-tim i ranim 60-tim godinama. Njihov pionirski rad temeljen na Dopplerovom principu doveo je do razvoja prvog doplera s kontinuiranim ultrazvučnim valom. Prvi pulsni doplerski sistem razvili su, gotovo simultano, Baker (1970.), Peronneau i Leger (1969.) i Wells (1970.). Prva uspješna uporaba doplerskih tehnika u istraživanju krvotoka u živom vremenu (koje se danas

naziva colour-coded Doppler – kolorom kodirani Doppler) dogodila se 1977. godine, a metode prikaza strukture krvnih žila i cirkulacije ultrazvučnim tehnikama i dalje se s uspjehom usavršavaju ¹²¹.

Prikaz i ispitivanje krvotoka ultrazvukom temelji se na primjeni Dopplerovog principa. Dopplerov princip temelji se na pomaku primljenih frekvencija između dva tijela koja se kreću. Približavaju li se jedan drugom, primljena frekvencija se povećava, a kada se udaljavaju, primljena se frekvencija smanjuje. Kao izvor valova služi piezoelektrični kristal koji, titrajući, emitira ultrazvučni val poznate frekvencije, odbija se od crvenih krvnih zrnaca koja teku određenom brzinom kroz krvnu žilu, kao i od stijenke žile. Na temelju promjene frekvencije između emitiranog i reflektiranog ultrazvučnog vala izračunava se brzina strujanja krvi (u m/s, ili cm/s) koja služi kao pokazatelj stanja krvne žile, prema formuli:

$$v = (f_e - f_r) c / 2f_e \cos\theta \quad ^{122}, \text{ gdje je}$$

v – brzina strujanja krvi

f_e – frekvencija emitiranog ultrazvučnog vala

f_r – frekvencija reflektiranog ultrazvučnog vala

c – brzina ultrazvuka kroz tkivo (1530 m/s)

θ – kut između sonde i žile

Brzina, osim o frekvenciji emitiranog i reflektiranog vala, ovisi i o kutu između sonde i krvne žile. Optimalni kut je 45° jer daje najvjerniji proračun brzine strujanja krvi u ispitivanoj žili. Ako je kut veći, pomak frekvencija je manji i obrnuto. Kutevi veći od 70° onemogućuju točno izračunavanje brzine. Kako bi dobivena brzina bila odraz pravog stanja u ispitivanoj žili, bitno je ultrazvučnim snopom prekriti cijeli presjek žile, a ne samo centralni ili periferni dio, jer se na taj način gubi dio frekvencija ^{122,123}.

U Doppler ultrazvučnoj dijagnostici su u primjeni dvije vrste ultrazvučnih valova: dopler s kontinuiranim ultrazvučnim valom i dopler s pulzirajućim ultrazvučnim valom. Kod kontinuiranog doplera, piezoelektrični kristal kontinuirano odašilje i prima ultrazvučne valove, stoga dobiva informacije o brzinama strujanja krvi i o frekvencijama cijelog promjera krvne žile. Budući da je brzina strujanja crvenih krvnih zrnaca različita u centru žile u odnosu na onu uz zid žile, moguće je dobiti samo približnu brzinu strujanja u krvnoj žili. Najveći nedostatak doplera s kontinuiranim ultrazvučnim valom je što ne omogućuje odabir raspona vrijednosti u kojem se želi izvršiti mjerenja. Upravo zbog toga je razvijen pulsirajući dopler koji omogućuje odabir dubine s koje će se mjeriti doplerski signal. Pulsirajući dopler ima samo jedan kristal koji služi kao odašiljač i kao primatelj odbijenih signala. Točno se određuje vrijeme u kojem se odašilju implusi ultrazvuka, između čega primatelj prima

odbijeni signal, te je na taj način moguće izračunati i s koje je dubine signal vraćen. Pulzirajućim doplerom ne analiziramo krvnu struju u cjelokupnom promjeru žile, već samo mali uzorak (*sample volume*), čime se dobivaju preciznije informacije o brzini strujanja krvi u točno određenom području žile. Učestalost odašiljanja ultrazvučnih valova, koja predstavlja tehničku karakteristiku aparata, zove se frekvencija ponavljanog pulziranja (*pulsed repetition frequency*, PRF). Jedan je od faktora koji određuje kvalitetu aparata. PRF je obrnuto razmjerna s udaljenošću odnosno dubinom (niža za dublje žile) te ako se želi prikazati neka dublja struktura, PRF se mora sniziti ¹²²⁻¹²⁴.

Budući da krvna struja nije jedinstveni reflektor, već se sastoji od područja različite brzine, ona odašilje spektar različitih frekvencija reflektiranih ultrazvučnih valova. Te reflektirane frekvencije se mogu vizualno prikazati analiziranjem pomoću brze Fourierove transformacije u obliku hemodinamskog doplerovog spektra kojim se dobiva kvantitativna, ali i kvalitativna informacija o krvnoj struji. Izgled spektra ukazuje na vrstu toka krvi, laminarni ili turbulentni, postojanje suženja lumena, jačinu cirkulacijskog otpora i druge značajke. Interpretacija smjera reflektiranog vala, odnosno struje krvi kod pulsog doplera ovisi o frekvenciji ponavljanog pulziranja. Ukoliko ona nije dovoljno velika, interpretacija smjera i brzine nije pouzdana. U slučaju da se radi o frekvencijama iznad Nyquistove frekvencije, koja predstavlja najveći doplerov pomak koji se može registrirati, javlja se *aliasing*, artefakt kod kojega se dobivena frekvencija prikazuje u suprotnom dijelu spektra, kao da se radi o reverznom smjeru cirkulacije. Budući da se ne radi o obrnutom smjeru, već o doplerovom pomaku, treba ga pribrojiti najvišoj vrijednosti u pozitivnom dijelu spektra ¹²¹⁻¹²⁴.

1.5.2. Transkranijaska dopler sonografija (TCD)

1.5.2.1. Osnovni principi i izvođenje pretrage

Ultrazvučno ispitivanje ekstrakranijskog dijela karotidnih arterija prvi put su opisali Miyazaki i Kato 1965. godine. Uprkos brzom razvoju ultrazvučnih tehnika u ekstrakranijskom dijelu cirkulacije, one se uopće nisu primjenjivale u intrakranijskoj cirkulaciji, zbog pretpostavke da su kosti glave potpuno nepropusne za ultrazvučne zrake ¹²⁵. Rune Aaslid i suradnici 1982. godine prikazali su originalni pristup ispitivanju intrakranijskog krvotoka transkranijaskim doplerom, koje je prije bilo moguće provesti samo kod djece sa otvorenom fontanelom ili za vrijeme neurokirurških zahvata, obzirom na to da su kosti glave bile ozbiljna prepreka neinvazivnom dopler ispitivanju, jer su znatno slabile ultrazvučne zrake

¹²⁶. Aaslid i suradnici su prevladali taj problem uporabom pulzirajućeg doplera niskih frekvencija od 2 MHz, stavljajući sondu na najtanji dio temporalne kosti odmah iznad zigomatičnog luka. Navedena frekvencija se pokazala dovoljno jakom u prodiranju kroz kosti glave i registriranju zadovoljavajućih reflektiranih ultrazvučnih signala iz bazalnih arterija mozga. Razvoj TCD-a omogućio je pouzdani, neinvazivni i brz prikaz moždane hemodinamike, izvrsne vremenske rezolucije, koji pruža brojne informacije o stanju krvnih žila mozga ^{104,111,127}.

TCD omogućuje ispitavanje hemodinamike svih žila Willisovog kruga i vertebrobazilarnog sliva. Budući da je to «slijepa» metoda, jer detektiramo samo dopler signal krvne struje, korekcija kuta insonacije nije moguća. Uprkos tome, dobivene frekvencije u velikoj mjeri odražavaju pravu brzinu strujanja krvi (BSK), jer su ispitivane žile većinom položene u lateromedijalnom smjeru, pa je kut između sonde i žile malen. Prilikom interpretacije rezultata važno je da je uzorak ispitivanja kod TCD-a veći od promjera ispitivane žile, tako da je dobivena brzina odraz BSK u insoniranoj žili, ali i svih vaskularnih struktura u blizini žile ¹²⁵.

Insonacija intrakranijskih žila izvodi se pomoću sonde koja se drži u ruci i prislanja na kožu glave preko kontaktne paste i to na točno određena mjesta koja se zovu “koštani prozori”. To su specifična područja lubanje gdje je kost prirodno tanja tako da ne dolazi do pretjerane atenuacije ultrazvučnog vala. Opisana su tri osnovna puta, tri “akustična prozora”, za pristup intrakranijskim arterijama: transtemporalni, transorbitalni i transforamenalni i okcipitalni prozor ¹²⁶. Transkranijски pristup na bazalne moždane arterije kroz transtemporalni prozor nalazi se na temporalnoj kosti iznad zigomatičnog luka. Podijeljen je u tri zone, prednji, srednji i stražnji temporalni prozor. Prednji temporalni prozor smješten je iza frontalnog nastavka zigomatične kosti. Stražnji temporalni prozor nalazi se neposredno ispred uha, a srednji je između njih. Transtemporalni pristup je glavni pristup, jer se kroz njega ispituju ACA, ACM, ACP i karotidni sifon, kao i kolateralni kanali ACoA i ACoP. Insonacija u temporalnoj regiji radi se kroz solidno koštano tkivo. Kod mladih odraslih ispitanika obično je moguće dobiti dobar signal s relativno velikog područja. No, kod starijih je ljudi, osobito kod žena, zbog zadebljanja kosti glave, ponekad jedva moguće dobiti signale kroz mali prozor te se procjenjuje da je zbog toga onemogućena TCD pretraga u oko 10% bolesnika. Prilikom traženja signala potrebno je ispitati sva tri prozora da bi se analizirao signal najbolje kvalitete. Kod insonacije kroz transorbitalni prozor, kojim se ispituju karotidni sifon, oftalmična arterija, a moguće je insonirati i ACA, ultrazvučni val prolazi kroz bulbus oka i tanki koštani stražnji zid orbite. Transforamenalni ili okcipitalni prozor nalazi se između lubanje i atlasa te

se postavljanjem sonde u medijalnu liniju insonira intrakranijski dio VA i proksimalni dio BA. Pretraga intrakranijskih krvnih žila TCD-om se izvodi tako da kod insonacije kroz temporalni prozor ispitanik leži, a kod pregleda vertebrobazilarnog sustava, kroz okcipitalni prozor, bolesnik sjedi ¹²⁵. Za točnu identifikaciju arterija postoje tri glavna izvora informacija: dubina ispitivanja i kut sonde, smjer cirkulacije (prema sondi ili od sonde) i SBSK i odgovor signala na kompresiju ipsilateralne ACI ^{128,129}.

Tablica 2. Kriteriji za TCD-identifikaciju krvnih žila ¹³⁰.

ARTERIJA	PRISTUP	USMJERENOST SONDE	DUBINA (mm)	SMJER PROTOKA	SBSK (cm/s)	SBSK I SMJER NAKON KOMPRESIJE ACI
ACM	temporalni	ravno	30-60	prema sondi	55±12	↓
ACA	temporalni	gore i naprijed	60-80	od sonde	50±11	↓ ili obrnuti
ACP (P1)	temporalni	dolje i natrag	60-70	prema sondi	39±10	↓, ↑ ili bez promjene
ACP (P2)	temporalni	dolje i natrag	60-70	od sonde	40±10	↓ ili bez promjene
CS	temporalni	ravno	60-80	oba smjera	41±14	↓
VA	okcipitalni	/	60-90	od sonde	38±10	/
BA	okcipitalni	/	80-120	od sonde	41±10	/

ACP se najlakše insonira u P1 segmentu (P1 segment - proksimalni ili prekomunikantni i P2 – distalni ili postkomunikantni) i to usmjeravanjem sonde prema natrag. Traženje signala ACP pak ođer počinje s terminalnim dijelom ACI grananja, kao referentne točke, podešavajući dubinu 5 mm dublje i usmjeravajući ultrazvučnu zraku prema natrag. Kriteriji za identifikaciju ACP su:

1. Signal se javlja na dubini od 60-70 mm. Nađeni signal lociran je u smjeru prema straga u odnosu na ACI i ACM. Ne može se skenirati plice od 55 mm. To ga razlikuje od ACM, koja se može skenirati sve do 30 mm.
2. Smjer signala od najproksimalnijeg dijela ACP je prema sondi. Daljnjim nagibanjem sonde prema natrag na otprilike istoj dubini počinje se registrirati signal usmjeren od sonde, signal P2 segmenta ili oba smjera istovremeno zbog zaokretanja žile. Doplerov pomak u ACP uvijek je u zdravih ljudi niži od onog u ACM. U slučaju okluzivnog

procesa u karotidnoj cirkulaciji zbog razvoja stražnjeg kolateralnog puta povećava se brzina u P1 segmentu ACP i ACoP.

3. Na kompresiju ACC povećava se BSK što upućuje na uključivanje stražnjeg dijela Willisovog kruga u kolateralnoj opskrbi, ili pak promjena uopće nema ¹²⁵.

Ultrazvučna pretraga intrakranijskih žila TCD-om nam omogućuje praćenje promjena u moždanoj cirkulaciji u fiziološkim uvjetima i u različitim patološkim stanjima ¹⁰⁵. Signal dobiven TCD-om služi isključivo za procjenu hemodinamike. Relativne promjene moždane hemodinamike se mogu objektivno mjeriti i onoliko često koliko je to potrebno. TCD omogućuje dijagnosticiranje stenoza intrakranijskih žila, AV malformacija, angioma, moždane smrti, hemodinamsku evaluaciju tandemskih lezija, kapacitet kolateralne cirkulacije, praćenje vazospazma, edema mozga i intraoperativno praćenje, klasifikaciju i prevenciju moždanog udara, procjenu moždane vazoreaktivnosti, detekciju mikroembolija i moždane autoregulacije, analizom moždanog mikrocirkulatornog odgovora nakon primjene različitih vazoaktivnih podražaja ili funkcionalnih testova. Parametri koji se analiziraju nakon što se identificira određena žila su: srednja brzina strujanja krvi (SBSK), simetričnost protoka, pulsatilnost i izgled doplerovog spektra ^{105,127}. Normalne vrijednosti su prikazane u Tablici 1, međutim one se razlikuju prema raznim autorima. Svaki laboratorij u kojem se vrši ultrazvučna pretraga TCD-om mora imati dobro definirane dijagnostičke kriterije za interpretaciju TCD nalaza potvrđene usporedbom s angiografskim nalazima, bilo vlastite, bilo već ranije publicirane od drugih autora ^{128,131}. Prilikom interpretacije nalaza treba uzeti u obzir da BSK nije konstantna već je podložna promjenama pod utjecajem različitih čimbenika; moždani protok i BSK smanjuju se s dobi, hipertenzija povećava SBSK i pulsatilnost; hiperventilacija smanjuje SBSK i povećava pulsatilnost, hiperkapnija povećava SBSK i smanjuje pulsatilnost; BSK je obrnuto proporcionalna viskoznosti krvi ¹²⁸. Izgled hemodinamskog spektra ovisi i o stanju žila proksimalno i distalno od ispitivanog uzorka. Signal može biti promijenjen zbog čestih varijacija Willisovog kruga ⁹⁸. Pulsatilnost je odraz cerebrovaskularnog otpora i daje oblik hemodinamskom spektru. Većina aparata taj indeks izračunava automatski. U intrakranijskim arterijama prisutan je niski indeks pulsatilnosti (0.6-1.1) ¹²⁵.

1.5.2.2. TCD - funkcionalno testiranje moždanog krvotoka (fTCD)

Osnovni pregled transkranijalnim doplerom, mjerenje brzina strujanja krvi u bazalnim moždanim arterijama, daje informacije o funkciji moždanog krvotoka u bazalnim uvjetima,

no ne pruža informacije o promjenama moždanog protoka za vrijeme fizioloških i patoloških procesa unutar organizma. Provođenje funkcijskih testiranja moždanog krvotoka pomoću testova autoregulacije, vazoreaktivnosti i testova kortikalne aktivacije funkcijskim TCD-om (fTCD) ima važnu ulogu u procjeni stanja moždane hemodinamike i regulacijskog kapaciteta moždanih krvnih žila te stoga predstavlja vrlo važno područje kako u istraživanjima moždanog krvotoka zdravih osoba tako i u sklopu dijagnosticiranja različitih patoloških stanja. Promjene moždanog protoka i brzine strujanja krvi unutar moždanih arterija mogu se registrirati raznim metodama: ksenon CT, PET, SPECT, f-MRI i TCD-om. Transkranijskim doplerom prate se promjene brzine strujanja krvi u bazalnim moždanim arterijama, obično se insonira ACM ili ACP, a ustanovilo se da i stražnji krvotok jednako reagira na podražaje, tako da su tijekom testova autoregulacije i vazoreaktivnosti odgovori u AB i ACM bili podjednaki¹³². Svaka od metoda ima svoje prednosti i ograničenja. Vrijednost transkranijskog doplera je u njegovoj izvrsnoj vremenskoj rezoluciji što omogućava trenutno praćenje promjena koje nastaju u ispitivanom dijelu moždanog krvotoka.

1.5.2.2.1. fTCD u procjeni moždane autoregulacije

Stanje moždane autoregulacije moguće je direktno ispitati mjereći brzinu strujanja krvi u bazalnim moždanim žilama tijekom promjena krvnog tlaka. Ta se mjerenja mogu provesti za vrijeme konstantnih promjena krvnog tlaka, tzv. «statička autoregulacija», ili se pak mjerenje promjene brzine strujanja krvi provodi nakon brze promjene krvnog tlaka «dinamička autoregulacija»¹¹⁴. Usporedba ove dvije metode je pokazala visoku podudarnost rezultata¹³³. Statička autoregulacija se ispituje primjenom farmakoloških sredstava koja uzrokuju promjenu krvnog tlaka (fenilepinefrin), no iako je takvo testiranje jednostavno, jer nije potrebna suradnja ispitanika, zbog mogućih nuspojava teži se drugim načinima testiranja. Dinamička autoregulacija ispituje se metodama koje brzo i kratkotrajno mijenjaju vrijednosti krvnog tlaka¹²⁰. Najčešće primjenjivana je metoda «natkoljениčnih manžeta», koju je prvi put opisao Aaslid 1989. godine¹¹¹. Smielewski je u svojem istraživanju prvi primijenjivao test tranzitorne hiperemije¹³⁴. Testovi spontane spore promjene krvnog tlaka omogućuju sofisticirano mjerenje moždane autoregulacije. Kod takvih mjerenja koriste se fiziološka zbivanja koja mijenjaju krvni tlak poput dubokog disanja¹³⁵. Ortostatsko testiranje moždane autoregulacije je vrlo jednostavna i poznata metoda, no promjene brzina strujanja krvi ne ovise samo o autoregulaciji, o arterijskom sistemu, već i o drugim čimbenicima poput venske konstrikcije, intrakranijskog tlaka i sl¹³⁶. Osim o promjenama arterijskog tlaka, brzine

strujanja krvi u moždanim arterijama ovise i o intrakranijskom tlaku. Ako je arterijski tlak konstantan, brzine strujanja krvi direktno koreliraju s visinom intrakranijskog tlaka ¹³⁷.

Do sada su provedena brojna istraživanja koja su pokazala kako je moždana autoregulacija u različitim kroničnim i akutnim bolestima promijenjena ¹³⁸⁻¹⁴¹ te kako i MS ima sekundarni učinak na moždanu autoregulaciju ^{142,143}. Rezultati istraživanja Gonula i suradnika u bolesnika s MS-om mjerenjem srednjih brzina strujanja krvi (SBSK) u ACM fTCD-om prilikom testa na nagibnom stolu i istovremenim mjerenjem krvnog tlaka i srčane frekvencije nisu pokazali statistički značajnu razliku između bolesnika s MS-om i zdravih ispitanika u ležećem položaju. Ipak, nakon podizanja nagibnog stola, vrijednosti SBSK su bile niže u bolesnika s MS-om nego u zdravih ispitanika, posebice u skupini s EDSS ≥ 2 . Navedeni rezultati upućuju na moguću povezanost poremećaja moždanog vazomotornog odgovora i MS-a ¹⁴⁴. Shodno tome, McDougall and McMeod su utvrdili povezanost između težine bolesti i poremećaja autonomnih testova ¹⁴⁵. Linden i suradnici su pokazali kako u bolesnika s MS-om ortostatske promjene izazivaju značajno smanjenje SBSK u mozgu, uprkos održanju normalnih vrijednosti krvnog tlaka ¹⁴⁶. Poznato je kako čeona kora, limbički sustav i hipotalamus mogu utjecati na funkciju autonomnog živčanog sustava ^{147,148}. Saari i suradnici i Vita i suradnici su utvrdili povezanost između lezija u moždanom deblu i zahvaćenosti autonomnog živčanog sustava ^{149,150}. Ipak, Frontoni i suradnici mjerenjem promjenjivosti R-R intervala, srčane frekvencije i krvnog tlaka, a u svrhu procjene funkcije autonomnog živčanog sustava, nisu pronašli povezanost između autonomne disfunkcije i lezija na MRI-u u bolesnika s MS-om ¹⁵¹. Istraživanjem Gonula i suradnika nije utvrđena povezanost između smještaja lezija na MRI-u i promjena u SBSK u mozgu tijekom testa na nagibnom stolu u bolesnika s MS-om, ali je istraživanje pokazalo kako je u bolesnika s MS-om moguća procjena moždane autoregulacije TCD-om ¹⁴⁴.

1.5.2.2.2. fTCD u procjeni vazomotorne reaktivnosti

Osnova testiranja moždane vazoreaktivnosti (VMR) je izlaganje moždanog krvotoka nekom vazoaktivnom podražaju, nakon čega dolazi do promjene volumena protoka kroz moždane krvne žile, što se transkranijalnim doplerom bilježi kao promjena brzine strujanja krvi u bazalnim moždanim arterijama. Testiranja se baziraju na promjeni koncentracije CO₂ u krvi, odnosno promjeni pH krvi. Hiperkapnija i sniženje pH se može postići udisanjem CO₂, zadržavanjem daha ili primjenom acetazolamida ^{152,153} što kod zdrave osobe dovodi do vazodilatacije malih moždanih arteriola, povećanja protoka i povećanja brzine strujanja krvi u

bazalnim moždanim arterijama. Hipokapnija i alkalozia dovode do vazokonstrukcije malih arteriola što se manifestira smanjenjem brzine strujanja krvi u velikim arterijama na bazi mozga. Odnos između CO_2 i postotka promjene brzine strujanja krvi može se prikazati i S-krivuljom za različite perfuzijske tlakove. Usporedbom stimulacije ugljičnim dioksidom i acetazolamidom dobiveni su rezultati koji pokazuju snažnu korelaciju ove dvije metode u ispitivanju moždane vazoreaktivnosti¹⁵⁴. Vazodilataciju moždane mikrovaskulature moguće je inducirati i primjenom L-arginina¹⁵⁵. VMR možemo opisati kao primjerenu ili oštećenu. Povećanje SBK u moždanim arterijama od oko 40% i povećanje protoka krvi kroz mozak od 20-30% nakon primjene acetazolamida ukazuje na očuvanu VMR što je potvrđeno studijama provedenim na zdravim ispitanicima¹⁵⁶. Ringelstein je pronašao prosječno povećanje SBK od 50% kod zdravih dobrovoljaca nakon udisanja CO_2 ¹⁵⁷. Markus i Cullinane su koristili unaprijed određenu graničnu vrijednost od 20% za 8% CO_2 VMR¹⁵⁸. Silvestrini i suradnici su predložili graničnu vrijednost od 0,69 za test zadržavanja daha kako bi se razlikovala očuvana i oštećena VMR¹⁵⁹. Iako ovi pragovi vrijednosti nisu bili potvrđeni i samo okvirno prikazuju točno stanje mVMR, čini se da ove granice prihvatljivo određuju stupanj oštećenja.

Testiranje VMR-a fTCD-om se obično izvodi kod bolesnika u ležećem položaju, sa zatvorenim očima, insoniraju se simultano obostrano željene moždane arterije, najčešće ACM te se prate promjene brzina strujanja krvi prije i nakon podražaja. Tijekom pretrage korisno je kontinuirano pratiti krvni tlak, jer se kod promjena vrijednosti krvnog tlaka uključuju autoregulacijski mehanizmi koji se preklapaju s mehanizmima vazoreaktivnosti, što može smanjiti objektivnost pretrage¹⁶⁰.

U posljednjih nekoliko godina razvijeno je nekoliko metoda u procjeni VMR-a. Pouzdana, ali vrlo skupa metoda je pozitronska emisijska tomografija (PET), koja osim kvocijenta između CBF i CBV kao pokazatelja VMR-a pruža informacije i o stopi ekstrakcije kisika iz krvi. Ostale metode pružaju samo indirektne informacije o VMR-u izazivanjem dilatacije intracerebralnih arteriola, što se postiže ili povećanjem arterijskog pCO_2 (CO_2 test) ili intravenskim injiciranjem acetazolamida. Očekivani porast CBF uzrokovan hiperkapnijom može se mjeriti metodom single photon emission tomography (SPECT), kompjutoriziranom tomografijom (xenon-CT), MRI-om (magnetic resonance imaging), ili, mnogo jednostavnije fTCD-om. Iako sve te metode imaju svoje prednosti i mane, pružaju informacije o moždanoj hemodinamici koje su međusobno usporedive^{131,161}.

Tablica 3. Usporedba metoda prikaza moždanog protoka ¹²⁰.

METODA	PET	SPECT	Xe-CT	fMRI	TCD
TRAJANJE PRETRAGE	1-2h	1-2h	60-90min	minute	minute –1h
IZOTOP	fluor-glukoza	tehnecij HMPAO	ksenon/kisik	/	/
REZOLUCIJA	~5mm	~8-10mm	~5mm	<1mm	nema slike
MOGUĆNOST PONAVLJANJA	ograničeno	ograničeno	ograničeno	proizvoljno	proizvoljno
MJERENJE	metabolizam, regionalni protok	regionalni protok	regionalni protok	deoksigenirani Hb	BSK
PRISTUPAČNOST	niska	visoka	niska	niska	visoka
CILJNE ŽILE	tkivna vaskulatura	tkivna vaskulatura	tkivna vaskulatura	venule	velike arterije

TCD pruža informacije o BSK bazalnih krvnih žila mozga u živom vremenu, ali ne i o CBF. Uporaba TCD-a u procjeni VMR-a pretpostavlja konstantnost promjera insonirane žile. Stoga povezanost izmjerene doplerske frekvencije i CBF nije zajamčena, što može značiti pod- ili precjenjivanje VMR-a. Postoje dokazi da kod mjerenja VMR-a ipak ne dolazi do promjena promjera moždanih arterija ¹¹⁵. Zbog ograničene prostorne rezolucije, TCD omogućuje procjenu moždanih BSK samo u velikim krvnim žilama, dok je procjena promjena BSK malih krvnih žila, uključivo i kortikalne moguća ekstrapolacijom ¹²⁵. Rezultati VMR smatraju se indeksom sposobnosti moždanog krvotoka za adaptacijske promjene, koja može biti smanjena ili iscrpljena u različitim patološkim stanjima koja utječu na integritet krvnih žila mozga. U patološkim stanjima odgovor na stimulus je manji, što upućuje na smanjenu sposobnost vazodilatacije, ali i vazokonstrikcije, odnosno na smanjeni kapacitet kompenzacije poremećaja krvotoka ¹⁶². Zbog jednostavnosti i mogućnosti opetovanih izvođenja, testiranje vazoreaktivnosti provođeno je kod raznih bolesti i stanja, a rezultati su se pokazali korisnim pokazateljima težine i ishoda bolesti ¹⁶³⁻¹⁶⁷. Uzuner i suradnici su u svom istraživanju fTCD-om u bolesnika s MS-om ispitivali vazomotornu reaktivnost ACM testom zadržavanja daha. U bolesnika s različitim stupnjevima aktivnosti bolesti, nisu izmjerene značajne razlike u moždanoj vazomotornoj reaktivnosti između bolesnika s relapsno-remitirajućim oblikom MS-a (RRMS) i zdravih ispitanika, premda je izmjerena VMR u bolesnika s RRMS-om bila nešto niža. Njihovi rezultati upućuju kako su male krvne žile i njihov funkcionalni kapacitet u različitim aktivacijskim stupnjevima MS-a uredni ¹⁶⁸.

1.5.2.2.3. fTCD u procjeni neuronske aktivnosti

Testiranje kortikalne aktivnosti temelji se na uskoj poveznosti moždane aktivnosti, metabolizma i krvotoka. Pod pretpostavkom da je promjer krvnih žila stalan, promjene BSK u bazalnim krvnim žilama mozga odražavaju i promjene CBF. Posljedično i promjene promjera u krvnim žilama malog otpora uzrokovane promjenom metabolizma dovode do promjena u BSK bazalnih krvnih žila. fTCD u testiranju kortikalne aktivnosti te promjene registrira u «živom vremenu» i istovremeno omogućuje istraživanje moždanih funkcija pri čemu je komplementarna metoda PET-u ili funkcionalnom MRI-u¹²⁰. Do sada su istraživanja rađena gotovo sa svim modalitetima podražaja, od vidnih, slušnih, motoričkih pa do kognitivnih i emotivnih. Koji će se arteriju insonirati tijekom testiranja ovisi o dijelu kore koji se podražuje. Najčešće se testiraju odgovori u ACM i ACP. Evocirani odgovori u ACM su općenito slabiji od vidnih evociranih odgovora u ACP nakon vidnog podraživanja. Ovisi prvenstveno o vrsti podražaja odnosno o povezanosti područja mozga koji se podražuje i opskrbnog područja krvne žile. Većina do sada korištenih podražaja u testiranju evociranog odgovora u ACM dovodi i do aktivacije većeg dijela ili cijelog opskrbnog područja ACP. Pouzdani evocirani odgovor u ACM postiže se motornim, senzornim, kognitivnim i emocionalnim podražajima.

Testiranja kortikalne aktivnosti fTCD-om u opskrbnom području ACP najčešće se provode uporabom vidnih podražaja. Na taj način se aktivacija strijatalnih i ekstrastrijatalnih neuronskih mreža koristi u izazivanju vidnih evociranih odgovora BSK u ACP. Pošto kortikalna aktivnost ovisi o stanju moždane autoregulacije, vidni je evocirani odgovor ovisan o kapacitetu cerebrovaskularne rezerve¹⁶⁹. Prednost ispitivanja vaskularnog odgovora na vidne podražaje leži u činjenici da zbog aktivacije vidne kore dolazi do promjena BSK samo u ACP jer isključivo ona opskrbljuje vidnu koru. Ta činjenica umanjuje nedostatak slabe prostorne rezolucije fTCD-a kao metode. Prvi je takvo ispitivanje izvršio R. Aaslid, zabilježivši povećanje brzine u obje ACP tijekom svjetlosnih podražaja te utvrdivši kako primjenom konstantnog vidnog podražaja dolazi do habituacije i vraćanja moždanog protoka prema bazalnim vrijednostima. Tim istraživanjem Aaslid je ustanovio da je ispitivanje vazomotornog odgovora ACP svjetlom najjači ispit fiziološkog autoregulacijskog odgovora uopće¹⁶².

Testiranje neurovaskularnog odgovora fTCD-om provodi se obostranom simultanom insonacijom ispitivanih arterija. Kod testiranja odgovora u ACP poželjno je insonirati P2 segment koji isključivo opskrbljuje vidnu koru. Nakon postavljanja ultrazvučnih sonde i ostale

potrebne opreme, s testiranjem se počinje nakon razdoblja prilagodbe (obično pet minuta), kad je bolesnik opušten što je više moguće. Testiranja su obično koncipirana tako da se razdoblja podraživanja, obično u trajanju od 20 sekundi, izmjenjuju s razdobljima odmora istog trajanja. Visina odgovora se izražava kao postotak povećanja brzine strujanja krvi u odnosu na vrijednosti u bazalnom razdoblju. Za izračunavanje razlike između razdoblja mirovanja i razdoblja podraživanja, uzimaju se vrijednosti brzina strujanja krvi prije testa i maksimalne brzine nakon početka podražaja (obično se postižu nakon 10-15 sekundi). Standardne vrijednosti neurovaskularnog odgovora nije jednostavno odrediti, budući da on ovisi o brojnim čimbenicima. Kod testiranja neurovaskularnog odgovora svaki laboratorij treba odrediti svoje referentne vrijednosti u kontrolnoj skupini, strogo se pridržavajući protokola u nastavku ispitivanja kako bi rezultati bili što pouzdaniji. Kod testiranja vidnih evociranih odgovora situacija je nešto jednostavnija, jer vrijednosti odgovora ovise samo o vrsti podražaja, tako da postoji više istraživanja čiji se rezultati mogu uzeti kao odrednica^{111,170}. Pokazalo se da nije samo porast brzine strujanja krvi parametar koji ukazuje na promjene moždane vazoreaktivnosti, već je bitno uključiti i druge parametre kao što je vrijeme reagiranja, atenuacija ili frekvencija reakcije za što točniju procjenu. Postoje različiti stavovi o osjetljivosti upotrebe maksimalne i brzine strujanja krvi na kraju dijastole^{171,172}.

Do sada su rađena testiranja evociranog odgovora vidnim podražajima u različitim bolestima i stanjima i većina je tih ispitivanja dokazala smanjen odgovor na vidne podražaje¹⁷³⁻¹⁷⁷, osim kod bolesnika s migrenom, kod kojih je nađen pojačan odgovor u razdoblju između dva migrenska napada¹⁷⁸. U bolesnika s MS-om su do sada, prema nama dostupnim spoznajama, objavljena samo dva istraživanja stražnjeg moždanog krvotoka fTCD-om^{179,180}. Dosadašnje pretpostavke govore kako je u bolesnika s MS-om uslijed demijelinizacije i aksonskog oštećenja neuronska reaktivnost niža u odnosu na zdravu populaciju. Naprotiv, rezultati navedenih istraživanja u bolesnika s MS-om pokazali su višu reaktivnost ACP na vidni podražaj od zdravih ispitanika, što izgleda proturječno^{179,180}. U dosadašnjim ispitivanjima kao vidni podražaj korišteni su cilindri sa složenim, pokretnim, vidnim objektima, što je za bolesnike s MS-om iscrpljujuće, a u obzir nije uzeta dinamička komponenta vazomotornog odgovora^{179,180}. Mjerenje vazomotornog odgovora u ACP na neuronsku aktivnost izazvanu podraživanjem bijelim svjetlom fTCD-om do sada je rađeno u bolesnika sa značajnom stenozom ili okluzijom ACI i u bolesnika sa okluzijom vertebralne arterije, standardizirana je metoda i potpuno neinvazivna, jednostavna i pouzdana^{181,182}. Stoga postoji potreba za izvođenjem kontroliranog istraživanja testiranja moždane vazomotorne reaktivnosti u ACP u bolesnika s MS-om standardnom metodom fTCD-om.

2. HIPOTEZA

Bolesnici s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS) imaju promijenjen moždani vazomotorni odgovor u stražnjoj moždanoj arteriji (ACP) na vidni podražaj bijelim svjetlom zbog oštećenja vidnog puta.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.a. Glavni ciljevi istraživanja:

1. utvrditi kako je u bolesnika s RRMS-om moždana vazomotorna reaktivnost u ACP podraživanjem bijelim svjetlom metodom funkcijskog transkranijuskog doplera (fTCD) promijenjena u odnosu na zdrave ispitanike;
2. utvrditi da li se u bolesnika s RRMS-om koji su preboljeli retrobulbarni neuritis moždana vazomotorna reaktivnost u ACP podraživanjem bijelim svjetlom metodom fTCD-a razlikuje u odnosu na bolesnike s RRMS-om koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis.

3.b. Specifični ciljevi:

1. utvrditi postoje li razlike u srednjim brzinama strujanja krvi (SBSK), srednjem vremenu reagiranja (SVR) i maksimalnoj amplitudi vazomotornog odgovora u ACP podraživanjem bijelim svjetlom metodom fTCD-a u bolesnika s RRMS-om u odnosu na zdrave ispitanike;
2. utvrditi postoji li razlika u moždanoj vazomotornoj reaktivnosti u ACP podraživanjem bijelim svjetlom metodom fTCD-a u bolesnika s RRMS-om koji su preboljeli retrobulbarni neuritis u odnosu na bolesnike s RRMS-om koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis, a obzirom na stranu mjerenja;
3. utvrditi postoji li povezanost između moždanog vazomotornog odgovora u ACP podraživanjem bijelim svjetlom metodom fTCD-a i nalaza vidnih evociranih potencijala (VEP) u bolesnika s RRMS-om.

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno kao prospektivna studija u Laboratoriju za cerebrovaskularnu dijagnostiku i Laboratoriju za elektrofiziologiju Klinike za neurologiju KBC "Sestre milosrdnice", Referentnog centra za neurovaskularne poremećaje i Referentnog centra za glavobolje Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske.

U istraživanje su uključeni bolesnici sa relapsno - remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS) prema McDonaldovim kriterijima ⁸⁵, koji su bili hospitalizirani u Klinici za neurologiju ili su pregledavani ambulantno.

McDonaldovi kriteriji ⁸⁵ za RRMS su:

1. Pregled mora pokazati objektivne poremećaje središnjeg živčanog sustava (SŽS).
2. Simptomatologija mora odražavati zahvaćenost puteva bijele tvari mozga, uključujući piramidne i cerebelarne puteve, medijalni longitudinalni fascikul, očni živac i stražnje kolumne.
3. Pregled ili anamneza moraju prikazivati zahvaćenost dvaju ili više sustava SŽS-a. MRI može prikazati drugu leziju ako je prva prikazana pregledom. Vidni evocirni potencijali mogu pokazati drugu leziju ako ona nije vidljiva na kliničkom pregledu.
4. Klinička slika mora sadržavati dvije ili više odvojenih epizoda pogoršanja u različitim dijelovima SŽS-a, svaka epizoda mora trajati najmanje 24 sata sa učestalošću pojavljivanja od najmanje jedanput mjesečno, ili postupnu progresiju u posljednjih 6 mjeseci ako je praćena povećanom IgG sintezom dvaju ili više oligoklonalnih protutijela. MRI može poslužiti kao pokazatelj širenja bolesti ako je vidljiva nova lezija na T2 sekvenci ili Gd-MRI u posljednja 3 mjeseca ili više mjeseci od početnog kliničkog simptoma.
5. Bolesnikova klinička slika nije posljedica druge bolesti.

Neurološki status bolesnika utvrđen je obzirom na proširenu ljestvicu statusa onesposobljenosti (*Expanded disability status scale Kurtzke* – EDSS) ⁵⁴. U istraživanje su uključeni bolesnici sa EDSS ≤ 6.

Skupina bolesnika s RRMS-om podijeljena je u dvije podskupine: bolesnici koji su preboljeli retrobulbarni neuritis i bolesnici koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis.

U kontrolnu skupinu uključeni su zdravi ispitanici, dobrovoljci, sukladne dobi i spola sa ispitivanom skupinom.

Potrebna veličina uzorka prema analizi snage testa za ANOVA uz $\alpha < 0,01$ i snagu od 90 % iznosila je 16 bolesnih ispitanika po podskupini te 30 zdravih ispitanika. U istraživanje je uključeno ukupno 50 bolesnih ispitanika (25 s preboljelim retrobulbarnim neuritisom i 25 bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis) te 30 zdravih ispitanika.

Kriteriji za neuključivanje bolesnika u istraživanje bili su: okoštali temporalni prozori, bolesnici s detektiranim stenozama ili okluzijom intra- i ekstrakranijskih krvnih žila mozga, nekooperabilni bolesnici (poremećaji stanja svijesti, demencija, koma), bolesnici sa srčanim bolestima (atrijska fibrilacija, infarkt srca, prohodan foramen ovale, aneurizma atrijske pregrade, prolaps mitralnog zaliska), bolesnici s nereguliranom hipertenzijom, šećernom bolesti i migrenom. Svi ispitanici su bili suzdržani od pijenja alkohola i kofeinskih pića, od pušenja te od uzimanja određenih lijekova (nitarti, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, antikoagulantni lijekovi i vazodilatatori) najmanje 24 sata prije samog ispitivanja.

4.2. Metode istraživanja

Svim ispitanicima uzeta je anamneza, somatski i neurološki status. Svim bolesnicima učinjena je MRI mozga i VEP.

Kod svih ispitanika učinjena je kolor dopler sonografija i PDI (power doppler imaging) karotidnih i vertebralnih arterija, transkranijaska dopler sonografija Willisovog kruga i vertebrobazilarnog sliva te ispitivanje vazoreaktivnosti naizmjeničnim podraživanjem vidne kore bijelim svjetlom.

Kriteriji za ekstrakranijsku značajnu stenozu ili okluziju unutarnjih karotidnih arterija (ACI) i vertebralnih arterija (AV) su standardizirani kriteriji prema color doppler flow imaging (CDFI) kriterijima Laboratorija za cerebrovaskularnu dijagnostiku Klinike za neurologiju KBC "Sestre milosrdnice"¹⁸¹. Pregled ekstrakranijskog dijela karotidnih i vertebralnih arterija izveden je metodama kolor dopler i PDI sonografije ultrazvučnim kolor kodiranim dupleks aparatom ALOKA Prosound 5500 s linearnom sondom od 7,5 MHz za morfološki prikaz i 5 MHz pulsirajućim doplerom za ispitivanje hemodinamike prema gore navedenim standardiziranim kriterijima¹⁸¹.

Transkranijaska dopler sonografija Willisovog kruga i vertebrobazilarnog sliva u fiziološkim uvjetima izvedena je pomoću transkranijaskog doplera MultiDop X4 DWL, Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, sa sondom od 2 MHz držanom u ruci. Arterije Willisovog kruga insonirane su kroz temporalni prozor, a AV i bazilarna arterija (AB) kroz okcipitalni prozor, standardnim tehnikama¹²⁸. Kriteriji za intrakranijsku značajnu stenozu ili okluziju krvnih žila Willisovog kruga su gore navedeni standardizirani kriteriji prema kriterijima Laboratorija za cerebrovaskularnu dijagnostiku Klinike za neurologiju KB "Sestre milosrdnice"¹²⁸. Utvrđena stenozna ili okluzivna neke od arterija Willisovog kruga bile su kriterij za neključivanje bolesnika u istraživanje.

Ispitivanje vazomotornog odgovora moždanog krvotoka na vidne podražaje izvršeno je pomoću transkranijaskog dopler aparata MultiDop X4 DWL, Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, istovremenom insonacijom obje stražnje moždane arterije, preko transtemporalnih koštanih prozora, pomoću dvije sonde od 2 MHz pričvršćene na transtemporalne prozore pomoću posebnog okvira. Insoniran je P2 segment ACP, koji daje signal usmjeren od sonde. Nakon registracije signala zadovoljavajuće kvalitete, sonde su pričvršćene u tom položaju. Cjelokupno testiranje snimljeno je pomoću aplikacije transkranijaskog aparata za praćenje evociranih protoka koji automatski registrira promjene u brzini strujanja krvi. Ovaj sustav ima dva doplerska kanala koji omogućuju istovremeno bilježenje signala iz krvne žile lijeve i desne strane, tako da su za analizu odgovora na vidni podražaj istovremeno bile mjerene SBSK u obje ACP. Ispitanici su bili testirani u polusjedećem položaju, u mračnoj, tihoj sobi, čime se željelo izbjeći bilo kakav drugi podražaj, nakon razdoblja prilagodbe, odnosno mirovanja sa zatvorenim očima u trajanju od 10 minuta. Kao vidni podražaj uporabljena je svjetiljka sa žaruljom snage 100W, smještena 50 cm ispred glave ispitanika. Nakon razdoblja prilagodbe mjerene su SBSK u desnoj i lijevoj ACP, nakon što je ispitanik otvorio oči, gledajući ispred sebe u bijelu praznu površinu, bez dodatnog vidnog podražaja. Nakon toga slijedio je odmor sa zatvorenim očima u trajanju od dvije minute. Po isteku dvije minute uslijedilo je mjerenje SBSK i SVR u lijevoj i desnoj ACP dok ispitanik ima zatvorene oči, u trajanju od jedne minute. Nakon toga ispitanik je bio zamoljen da otvori oči i gleda u izvor bijele svjetlosti jednu minutu, pri čemu su ponovo bile registrirane vrijednosti SBSK i SVR u lijevoj i desnoj ACP. Ovakva mjerenja izvršena su u tri navrata u svakoj skupini ispitanika, a u svakom navratu razdoblje sa zatvorenim očima i razdoblje gledanja u izvor bijele svjetlosti trajalo je po jednu minutu. Za analizu je uzeta srednja vrijednost SBSK tijekom jedne minute,

odnosno tijekom naizmjeničnih razdoblja sa i bez podražaja, i srednje vrijeme reagiranja (srednje vrijeme do postizanja maksimalne brzine).

Anamnezu, somatski i neurološki status, kolor dopler sonografiju i power doppler imaging karotidnih i vertebralnih arterija, transkranijsku dopler sonografiju Willisovog kruga i vertebrobazilarnog sliva te ispitivanje vazoreaktivnosti stražnje moždane arterije naizmjeničnim podraživanjem vidne kore bijelim svjetlom izvršila sam osobno.

U provođenju ovog istraživanja poštovala su se sva načela etičnosti, uz odobrenje Etičkih povjerenstava Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu. Istraživanje je provedeno uz pismeni informirani pristanak ispitanika. Ispitanici su u istraživanju sudjelovali dobrovoljno i mogli su prekinuti sudjelovanje u bilo kojem dijelu istraživanja.

4.3. Statistička analiza podataka

Statistička analiza provedena je korištenjem statističkog programskog paketa STATISTICA verzija 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, SAD).

Za prikaz distribucije kontinuiranih varijabli korištena je aritmetička sredina (AS) i standardna devijacija (SD), medijan (M), raspon (minimum te maksimum). Za provjeru normalnosti pojedinih varijabli korišten je Kolmogorov-Smirnov test.

Za prikaz distribucije kategorijskih varijabli korištena je učestalost te postotak. Za usporedbu kategorijskih varijabli među skupinama korišten je hi-kvadrat test.

Za usporedbu kontinuiranih varijabli među skupinama korištena je analiza varijance (ANOVA), a za usporedbu višestrukih mjerenja korištena je analiza varijance (ANOVA) za ponovljena mjerenja te višefaktorska analiza varijance (ANOVA) za ponovljena mjerenja.

Za ocjenu povezanosti pojedinih varijabli korišten je Spearmanov koeficijent korelacije.

Kao statistički značajna korištena je vrijednost $p < 0,05$.

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 50 bolesnih ispitanika sa relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS). Neurološki status bolesnika utvrđen je obzirom na proširenu ljestvicu statusa onesposobljenosti (*Expanded disability status scale Kurtzke* – EDSS)⁵⁴. U istraživanje su uključeni bolesnici sa EDSS≤6.

Skupina bolesnika s RRMS-om podijeljena je u dvije podskupine:

1. 25 bolesnika koji su preboljeli retrobulbarni neuritis (skupina RBN)
2. 25 bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis (skupina nonRBN).

Podkupina od 25 bolesnika koji su preboljeli retrobulbarni neuritis (podskupina RBN) sastojala se od 19 žena (76 %) i 6 muškaraca (24 %). Srednja dob ispitanika u podskupini RBN bila je 32,8 godina sa standardnom devijacijom 9,28 godina, medijanom od 29 godina i rasponom od 18 do 49 godina (Tablica 1 i 2). Srednja vrijednost rezultata EDSS-a bila je 2,94 sa standardnom devijacijom od 2,1 i medijanom 2 (Tablica 3). Srednje vrijeme trajanja bolesti (RRMS) ispitanika u podskupini RBN bilo je 4,12 godina sa standardnom devijacijom od 4,01, medijanom od 2 godine i rasponom godina trajanja bolesti od 6 mjeseci do 13 godina (Tablica 4).

Podkupina od 25 bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis (podskupina nonRBN) sastojala se od 15 žena (60 %) i 19 muškaraca (40 %). Srednja dob ispitanika u podskupini nonRBN bila je 33,2 godine sa standardnom devijacijom 8,86 godina, medijanom od 32 godine i rasponom od 21 do 59 godina (Tablica 1 i 2). Srednja vrijednost rezultata EDSS-a bila je 2,38 sa standardnom devijacijom od 1,76 i medijanom 2 (Tablica 3). Srednje vrijeme trajanja bolesti (RRMS) ispitanika u podskupini nonRBN bilo je 3,94 godina sa standardnom devijacijom od 4,96, medijanom od 1 godine i rasponom godina trajanja bolesti od 6 mjeseci do 20 godina (Tablica 4).

U kontrolnu skupinu uključeno je 30 zdravih ispitanika, 21 žena (70 %) i 9 muškaraca (30 %). Srednja dob zdravih ispitanika bila je 34,17 godina sa standardnom devijacijom 8,58 godina, medijanom od 34,5 godina i rasponom od 18 do 47 godina (Tablica 1 i 2).

Između skupine bolesnika (RBN i nonRBN) i zdravih ispitanika nije utvrđena statistički značajna razlika obzirom na dob (ANOVA $p=0,84$) (Tablica 1) niti spol ($\chi^2=1,52;df=2;p=0,47$) (Tablica 2).

Tablica 1. Razredba ispitanika prema dobi.

	n	Srednja dob (godine)	Median (godine)	Minimum (godine)	Maksimum (godine)	SD
Zdravi	30	34,17	34,5	18	47	8,58
nonRBN	25	33,2	32	21	53	8,86
RBN	25	32,8	29	18	49	9,28

ANOVA F=0,17; p=0,84

Legenda:

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

n - broj ispitanika

SD – standardna devijacija

Tablica 2. Razredba ispitanika prema spolu.

Spol	Žene	Muškarci	Ukupno
RBN	19	6	25
%	76,00%	24,00%	100%
nonRBN	15	10	25
%	60,00%	40,00%	100%
KON	21	9	30
%	70,00%	30,00%	100%

Hi-kvadrat=1,524364; df=2; p=0,46665

Legenda:

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

% - postotak

Tablica 3. Srednja vrijednost rezultata EDSS-a.

	n	Srednja vrijednost EDSS	Median EDSS	SD
nonRBN	25	2,38	2,0000	1,76
RBN	25	2,94	2,0000	2,1

ANOVA $F=1,04$; $p=0,31$

Legenda:

nonRBN –pod skupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

n - broj ispitanika

SD – standardna devijacija

EDSS – *Expanded Disability Status Scale* (proširena ocjenska ljestvica osnesposobljenosti)

Tablica 4. Srednje vrijeme trajanja bolesti (RRMS).

	n	Srednja (godine)	Median (godine)	Minimum (godine)	Maksimum (godine)	SD
nonRBN	25	3,94	1	0,5	20	4,96
RBN	25	4,12	2	0,5	13	4

ANOVA $F=0,02$; $p=0,89$

Legenda:

RRMS – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

n - broj ispitanika

SD – standardna devijacija

Između dviju podskupina bolesnika, RBN i nonRBN, nije utvrđena statistički značajna razlika obzirom na rezultat EDSS-a (ANOVA $p=0,31$) (Tablica 3). Obzirom kako su u istraživanje uključeni bolesnici s $EDSS \leq 6$, učinjena je i razredba obzirom na rezultat EDSS-a od 0 do 6 po podskupinama, koja također nije pokazala statistički značajnu razliku između dviju podskupina ($\chi^2=10,84$; $df=5$; $p=0,06$) (Tablica 5). Statističkom analizom nije utvrđena statistički značajna razlika niti u odnosu na duljinu trajanja bolesti između dviju podskupina (ANOVA $p=0,89$) (Tablica 4).

Tablica 5. Razredba ispitanika obzirom na rezultat EDSS-a.

	EDSS - 0	EDSS - 1	EDSS - 2	EDSS - 3	EDSS - 5	EDSS - 6	Ukupno
RBN	2	4	8	2	2	6	24
%	8,33%	16,67%	33,33%	8,33%	8,33%	25,00%	
nonRBN	2	8	1	6	1	2	20
%	10,00%	40,00%	5,00%	30,00%	5,00%	10,00%	
Ukupno	4	12	9	8	3	8	44
Ukupno %	9,09%	27,27%	20,45%	18,18%	6,82%	18,18%	100,00%

$\chi^2=10,83704$; $df=5$; $p=0,06$

Legenda:

nonRBN –pod skupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

n - broj ispitanika

% - postotak

Obzirom na nalaz P100 latencije vidnih evociranih potencijala (VEP), od 25 bolesnika RRMS-a, podskupina RBN, 18 bolesnika je imalo nalaz produljene P100 latencije (72 %), dok je u 7 bolesnika (28 %) nalaz P100 latencije bio uredan. U podskupini bolesnika RRMS nonRBN, od ukupno 25 bolesnika 8 bolesnika (32 %) je imalo produljen nalaz P100 latencije VEP-a, dok je 17 bolesnika imalo uredan nalaz P100 latencije. Svi zdravi ispitanici imali su uredan nalaz P100 latencije na VEP-u. Ispitivane skupine međusobno su se statistički značajno razlikovale ($X^2=32,22792$; $p<0,0001$). Rezultati su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Razredba ispitanika prema nalazu vidnih evociranih potencijala – P100 latencija.

VEP	P100 - produljen	P100 - uredan	Ukupno
RBN	18	7	25
%	72,00%	28 %	100 %
nonRBN	8	17	25
%	32,00%	68 %	100 %
zdravi	0	30	30
%	0,00 %	100 %	100 %
Ukupno	26	54	80
Ukupno %	32,5 %	67,5 %	100 %

$$\chi^2=32,22792; df=2; p<0,0001$$

Legenda:

VEP – vidni evocirani potencijali

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

RBN -pod skupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

% - postotak

Obzirom na nalaz P100 latencije VEP-a utvrđena je statistički značajna razlika između dviju podskupina (RBN i nonRBN) RRMS bolesnih ispitanika ($X^2=8,012820$; $p=0,00465$).

Tablica 7. Razredba podskupina bolesnih ispitanika (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) prema nalazu vidnih evociranih potencijala – P100 latencija.

VEP	P100 - produljen	P100 - uredan	Ukupno
RBN	18	7	25
%	72 %	28 %	
Ukupno %	36 %	14 %	50 %
nonRBN	8	17	25
%	32 %	68 %	
Ukupno %	16 %	34 %	50 %
Ukupno %	52 %	48 %	100 %

$$\chi^2=8,012820; df=1; p=0,00465$$

Legenda:

VEP – vidni evocirani potencijali

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

Srednje brzine strujanja krvi u ACP u bazalnim uvjetima

U bazalnim uvjetima, odnosno pri otvorenim očima i bez dodatnog podražaja, a nakon razdoblja prilagodbe, nije utvrđena statistički značajna razlika između srednjih brzina strujanja krvi (SBSK) u desnoj ACP (ANOVA F=2,12; p=0,13), kao ni statistički značajna razlika između SBSK u lijevoj ACP (ANOVA F=2,62; p=0,08) između ispitivanih skupina. Rezultati tih mjerenja prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8. Usporedba SBSK u desnoj i lijevoj ACP u bazalnim uvjetima između skupina bolesnih (RRMS; poskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

		n	SBSK u ACP (cm/s ± SD)	Med. (cm/s ± SD)	Min. (cm/s ± SD)	Maks. (cm/s ± SD)	SD	F*	p*
desna ACP	ZDRAVI	30	33,83	33,5	29	49	4,33	2,12	0,13
	nonRBN	25	34,12	33	23	50	5,72		
	RBN	25	31,52	31	24	47	4,81		
lijeva ACP	ZDRAVI	30	33,77	33,5	29	45	3,98	2,61	0,08
	nonRBN	25	33,24	32	23	50	5,91		
	RBN	25	30,96	30	26	47	4,18		

*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda:

SBSK – srednja brzina strujanja krvi

ACP – stražnja moždana arterija

cm/s – centimetri u sekundi

SD – standardna devijacija

n – broj ispitanika

F i p – statistička značajnost

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

**Srednje brzine strujanja krvi u ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku
u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika**

Srednje vrijednosti SBSK u ACP između skupina bolesnih (RRMS; poskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika nisu se statistički značajno razlikovale niti pri izloženosti bijelom svjetlu niti u mraku, kako u desnoj (mrak: ANOVA F=0,76; p=0,47; svjetlo: ANOVA F=0,95; p=0,39), tako ni u lijevoj ACP (mrak: ANOVA F=2,48; p=0,09; svjetlo: ANOVA F=1,99; p=0,14). Rezultati tih mjerenja prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9. Usporedba srednjih brzina strujanja krvi u lijevoj i desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku između skupina bolesnih (RRMS; poskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

ACP	SKUPINA	n	PODRAŽAJ	SBSK u ACP (cm/s)	Med. (cm/s)	Min. (cm/s)	Maks. (cm/s)	SD	F*	p*
DESNA ACP	zdravi	30	mrak	30,1	29,67	21	44,67	5,4	0,76	0,47
	nonRBN	25		31,19	31	22,33	43	5,15		
	RBN	25		29,4	29,67	21,67	40,33	4,91		
	zdravi	30	svjetlo	37,02	36	29	55	5,6	0,95	0,39
	nonRBN	25		37,96	37,33	29	50,33	5,39		
	RBN	25		35,85	36	26,33	46,67	5,21		
LIJEVA ACP	zdravi	30	mrak	30,78	30,33	24,33	43,67	4,31	2,48	0,09
	nonRBN	25		30,08	29	21,67	47,67	5,8		
	RBN	25		27,91	26,67	21,67	44,67	4,55		
	zdravi	30	svjetlo	37,68	36,83	31,33	49,33	3,64	1,99	0,14
	nonRBN	25		37,2	35,33	27,67	54,67	6,58		
	RBN	25		35,08	34,33	29	51,33	4,67		

*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda:

SBSK – srednja brzina strujanja krvi

Maks. – maksimalna vrijednost SBSK

Med. – vrijednost mediana SBSK

Min. – minimalna vrijednost SBSK

ACP – stražnja moždana arterija

RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza

SD – standardna devijacija

n – broj ispitanika

F i p – statistička značajnost

RBN - podskupina bolesnika koji su preboljeli retrobulbarni neuritis

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

**Vazoreaktivnost ACP podraživanjem bijelim svjetlom i u mraku
u skupini bolesnih i zdravih ispitanika**

Usporedbom vazoreaktivnosti ACP podraživanjem bijelim svjetlom i u mraku, pri čemu je individualna reaktivnost određena relativnim porastom BSK u ACP kao postotak promjene bazalnih vrijednosti, nije utvrđena statistički značajna razlika u vazoreaktivnosti ni u desnoj (ANOVA $F=0,27$; $p=0,76$) niti u lijevoj ACP (Kruskal-Wallis ANOVA $H=0,86$; $p=0,64$) između skupine bolesnih (podskupina nonRBN i poskupina RBN) i zdravih ispitanika. Rezultati analiza prikazani su u Tablicama 10A i 10B.

Tablica 10 A. Vazoreaktivnost desne stražnje moždane arterije podraživanjem bijelim svjetlom i u mraku po skupinama.

Skupine ispitanika	n	Srednja	SD	Minimum	Maksimum	Median	Statistika*	p-vrijednost
RBN	25	22,50	7,24	14,74	38,16	21,54	F=0,27	0,76
nonRBN	25	22,49	9,11	3,70	43,75	21,59		
zdravi	30	24,21	12,33	3,57	47,62	23,52		
ukupno	80	23,14	9,88	3,57	47,62			

*ANOVA

Legenda:

RBN – podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarni neuritis

nonRBN - podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

n – broj ispitanika

SD – standardna devijacija

F i p – statistička značajnost

Tablica 10 B. Vazoreaktivnost lijeve stražnje moždane arterije podraživanjem bijelim svjetlom i u mraku po skupinama.

Skupine ispitanika	n	Srednja	SD	Minimum	Maksimum	Median	Statistika*	p-vrijednost
RBN	25	26,57	10,91	11,90	48,61	25,24	H=0,86	0,64
nonRBN	25	24,71	13,49	7,23	46,15	22,22		
zdravi	30	23,26	8,80	-0,76	47,95	21,66		
ukupno	80	24,75	11,03	-0,76	48,61			

*Kruskal-Wallis ANOVA

Legenda:

RBN – podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarni neuritis

nonRBN - podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

n – broj ispitanika

SD – standardna devijacija

H i p – statistička značajnost

Srednje brzine strujanja krvi u ACP u tri susljedna mjerenja

Usporedba vrijednosti srednjih brzina strujanja krvi u desnoj ACP nije pokazala statistički značajnu razliku između dviju podskupina bolesnih i skupine zdravih ispitanika, između prvog, drugog i trećeg mjerenja, kako u mraku (1. mjerenje ANOVA $F=0,17$; $p=0,85$; 2. mjerenje ANOVA $F=0,53$; $p=0,6$; 3. mjerenje ANOVA $F=2,52$; $p=0,09$), tako ni pri izloženosti bijelom svjetlu (1. mjerenje ANOVA $F=2,34$; $p=0,1$; 2. mjerenje ANOVA $F=0,9$; $p=0,41$; 3. mjerenje ANOVA $F=0,96$; $p=0,39$). Rezultati tih mjerenja prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11. Srednje brzine strujanja krvi u desnoj ACP u tri uzastopna mjerenja u skupini bolesnih (RRMS; poskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

Podražaj	mjerenje	Skupina	n	SBSK u D ACP (cm/s)	Med. (cm/s)	Min. (cm/s)	Maks. (cm/s)	SD	F*	p*
mrak	1.	zdravi	30	30,4	30,5	20	45	5,49	0,17	0,85
		nonRBN	25	30,12	29	21	43	5,51		
		RBN	25	29,56	28	22	43	5,20		
	2.	zdravi	30	30,17	29	21	43	5,32	0,53	0,6
		nonRBN	25	30,76	31	20	43	5,81		
		RBN	25	29,24	29	22	40	4,68		
	3.	zdravi	30	29,73	29,5	22	46	5,91	2,52	0,09
		nonRBN	25	32,68	33	23	44	6,15		
		RBN	25	29,4	29	21	38	5,11		
svjetlo	1.	zdravi	30	38,47	37	32	55,	5,32	2,34	0,1
		nonRBN	25	38,72	37	29	53	5,27		
		RBN	25	35,88	35	28	50	4,96		
	2.	zdravi	30	37,67	37	28	55	6,46	0,9	0,41
		nonRBN	25	37,88	37	27	49	5,72		
		RBN	25	35,88	35	28	50	4,96		
	3.	zdravi	30	34,93	35	24	55	6,34	0,96	0,39
		nonRBN	25	37,28	36	28	51	6,57		
		RBN	25	35,8	37	25	45	5,88		

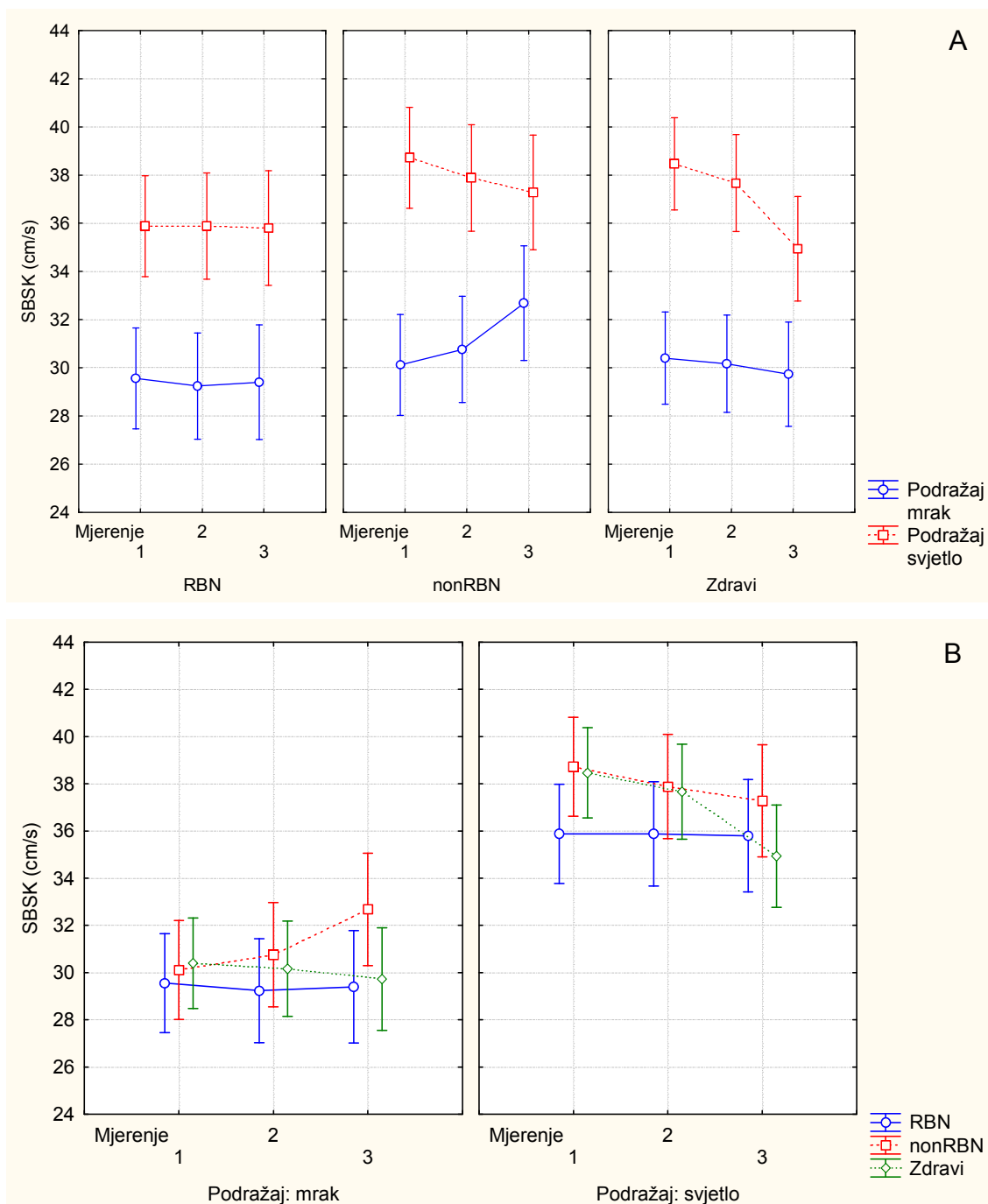
*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda: SBSK – srednja brzina strujanja krvi; RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza; F i p – statistička značajnost; ACP – stražnja moždana arterija; Med. – vrijednost mediana SBSK; Maks. - maksimalna vrijednost SBSK; Min. – minimalna vrijednost SBSK; SD – standardna devijacija n – broj ispitanika; cm/s – centimetri u sekundi; RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

Prikazom višefaktorske analize varijance za ponovljena mjerenja SBSK u desnoj ACP utvrđena je statistički značajna razlika u usporedbi SBSK u desnoj ACP u mraku i pri izloženosti bijelom svjetlu za tri susljedna mjerenja među skupinama ($F=2,51$; $p=0,04$). Razlika se očituje i u samom obrazcu vazoreaktivnog odgovora u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku između ispitivanih skupina. U skupini zdravih ispitanika u mraku se ne primjećuje značajna razlika u SBSK u desnoj ACP između susljednih mjerenja, dok pri izloženosti bijelom svjetlu dolazi do značajnog pada SBSK u desnoj ACP u 2. i 3. u odnosu na 1. mjerenje. U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika u mraku dolazi do porasta SBSK u desnoj ACP u 2. i 3. mjerenju u odnosu na 1. kao i do pada SBSK u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu u 2. i 3. mjerenju u odnosu na prvo, koje nije izraženo kao u zdravih ispitanika. U podskupini RBN bolesnih ispitanika se pak vazoreaktivni obrazac u potpunosti razlikuje od skupine zdravih i podskupine nonRBN bolesnih ispitanika, a obilježen je nerazlikovanjem SBSK u desnoj ACP između susljednih mjerenja, odnosno nepromijenjenošću vazoreaktivnog odgovora, koji je obzirom na vrijednosti SBSK i u mraku i pri izloženosti bijelom svjetlu niži u odnosu na druge dvije ispitivane skupine.

Rezultati navedenih analiza prikazani su Grafovima 1 A i 1B.

Graf 1. Prikaz usporedbe tri susljedna mjerenja brzina strujanja krvi u desnoj ACP u mraku i pri podraživanju bijelim svjetlom među skupinama ispitanika (A-na usporednim grafovima prikazane skupine, B-na usporednim grafovima prikazana mjerenja u mraku i nakon podraživanja bijelim svjetlom); četverokuti i kružići prikazuju srednju vrijednost, a vertikalne oznake 95%-tne raspone pouzdanosti.



Legenda: SBSK – srednje brzine strujanja krvi; cm/s – centimetri u skeundi; nonRBN – podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis; RBN - podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

Usporedba vrijednosti SBSK u lijevoj ACP pokazala je statistički značajnu razliku između dviju podskupina bolesnih i skupine zdravih ispitanika u 1. mjerenju, kako pri izloženosti bijelom svjetlu, tako i u mraku (1. mjerenje mrak ANOVA $F=3,49$; $p=0,04$; svjetlo ANOVA $F=5,15$; $p=0,008$) u smislu značajno nižih SBSK, poglavito u podskupini bolesnika s preboljelim RBN, u odnosu na zdrave ispitanike. U 2. i 3. mjerenju usporedba vrijednosti SBSK u lijevoj ACP nije pokazala statistički značajnu razliku ni u jednom od uvjeta ispitivanja (2. mjerenje mrak ANOVA $F=2,28$; $p=0,11$; svjetlo ANOVA $F=2,72$; $p=0,07$; 3. mjerenje mrak ANOVA $F=1,58$; $p=0,21$; svjetlo ANOVA $F=0,07$; $p=0,93$) između dvije ispitivane podskupine bolesnih i skupine zdravih ispitanika. Rezultati tih mjerenja prikazani su u Tablici 12.

Prikazom višefaktorske analize varijance za ponovljena mjerenja SBSK u lijevoj ACP utvrđena je statistički značajna razlika u usporedbi SBSK u lijevoj ACP u mraku i pri izloženosti bijelom svjetlu za tri susljedna mjerenja među skupinama ($F=2,65$; $p=0,03$).

I u lijevoj ACP se očituje razlika i u samom obrazcu vazoreaktivnog odgovora pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku između ispitivanih skupina. U skupini zdravih ispitanika i u lijevoj ACP u mraku se ne primjećuje značajna razlika u SBSK između susljednih mjerenja, dok pri izloženosti bijelom svjetlu dolazi do značajnog pada SBSK u lijevoj ACP u 2. i 3. u odnosu na 1. mjerenje. U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika u mraku se primjećuje tek blaga razlika između SBSK u lijevoj ACP između tri susljedna mjerenja, dok pri izloženosti bijelom svjetlu također pada SBSK u lijevoj ACP u 2. i 3. mjerenju u odnosu na prvo, čime obrazac vazoreaktivnog odgovora čini sličnim obrazcu u zdravih ispitanika. Pad SBSK ni u lijevoj ACP nije izražen kao u zdravih. U podskupini RBN bolesnih ispitanika se pak vazoreaktivni obrazac u potpunosti razlikuje od skupine zdravih i podskupine nonRBN bolesnih ispitanika, a obilježen je tek blagim porastom SBSK u 3. mjerenju pri izloženosti bijelom svjetlu u odnosu na prva dva mjerenja, bez kliničkog značaja. Vrijednosti SBSK i u mraku i pri izloženosti bijelom svjetlu niže su u odnosu na druge dvije ispitivane skupine, ali obrazac odgovora ponovo upućuje na nepromijenjen vazoreaktivni odgovor prilikom opetovanih podraživanja.

Rezultati navedenih analiza prikazani su Grafovima 2A i 2B.

Tablica 12. Srednje brzine strujanja krvi u lijevoj ACP u tri uzastopna mjerenja u skupini bolesnih (RRMS; poskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

Podražaj	mjerenje	Skupina	n	SBSK u L ACP (cm/s)	Med. (cm/s)	Min. (cm/s)	Maks. (cm/s)	SD	F*	p*
mrak	1.	zdravi	30	31,03	30,5	25	42	4	3,49	0,04*
		nonRBN	25	30,36	29	23	47	5,51		
		RBN	25	27,8	27	22	45	4,45		
	2.	zdravi	30	30,77	31	25	44	4,29	2,28	0,11
		nonRBN	25	29,52	30	21	47	6,42		
		RBN	25	27,8	27	22	44	4,6		
	3.	zdravi	30	30,53	30,5	23	49	5,44	1,58	0,21
		nonRBN	25	30,36	32	21	49	6,06		
		RBN	25	28,1	27	21	45	4,78		
svjetlo	1.	zdravi	30	39	39,5	33	50	3,93	5,15	0,008*
		nonRBN	25	37,64	36	30	55	6,15		
		RBN	25	34,72	34	30	53	4,81		
	2.	zdravi	30	37,60	37,5	31	49	4,06	2,72	0,07
		nonRBN	25	37,56	36	28	54	6,77		
		RBN	25	34,64	34	28	50	4,71		
	3.	zdravi	30	36,43	35,5	30	49	3,72	0,07	0,93
		nonRBN	25	36,4	35	25	55	7,38		
		RBN	25	35,88	34	27	51	6,36		

*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda:

RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza

RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

n – broj ispitanika

SBSK – srednja brzina strujanja krvi

ACP – stražnja moždana arterija

Med. – vrijednost mediana SBSK

Maks. – maksimalna vrijednost SBSK

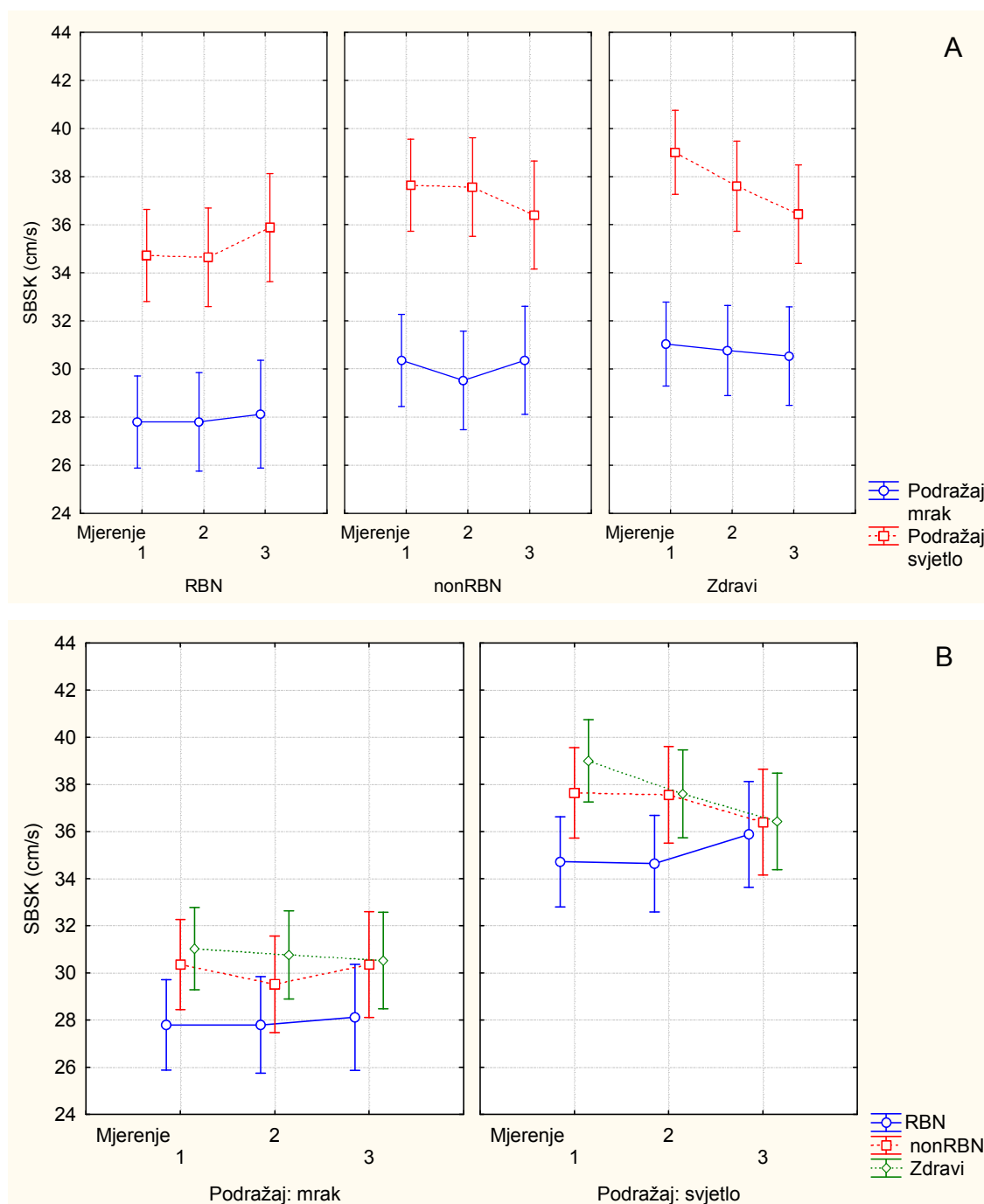
Min. – minimalna vrijednost SBSK

cm/s – centimetri u sekundi

SD – standardna devijacija

F i p – statistička značajnost

Graf 2. Prikaz usporedbe 3 susljedna mjerenja brzina strujanja krvi u lijevoj ACP u mraku te nakon podraživanja bijelim svjetlom među skupinama ispitanika (A-na usporednim grafovima prikazane skupine, B-na usporednim grafovima prikazana mjerenja u mraku i nakon podraživanja bijelim svjetlom); četverokuti i kružići prikazuju srednju vrijednost, a vertikalne oznake 95%-tne raspone pouzdanosti



Legenda: SBSK – srednje brzine strujanja krvi; cm/s – centimetri u skeundi; nonRBN – podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis; RBN - podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

Prikazom višefaktorske analize varijance za ponovljena mjerenja nije ustanovljena statistički značajna razlika u SBSK između desne i lijeve ACP u usporedbi tri susljedna mjerenja među ispitivanim skupinama, ni u jednom od uvjeta ispitivanja ($F=0,85$; $p=0,49$). Međutim se ponovo može uočiti razlika u vazoreaktivnom obrazcu između ispitivanih skupina. U skupini zdravih ispitanika primjećuje se relativna nepromijenjenost SBSK u obje ACP u mraku i pad SBSK u obje ACP pri izloženosti bijelom svjetlu tijekom susljednih ispitivanja. U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika se u mraku primjećuje blagi porast SBSK u obje ACP, jače izražen na desnoj strani te pad SBSK u obje ACP tijekom susljednih mjerenja pri izloženosti bijelom svjetlu, manje izražen nego u zdravih ispitanika. U podskupini RBN bolesnih ispitanika uočavaju se ponovo niže SBSK u odnosu na zdrave i podskupinu nonRBN bolesnih ispitanika i nepromijenjenost vazoreaktivnog odgovora obzirom na SBSK u obje ACP u mraku, ali i pri izloženosti bijelom svjetlu tijekom susljednih mjerenja.

Rezultati navedenih analiza prikazani su Grafovima 3A, 3B i 3C.

Legenda:

SBSK – srednje brzine strujanja krvi

cm/s – centimetri u skeundi

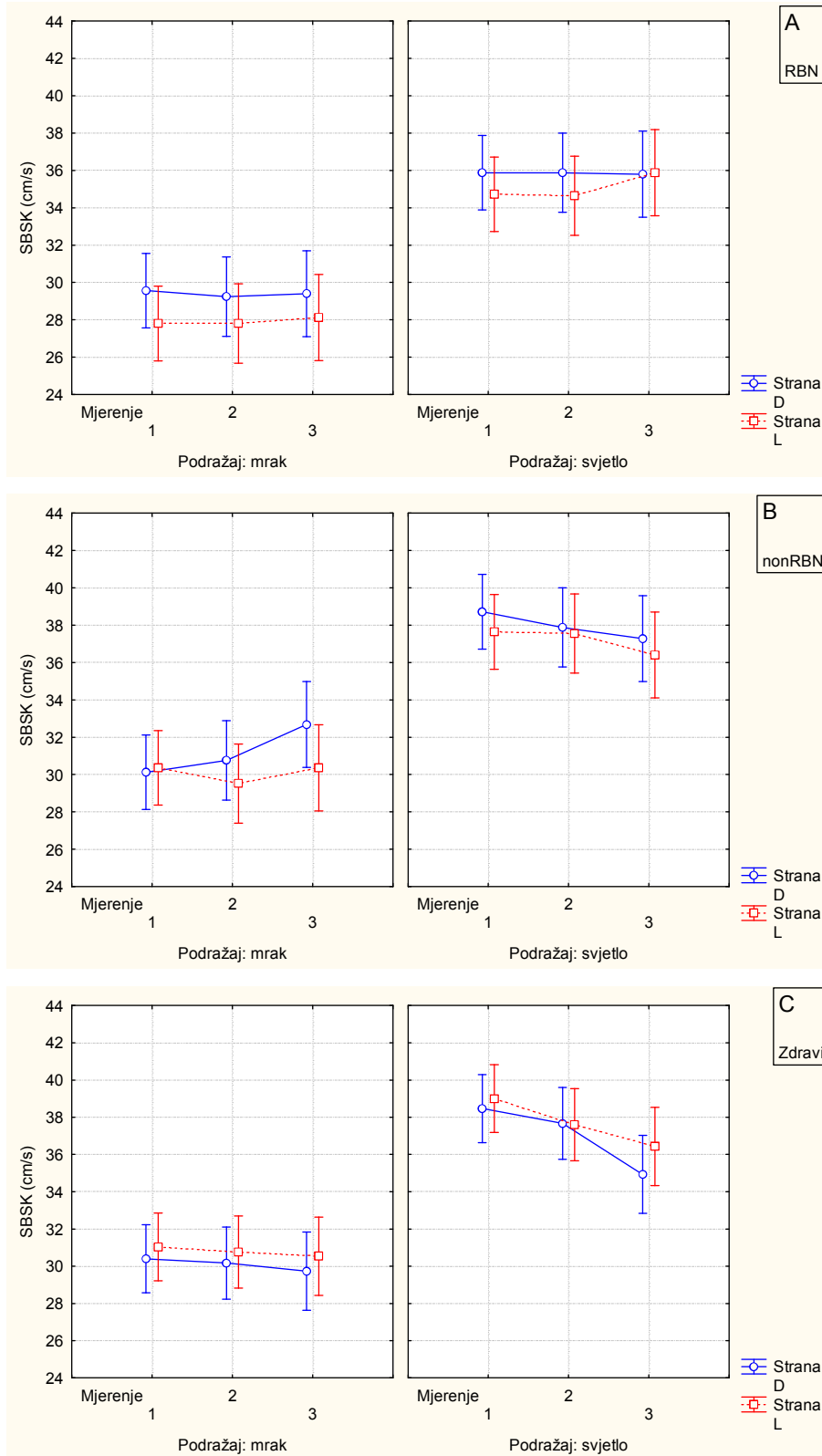
nonRBN – podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis

RBN - podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

D – desno

L - lijevo

Graf. 3. Usporedba srednjih brzina strujanja krvi u ACP podraživanjem bijelim svjetlom i u mraku u bolesnika s RRMS-om koji su preboljeli retrobulbarni neuritis (RBN) (A), onih koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis (nonRBN) (B), te u skupini zdravih ispitanika (C) obzirom na stranu mjerenja.



**Amplitude srednjih brzina strujanja krvi u ACP
pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika**

Usporedbom amplituda SBSK u desnoj ACP utvrđena je statistički značajna razlika u maksimalnim amplitudama SBSK (ANOVA F=3,36; p=0,04), kao i statistički značajna razlika u prosječnoj amplitudi SBSK u mraku (ANOVA F=7,94; p=0,0007) u smislu značajno nižih amplituda u podskupini RBN bolesnih ispitanika u odnosu na podskupinu nonRBN bolesnih i skupinu zdravih ispitanika. Nije utvrđena statistički značajna razlika između prosječnih amplituda SBSK pri izloženosti bijelom svjetlu (ANOVA F=2,8; p=0,07), premda je uočljiv trend također prema nižim amplitudama u podskupini RBN bolesnih ispitanika u odnosu na podskupinu nonRBN bolesnih i skupinu zdravih ispitanika, koji pak nije dostigao statističku značajnost. Rezultati tih mjerenja su prikazani u Tablici 13.

Tablica 13. Amplitude srednjih brzina strujanja krvi u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku u skupini bolesnih (RRMS; poskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

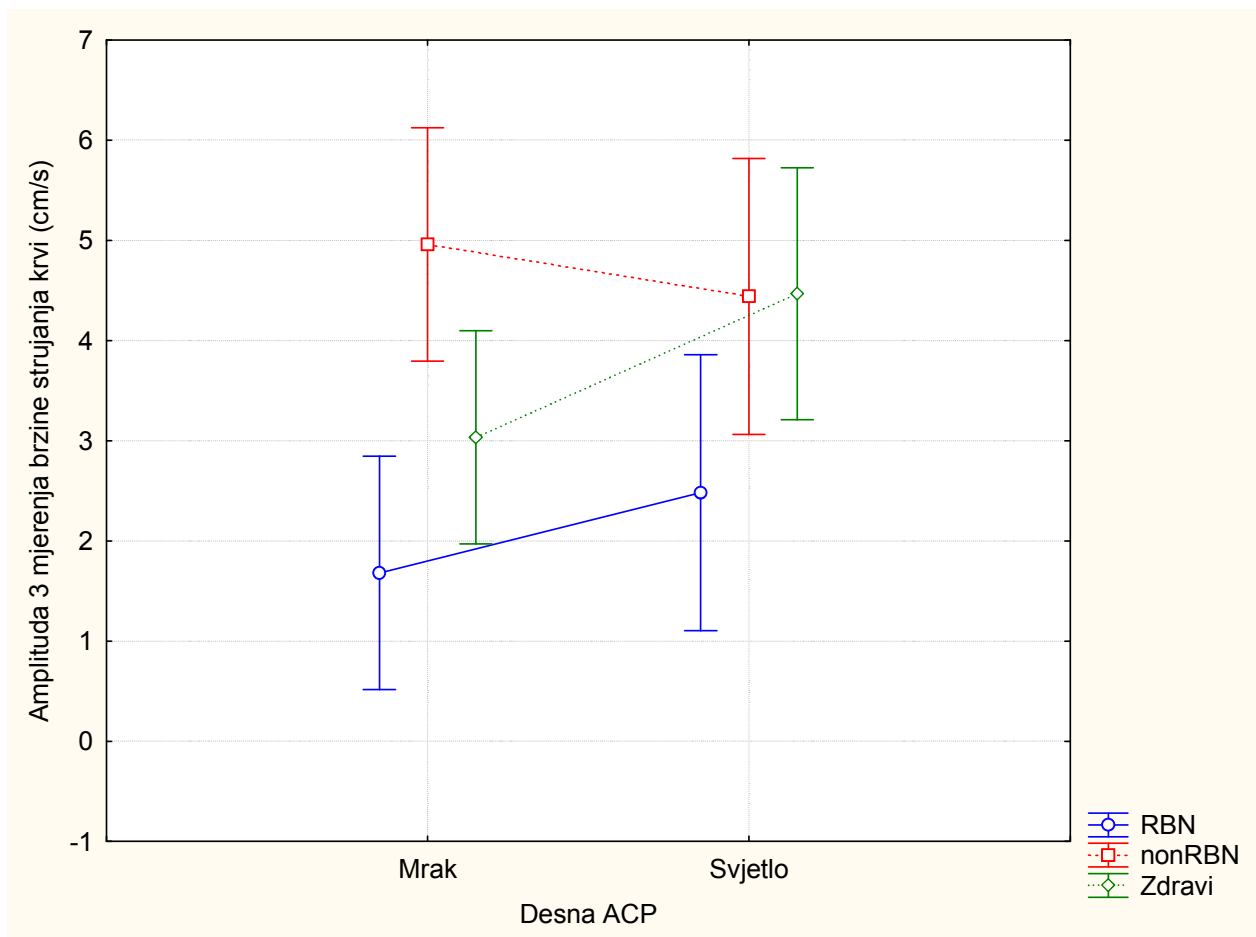
D ACP	SKUPINA	n	Srednja SBSK u D ACP (cm/s)	Med. (cm/s)	Min. (cm/s)	Maks. (cm/s)	SD	F*	p*
Maksimalna amplituda SBSK	zdravi	30	10,63	12	5	20	4,69	3,36	0,04
	nonRBN	25	11,32	11	6	20	4,35		
	RBN	25	8,52	7	6	12	2,43		
Prosječna amplituda SBSK mrak	zdravi	30	3,03	2,5	1	7	1,43	7,94	0,0007
	nonRBN	25	4,96	3	0	17	4,83		
	RBN	25	1,68	1	0	5	1,31		
Prosječna amplituda SBSK svjetlo	zdravi	30	4,47	3	0	15	4,56	2,8	0,07
	nonRBN	25	4,44	4	1	12	3,36		
	RBN	25	2,48	2	1	5	1,42		

*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda: SBSK – srednje brzine strujanja krvi, RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza; F i p – statistička značajnost; ACP – stražnja moždana arterija; Med. – vrijednost mediana SBSK; Maks. – maksimalna vrijednost SBSK; Min. – minimalna vrijednost SBSK; cm/s – centimetri u sekundi; D – desno; SD – standardna devijacija; RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; n – broj ispitanika

Prikazom višefaktorske analize varijance za ponovljena mjerenja nije ustanovljena statistički značajna razlika amplituda SBSK u desnoj ACP u usporedbi obzirom na podražaj (pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku) među ispitivanim skupinama. ($F=2,155$; $p=0,12$). Primjećuje se različit obrazac amplituda svjetlo/mrak između ispitivanih skupina pri čemu se u skupini zdravih i podskupini RBN bolesnih ispitanika primjećuje pozitivan rast amplitude SBSK u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu u odnosu na mrak, dok je u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika primijećen niži rast amplitude SBSK u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu u odnosu na amplitudu u mraku, što moguće upućuje na oslabljen vazoreaktivni odgovor. Rezultati analize su prikazani na Grafu 4.

Graf 4. Usporedba amplituda srednjih brzina strujanja krvi u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku između skupine bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika



Legenda: cm/s – centimetri u sekundi ; ACP – stražnja moždana arterija; nonRBN – podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; RBN - podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarni neuritis

Usporedbom amplituda SBSK u lijevoj ACP nije utvrđena je statistički značajna razlika u maksimalnim amplitudama SBSK (ANOVA F=0,003; p=0,996), kao ni statistički značajna razlika u prosječnoj amplitudi SBSK pri izloženosti bijelom svjetlu (ANOVA F=0,66; p=0,52). Prosječna amplituda SBSK u mraku razlikovala se statistički značajno između dviju podskupina bolesnih i skupine zdravih ispitanika (ANOVA F=8,02; p=0,0007) u smislu značajno nižih amplituda u podskupinama RBN i non RBN bolesnih ispitanika u odnosu na skupinu zdravih. Rezultati mjerenja su prikazani u Tablici 14.

Tablica 14. Amplitude srednjih brzina strujanja krvi u lijevoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku u skupini bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

L ACP	SKUPINA	n	Srednja SBSK u L ACP (cm/s)	Med. (cm/s)	Min. (cm/s)	Maks. (cm/s)	SD	F*	p*
Maksimalna amplituda SBSK	zdravi	30	10,03	9	6	16	2,27	0,003	0,996
	nonRBN	25	10,08	9	4	19	4,1		
	RBN	25	10,12	9	5	24	4,89		
Prosječna amplituda SBSK mrak	zdravi	30	3,37	3	1	10	1,83	8,02	0,0007
	nonRBN	25	2,92	2	0	11	2,75		
	RBN	25	1,28	1	0	4	1,06		
Prosječna amplituda SBSK svjetlo	zdravi	30	3,1	3	1	13	2,34	0,66	0,52*
	nonRBN	25	3,12	2	1	10	2,45		
	RBN	25	3,96	3	1	17	4,19		

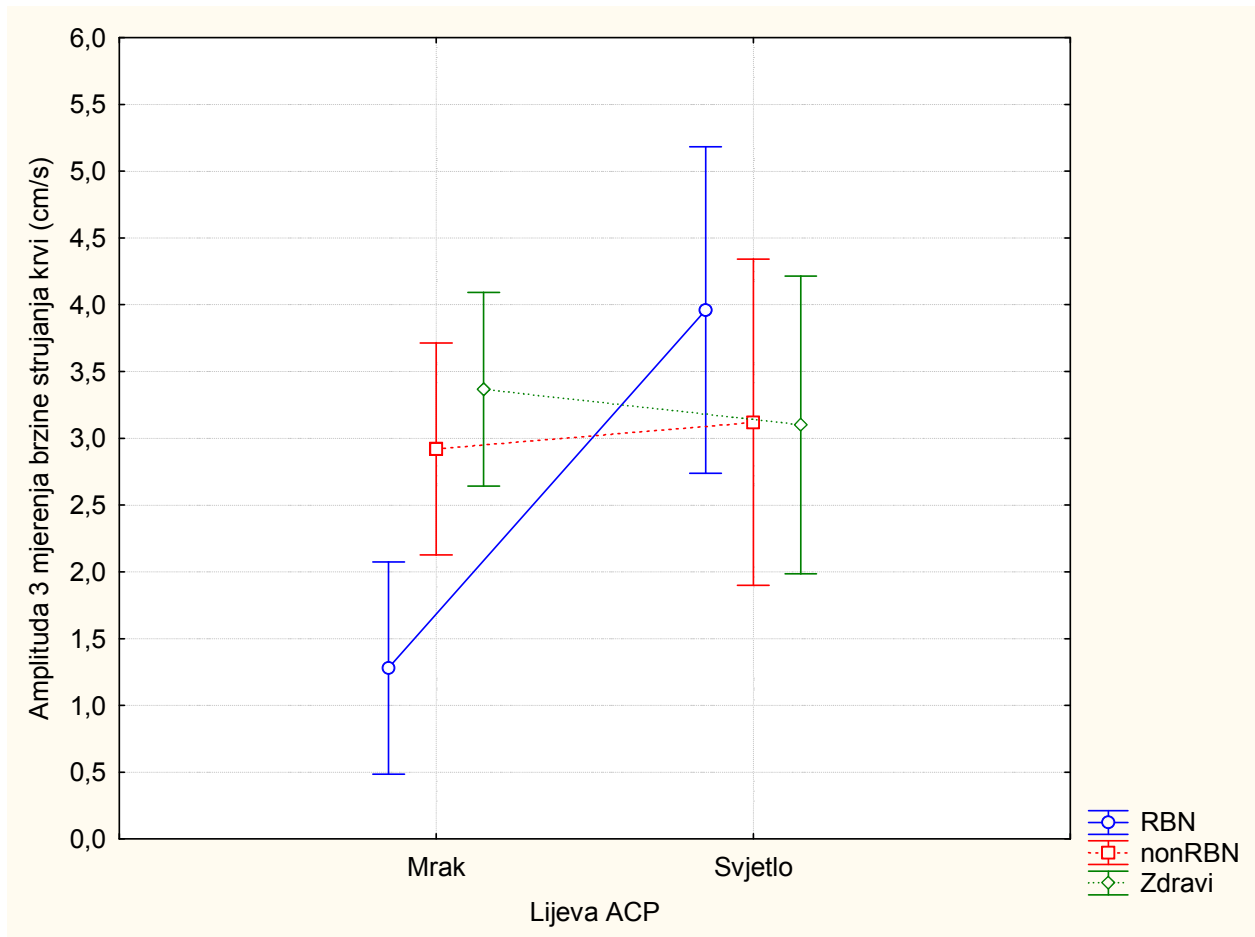
*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda:

SBSK – srednje brzine strujanja krvi; RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza; F i p – statistička značajnost; ACP – stražnja moždana arterija; Med. – vrijednost mediana SBSK; Maks. – maksimalna vrijednost SBSK; Min. – minimalna vrijednost SBSK; cm/s – centimetri u sekundi; L – lijevo; SD – standardna devijacija; RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; n – broj ispitanika

Prikazom višefaktorske analize varijanci za ponovljena mjerenja utvrđena je statistički značajna razlika amplituda SBSK u lijevoj ACP u usporedbi obzirom na podražaj (pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku) između ispitivanih skupina ($F=5,53$; $p=0,006$). Analizirajući obrazac ponašanja amplituda SBSK obzirom na izloženost bijelom svjetlu i u mraku u lijevoj ACP primjećuje se značajno veća amplituda vazoreaktivnog odgovora u lijevoj ACP u podskupini RBN bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave i bolesne ispitanike podskupine nonRBN. Rezultati analize prikazani su na Grafu 5.

Graf 5. Usporedba amplituda srednjih brzina strujanja krvi u lijevoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku između skupine bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika



Legenda:

cm/s – centimetri u sekundi ; ACP – stražnja moždana arterija; nonRBN – podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; RBN - podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarni neuritis

**Srednje vrijeme reagiranja u ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku
u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika**

Srednje vrijeme reagiranja u ACP između skupina bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika nije se statistički značajno razlikovalo niti pri izloženosti bijelom svjetlu niti u mraku, kako u desnoj (mrak: ANOVA F=0,12; p=0,89; svjetlo: ANOVA F=3,06; p=0,05), tako ni u lijevoj ACP (mrak: ANOVA F=0,1; p=0,91; svjetlo: ANOVA F=3,21; p=0,05), premda je u obje ACP pri izloženosti bijelom svjetlu u obje podskupine bolesnih, napose u podskupini RBN bolesnih ispitanika, primjećeno kraće SVR, koje nije dostiglo statističku značajnost (desna ACP R=3,06; p=0,05; lijeva ACP (R=3,21; p=0,05). Rezultati tih mjerenja prikazani su u Tablici 15.

Tablica 15. Usporedba srednjeg vremena reagiranja u lijevoj i desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku između skupina bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

ACP	SKUPINA	n	PODRAŽAJ	SVR u ACP (s)	Med. (s)	Min. (s)	Maks. (s)	SD	F*	p*
DESNA ACP	zdravi	30	mrak	21,06	20	10	50	8,54	0,12	0,89
	nonRBN	25		21,73	21,67	10	30	4,15		
	RBN	25		20,98	20	15	30	3,7		
	zdravi	30	svjetlo	17,06	15	10	36,67	6,43	3,06	0,05
	nonRBN	25		14,67	15	10	21,67	3,76		
	RBN	25		14,05	15	10	20	3,15		
LIJEVA ACP	zdravi	30	mrak	21,33	20	10	50	8,38	0,1	0,91
	nonRBN	25		21,8	21,67	10	30	4,16		
	RBN	25		21,07	20	15	30	3,78		
	zdravi	30	svjetlo	16,89	15	10	36,67	6,31	3,21	0,05
	nonRBN	25		14,53	13,33	10	21,67	3,74		
	RBN	25		13,87	15	10	18,33	2,92		

*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda: SVR – srednje vrijeme reagiranja; RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza; F i p – statistička značajnost; ACP – stražnja moždana arterija; Med. – vrijednost mediana SVR; Maks. – maksimalna vrijednost SVR; Min. – minimalna vrijednost SVR; s – sekunde; SD – standardna devijacija; RBN - podskupina bolesnika koji su preboljeli retrobulbarni neuritis; nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; n – broj ispitanika

Srednje vrijeme reagiranja u ACP u tri uzastopna mjerenja

Usporedba srednjeg vremena reagiranja u desnoj ACP u mraku nije pokazala statistički značajnu razliku između dviju podskupina bolesnih i skupine zdravih ispitanika, između prvog, drugog i trećeg mjerenja (1. mjerenje ANOVA $F=1,41$; $p=0,25$; 2. mjerenje ANOVA $F=0,07$; $p=0,93$; 3. mjerenje ANOVA $F=1,18$; $p=0,31$). Pri izloženosti bijelom svjetlu, srednje vrijeme reagiranja statistički se nije razlikovalo u 1. i 2. mjerenju (1. mjerenje ANOVA $F=0,15$; $p=0,86$; 2. mjerenje ANOVA $F=2,72$; $p=0,07$), dok je u 3. mjerenju razlika bila statistički značajna (3. mjerenje ANOVA $F=6,94$; $p=0,002$) u smislu značajno kraćeg vremena reagiranja u desnoj ACP u podskupinama bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave, poglavito u podskupini bolesnika koji su preboljeli RBN. Rezultati tih mjerenja prikazani su u Tablici 16.

Prikazom višefaktorske analize varijance za ponovljena mjerenja SVR u desnoj ACP u mraku i pri izloženosti bijelom svjetlu za tri susljedna mjerenja među skupinama ispitanika nije utvrđena statistički značajna razlika ($F=0,934$; $p=0,44$), međutim ponovo je uočen različit obrazac vazoreaktivnosti među ispitivanim skupinama. U skupini zdravih ispitanika dolazi do značajnog produljenja vazoreaktivnog odgovora u desnoj ACP koje se očituje značajno većim SVR tijekom tri susljedna mjerenja. U podskupinama nonRBN i RBN bolesnih ispitanika primjećuje se tek blagi porast SVR u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu, značajno manje izražen nego u zdravih, i posljedično blaže produljenje vazoreaktivnog odgovora tijekom susljednih mjerenja, poglavito u podskupini RBN bolesnih ispitanika.

Rezultati navedenih analiza prikazani su Grafovima 6A i 9B.

Tablica 16. Srednje vrijeme reagiranja u desnoj ACP u tri uzastopna mjerenja u skupini bolesnih (RRMS; poskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

Podražaj	mjerenje	Skupina	n	SVR u D ACP (s)	Med. (s)	Min. (s)	Maks. (s)	SD	F*	p*
mrak	1.	zdravi	30	19,17	20	10	50	8,92	1,41	0,25
		nonRBN	25	21,2	20	10	30	5,06		
		RBN	25	22	20	15	30	3,71		
	2.	zdravi	30	21,17	20	10	50	9,26	0,07	0,93
		nonRBN	25	21,2	20	10	30	4,4		
		RBN	25	20,56	20	10	30	4,82		
	3.	zdravi	30	22,83	20	10	50	8,97	1,18	0,31
		nonRBN	25	22,8	20	10	30	4,8		
		RBN	25	20,4	20	15	30	4,06		
svjetlo	1.	zdravi	30	13,33	10	10	30	4,79	0,15	0,86
		nonRBN	25	14	10	10	30	5,2		
		RBN	25	13,96	10	5	25	5,36		
	2.	zdravi	30	16,67	15	10	50	7,81	2,72	0,07
		nonRBN	25	14	15	10	20	4,33		
		RBN	25	13,4	15	10	20	2,78		
	3.	zdravi	30	21,17	20	10	50	9,53	6,94	0,002*
		nonRBN	25	16	15	10	20	4,08		
		RBN	25	14,8	15	10	20	4,67		

*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda:

RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza

RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

n – broj ispitanika

SVR – srednje vrijeme reagiranja

D - desno

ACP – stražnja moždana arterija

Med. – vrijednost mediana SVR

Maks. – maksimalna vrijednost SVR

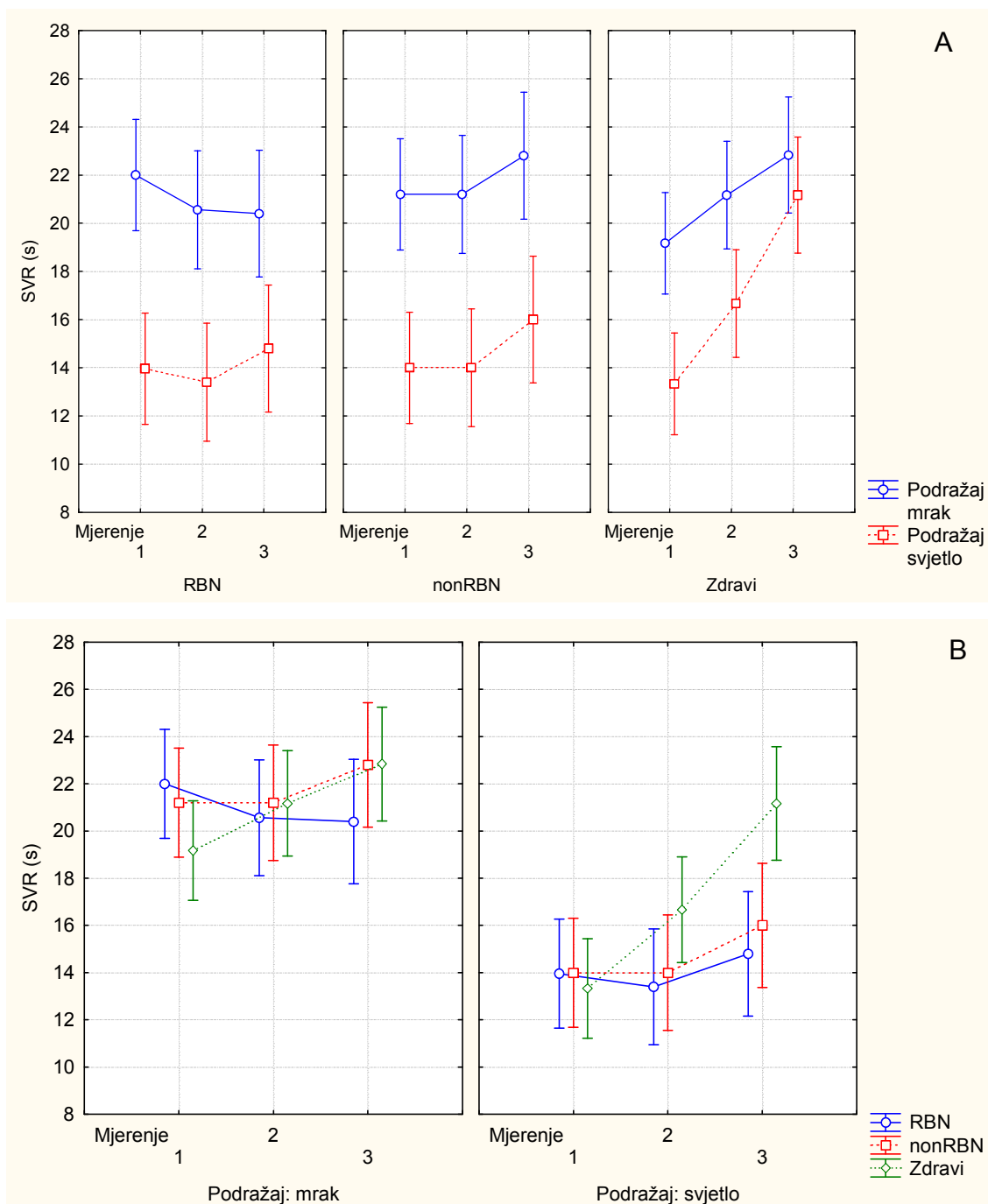
Min. – minimalna vrijednost SVR

s – sekunde

SD – standardna devijacija

F i p – statistička značajnost

Graf 6. Prikaz usporedbe 3 susljedna mjerenja vremena reagiranja u desnoj ACP u mraku te nakon podraživanja bijelim svjetlom među skupinama ispitanika (A-na usporednim grafovima prikazane skupine, B-na usporednim grafovima prikazana mjerenja u mraku i nakon podraživanja bijelim svjetlom); četverokuti i kružići prikazuju srednju vrijednost, a vertikalne oznake 95%-tne raspone pouzdanosti.



Legenda: SVR – srednje vrijeme reagiranja; s –sekunde; nonRBN – podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis; RBN - podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

Usporedba srednjeg vremena reagiranja niti u lijevoj ACP u mraku nije pokazala statistički značajnu razliku između dviju podskupina bolesnih i skupine zdravih ispitanika, između prvog, drugog i trećeg mjerenja (1. mjerenje ANOVA $F=1,26$; $p=0,29$; 2. mjerenje ANOVA $F=0,004$; $p=0,99$; 3. mjerenje ANOVA $F=1,86$; $p=0,16$). Pri izloženosti bijelom svjetlu, srednje vrijeme reagiranja statistički se nije razlikovalo u 1. mjerenju (1. mjerenje ANOVA $F=0,31$; $p=0,73$), dok je u 2. i 3. mjerenju razlika bila statistički značajna (2. mjerenje ANOVA $F=3,31$; $p=0,04$; 3. mjerenje ANOVA $F=7,19$; $p=0,001$) u smislu značajno kraćeg vremena reagiranja u lijevoj ACP u podskupinama bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave, poglavito u podskupini bolesnika koji su preboljeli RBN . Rezultati tih mjerenja prikazani su u Tablici 17.

Prikazom višefaktorske analize varijanci za ponovljena mjerenja SVR u lijevoj ACP nije utvrđena statistički značajna razlika u usporedbi SVR u lijevoj ACP u mraku i pri izloženosti bijelom svjetlu za tri susljedna mjerenja među skupinama ($F=1,068$; $p=0,37$), ali je, kao i u desnoj ACP, uočen različit obrazac vazoreaktivnosti među ispitivanim skupinama. U skupini zdravih ispitanika također dolazi do značajnog produljenja vazoreaktivnog odgovora u lijevoj ACP koje se očituje značajno većim SVR tijekom tri susljedna mjerenja. U podskupinama nonRBN i RBN bolesnih ispitanika primjećuje se i u lijevoj ACP tek blagi porast SVR pri izloženosti bijelom svjetlu, također značajno manje izražen nego u zdravih, i posljedično blaže produljenje vazoreaktivnog odgovora tijekom susljednih mjerenja. Rezultati navedenih analiza prikazani su Grafovima 7A i 7B.

Tablica 17. Srednje vrijeme reagiranja u lijevoj ACP u tri uzastopna mjerenja u skupini bolesnih (RRMS; poskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

Podražaj	mjerenje	Skupina	n	SVR u L ACP (s)	Med. (s)	Min. (s)	Maks. (s)	SD	F*	p*
mrak	1.	zdravi	30	19,17	20	10	50	8,91	1,26	0,29
		nonRBN	25	21,2	20	10	30	5,06		
		RBN	25	21,8	20	15	30	3,79		
	2.	zdravi	30	21,33	20	10	50	9	0,004	0,997
		nonRBN	25	21,2	20	10	30	4,4		
		RBN	25	21,2	20	15	30	3,89		
	3.	zdravi	30	23,5	20	10	50	9,11	1,86	0,16
		nonRBN	25	23	20	10	30	4,79		
		RBN	25	20,2	20	10	30	4,44		
svjetlo	1.	zdravi	30	13	10	10	30	4,84	0,31	0,73
		nonRBN	25	14	10	10	30	5,2		
		RBN	25	13,8	10	5	20	5,06		
	2.	zdravi	30	16,83	15	10	50	7,82	3,31	0,04*
		nonRBN	25	14	15	10	20	4,33		
		RBN	25	13,2	15	10	15	2,45		
	3.	zdravi	30	20,83	20	10	50	9,1	7,19	0,001*
		nonRBN	25	15,6	15	10	20	4,16		
		RBN	25	14,6	15	10	20	4,77		

*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda:

RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza

RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis

n – broj ispitanika

SVR – srednje vrijeme reagiranja

L - lijevo

ACP – stražnja moždana arterija

Med. – vrijednost mediana SVR

Maks. – maksimalna vrijednost SVR

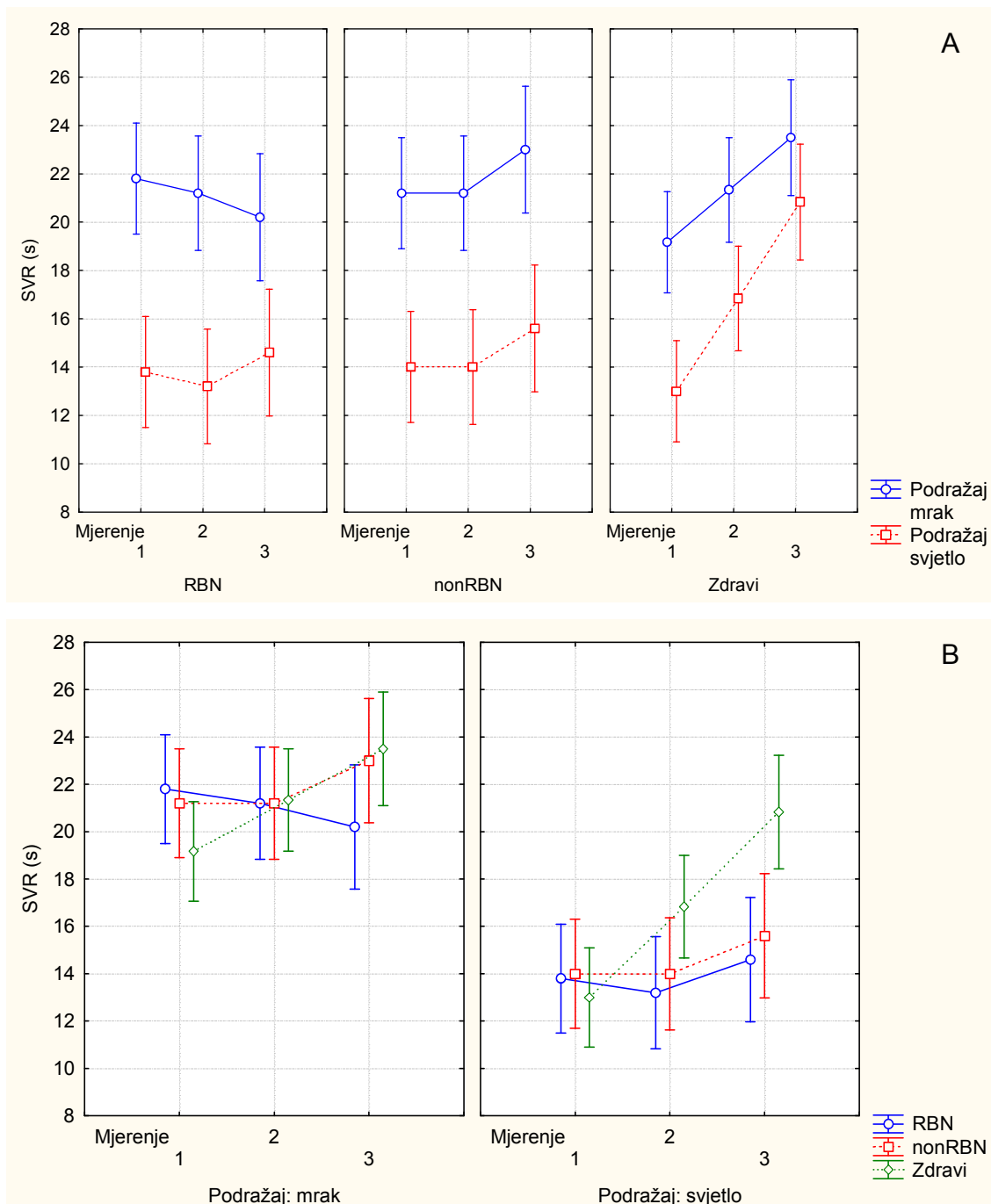
Min. – minimalna vrijednost SVR

s –sekunde

SD – standardna devijacija

F i p – statistička značajnost

Graf 7. Prikaz usporedbe 3 susljedna mjerenja vremena reagiranja u lijevoj ACP u mraku te nakon podraživanja bijelim svjetlom među skupinama ispitanika (A-na usporednim grafovima prikazane skupine, B-na usporednim grafovima prikazana mjerenja u mraku i nakon podraživanja bijelim svjetlom); četverokuti i kružići prikazuju srednju vrijednost, a vertikalne oznake 95%-tne raspone pouzdanosti



Legenda:

SVR – srednje vrijeme reagiranja, s –skeunde; nonRBN – podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis; RBN - podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

Prikazom višefaktorske analize varijance za ponovljena mjerenja nije ustanovljena statistički značajna razlika u SVR između desne i lijeve ACP u usporedbi tri susljedna mjerenja među ispitivanim skupinama, ni u jednom od uvjeta ispitivanja ($F=0,120$; $p=0,98$), ali se ponovo može uočiti razlika u vazoreaktivnom obrazcu između ispitivanim skupinama. U skupini zdravih ispitanika primjećuje se značajan porast SVR i u desnoj i u lijevoj ACP, kako pri izloženosti bijelom svjetlu tako i u mraku. U poskupinama nonRBN i RBN bolesnih ispitanika primjećuje se tek blago produljenje vazoreaktivnog odgovora i u desnoj i u lijevoj ACP, i pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku. Rezultati ovih mjerenja prikazani su na Grafovima 8A, 8B i 8C.

Legenda:

SVR – srednje vrijeme reagiranja

s –skeunde

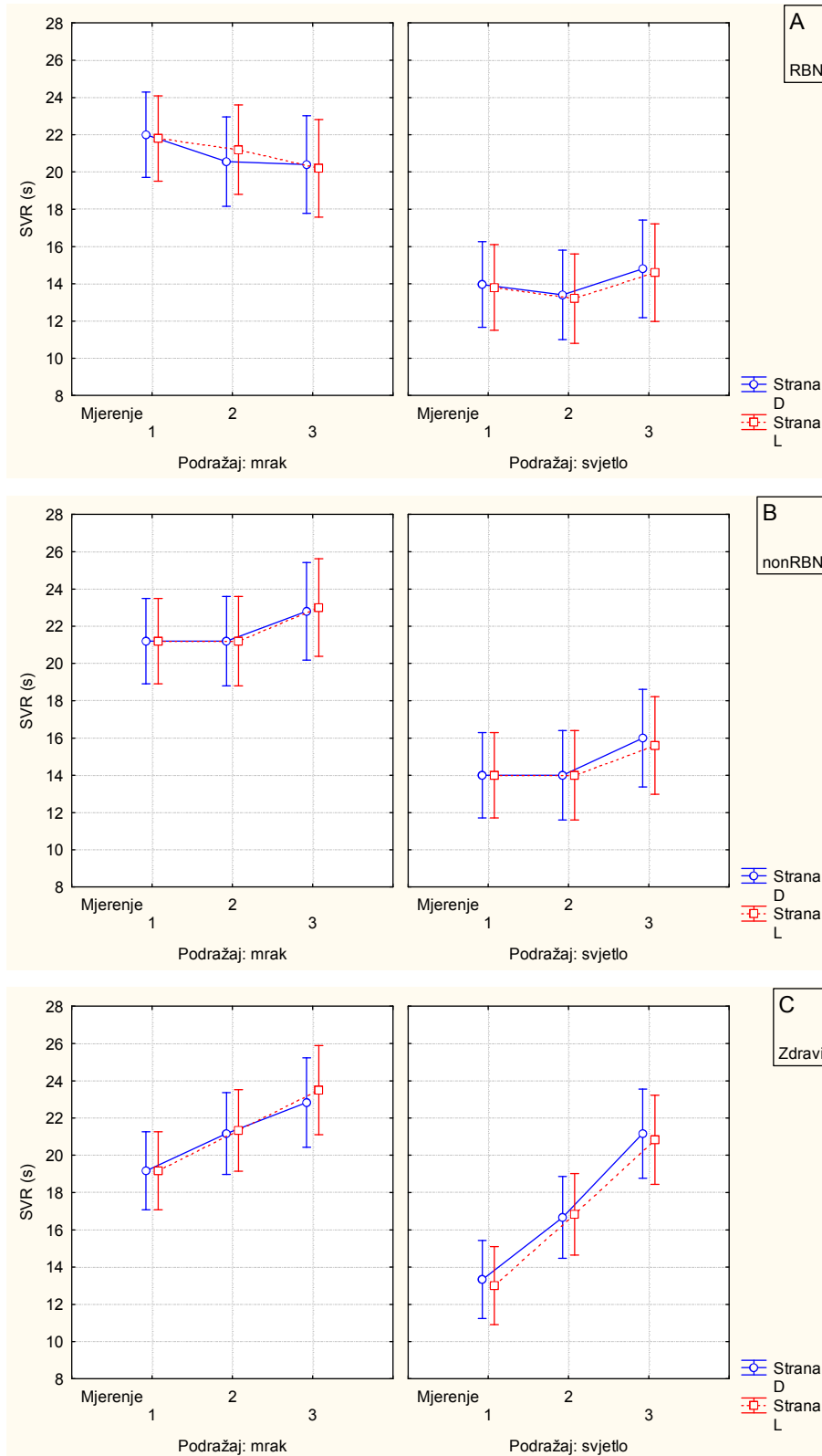
nonRBN – podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis

RBN - podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

D – desno

L – lijevo

Graf 8. Usporedba srednjeg vremena reagiranja u ACP podraživanjem bijelim svjetlom i u mraku u bolesnika s RRMS-om koji su preboljeli retrobulbarni neuritis (RBN) (A), onih koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis (nonRBN) (B), te u skupini zdravih ispitanika (C) obzirom na stranu mjerenja.



Amplitude srednjeg vremena reagiranja u ACP

pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika

Usporedbom amplituda SVR u desnoj ACP utvrđena je statistički značajna razlika u maksimalnim amplitudama SVR (ANOVA $F=7,45$; $p=0,001$) u smislu značajno nižih amplituda u podskupinama RBN i nonRBN bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave, napose u podskupini RBN. Nije utvrđena statistički značajna razlika između prosječnih amplituda SVR u mraku kao ni pri izloženosti bijelom svjetlu (ANOVA $F=2,8$; $p=0,07$), premda je uočljiv trend također prema nižim amplitudama u podskupinama bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave, koji pak nije dostigao statističku značajnost. Rezultati su prikazani u Tablici 18.

Tablica 18. Amplitude srednjeg vremena reagiranja u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku u skupini bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

D ACP	SKUPINA	n	Srednje SVR u D ACP (s)	Med. (s)	Min. (s)	Maks. (s)	SD	F*	p*
Maksimalna amplituda SVR	zdravi	30	2,37	0	-5	20	6,65	7,45	0,001*
	nonRBN	25	-3,4	0	-15	5	4,94		
	RBN	25	-2,92	0	-15	10	6,79		
Prosječna amplituda SVR mrak	zdravi	30	4,73	5	0	20	5,66	1,48	0,23
	nonRBN	25	3,6	5	0	10	3,69		
	RBN	25	2,56	0	0	12	4,21		
Prosječna amplituda SVR svjetlo	zdravi	30	8	7,5	0	40	8,57	2,7	0,07
	nonRBN	25	4,2	5	0	15	4,25		
	RBN	25	5,6	5	0	10	3,91		

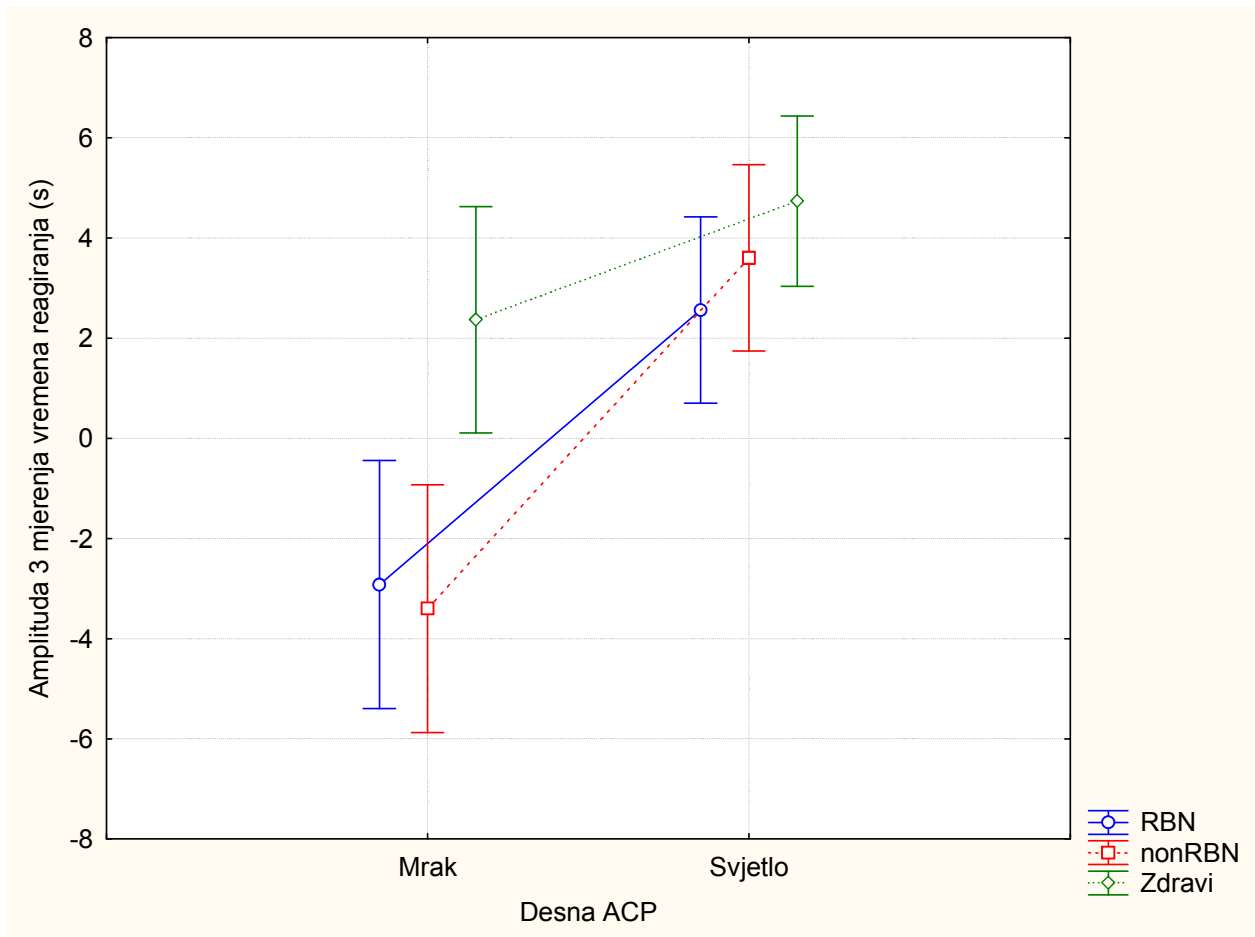
*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda:

SVR – srednje vrijeme reagiranja; RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza; F i p – statistička značajnost; ACP – stražnja moždana arterija; Med. – vrijednost mediana SVR; Maks. – maksimalna vrijednost SVR; Min. – minimalna vrijednost SVR; s – sekunde; D – desno; SD – standardna devijacija; RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; n – broj ispitanika

Prikazom višefaktorske analize varijanci za ponovljena mjerenja utvrđena je statistički značajna razlika amplituda SVR u desnoj ACP u usporedbi obzirom na podražaj (pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku) između ispitivanih skupina ($F=5,07$; $p=0,009$). Analizirajući obrazac amplituda vazoreaktivnog odgovora SVR u desnoj ACP obzirom na podražaj uočava se znatno znatno viša amplituda SVR u zdravih ispitanika, ali i značajno veća razlika u amplitudama između SVR pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku u desnoj ACP u podskupinama bolesnih ispitanika, poglavito u podskupini RBN.

Graf 9. Usporedba amplituda srednjeg vremena reagiranja u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku između skupine bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika



Legenda:

s –sekunde; ACP – stražnja moždana arterija; nonRBN – podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; RBN - podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarni neuritis

Usporedbom amplituda SVR u lijevoj ACP utvrđena je također statistički značajna razlika u maksimalnim amplitudama SVR (ANOVA F=10,10; p=0,0001), kao i u prosječnim amplitudama SVR u mraku (ANOVA F=4,14; p=0,02) u smislu značajno nižih amplituda u podskupinama RBN i nonRBN bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave, napose u podskupini RBN. Nije utvrđena statistički značajna razlika između prosječnih amplituda SVR pri izloženosti bijelom svjetlu (ANOVA F=2,48; p=0,09), premda je i ovdje uočljiv trend također prema nižim amplitudama u podskupinama bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave, koji pak nije dostigao statističku značajnost. Rezultati su prikazani u Tablici 19.

Tablica 19. Amplitude srednjeg vremena reagiranja u lijevoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku u skupini bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

L ACP	SKUPINA	n	Srednje SVR u L ACP (s)	Med. (s)	Min. (s)	Maks. (s)	SD	F*	p*
Maksimalna amplituda SVR	zdravi	30	2,17	0	-5	15	5,83	10,10	0,0001*
	nonRBN	25	-3,4	0	-15	5	4,94		
	RBN	25	-3,8	0	-15	10	5,82		
Prosječna amplituda SVR mrak	zdravi	30	5,5	5	0	20	6,74	4,14	0,02*
	nonRBN	25	3,6	5	0	10	3,69		
	RBN	25	1,6	0	0	10	3,45		
Prosječna amplituda SVR svjetlo	zdravi	30	7,83	7,5	0	40	8,48	2,48	0,09
	nonRBN	25	4,2	5	0	15	4,25		
	RBN	25	5,6	5	0	10	3,91		

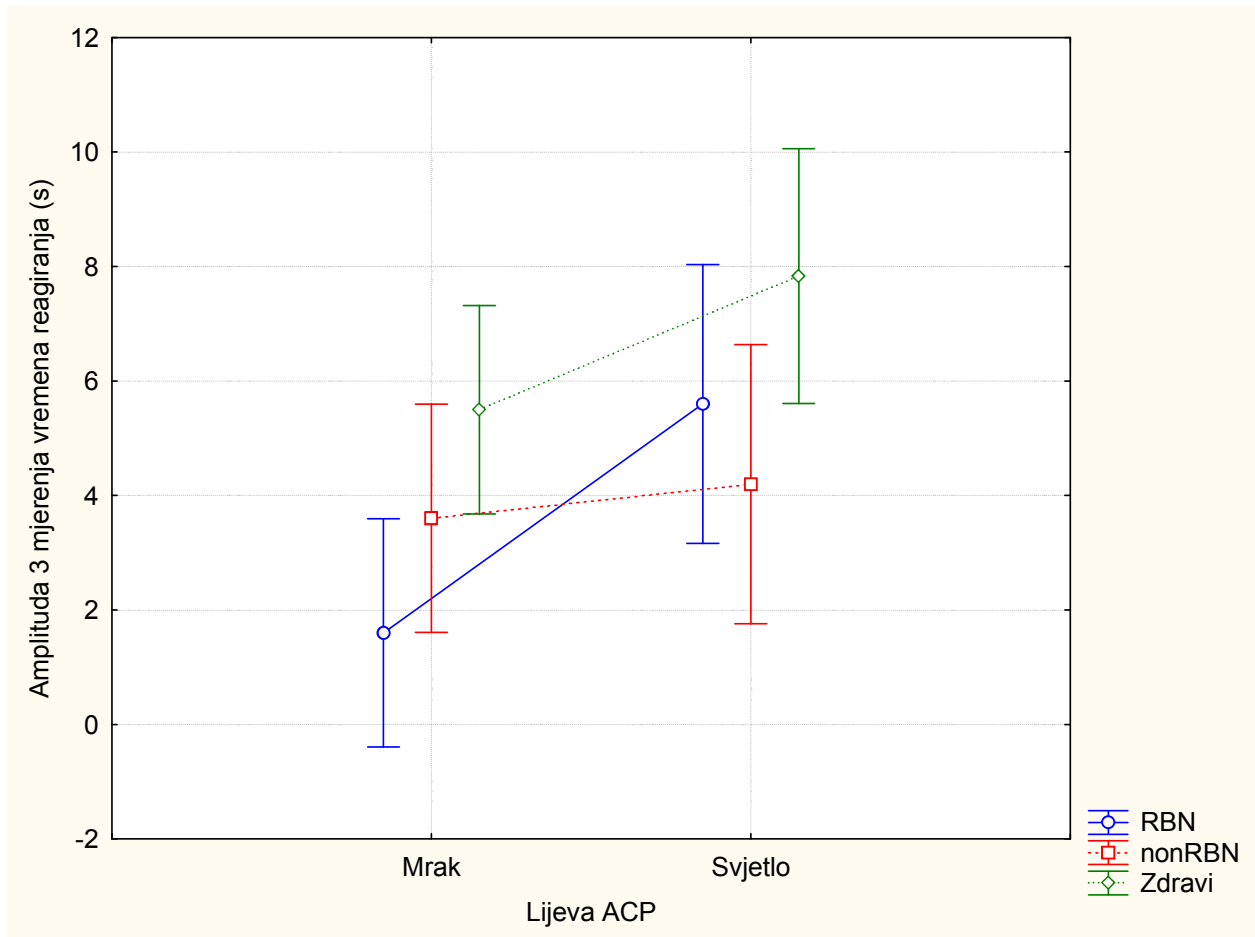
*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda:

SVR – srednje vrijeme reagiranja; RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza; F i p – statistička značajnost; ACP – stražnja moždana arterija; Med. – vrijednost mediana SVR; Maks. – maksimalna vrijednost; Min. – minimalna vrijednost SVR; s – sekunde; L – lijevo; SD – standardna devijacija; RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; n – broj ispitanika

Prikazom višefaktorske analize varijanci za ponovljena mjerenja nije utvrđena statistički značajna razlika amplituda SVR u lijevoj ACP u usporedbi obzirom na podražaj (pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku) između ispitivanih skupina ($F=1,39$; $p=0,26$), ali se analizirajući obrazac vazoreaktivnog odgovora ponovo može uočiti znatno viša amplituda SVR i u lijevoj ACP u zdravih ispitanika, ali i značajno veća razlika u amplitudama između SVR pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku i u lijevoj ACP u podskupini RBN bolesnih ispitanika.

Graf 10. Usporedba amplituda srednjeg vremena reagiranja u lijevoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku između skupine bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.



Legenda:

s –sekunde; ACP – stražnja moždana arterija; nonRBN – podskupina bolesnih ispitanika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; RBN - podskupina bolesnih ispitanika koji su preboljeli retrobulbarni neuritis

**Usporedba nalaza vidnih evociranih potencijala
između skupina bolesnih i zdravih ispitanika**

Usporedbom nalaza VEP-a između skupine bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika utvrđena je statistički značajna razlika u proječnoj P100 latenciji (ANOVA F=19,19; p=0,0000), P100 latenciji na desnom oku (ANOVA F=19,67; p=0,0000) i P100 latenciji na lijevom oku (ANOVA F=4,13; p=0,02), dok razlika između P100 amplituda desnog i lijevog oka nije bila statistički značajna (desno ANOVA F=2,22; p=0,12; lijevo ANOVA F=1,62; p=0,2). Rezultati su prikazani u Tablici 20.

Tablica 20. Usporedba nalaza vidnih evociranih potencijala (VEP) između skupine bolesnih (RRMS; podskupina RBN i podskupina nonRBN) i zdravih ispitanika.

VEP		n	Srednja	Med.	Min.	Maks.	SD	F*	p*
P100 latencija (ms)	zdravi	30	98	101	82	105,6	7,44	19,19	0,0000*
	nonRBN	25	113,17	103,8	81,3	155,4	23,25		
	RBN	25	129,92	128	104	189,3	23,54		
P100 latencija desno (ms)	zdravi	30	98	101	82	105,6	7,44	19,67	0,0000*
	nonRBN	25	113,78	103	82	155,1	23,66		
	RBN	25	132,61	128	104	189,3	26,56		
P100 amplituda desno (µV)	zdravi	30	4,18	4	2,3	9	1,35	2,22	0,12
	nonRBN	25	4,77	4,2	1,1	9	2,25		
	RBN	25	3,78	4	2	6,5	1,28		
P100 latencija lijevo (ms)	zdravi	30	96,77	100,3	0,2	112	19,58	4,13	0,02*
	nonRBN	25	114,38	105	83,4	166,5	23,28		
	RBN	25	113,66	118	16,5	170,1	34,15		
P100 amplituda lijevo (µV)	zdravi	30	4,35	4	2,6	9,2	1,53	1,62	0,2
	nonRBN	25	4,7	3,8	1,8	9,2	2,36		
	RBN	25	3,84	4	1,8	5,5	0,99		

*F- i p-vrijednost je izračunata korištenjem ANOVA-e.

Legenda:

VEP – vidni evocirani potencijali; SD – standardna devijacija; RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza; n – broj ispitanika; RBN - podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; ms – milisekunde; µV – mikrovolti; F i p – statistička značajnost; Med. – vrijednost mediana vidnih evociranih potencijala; Maks. – maksimalna vrijednost vidnih evociranih potencijala; Min. – minimalna vrijednost vidnih evociranih potencijala

**Povezanost dobi i srednjih brzina strujanja krvi
u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika**

Izračunom Sparmanovom korelacijom rangova nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi sa SBSK u bazalnim uvjetima, kao ni u jednom od uvjeta ispitivanja, niti u skupini bolesnih (podskupine RBN i nonRBN) niti zdravih ispitanika, ni na lijevoj ni na desnoj strani. Rezultati su prikazani u Tablici 21.

Tablica 21. Povezanost dobi sa srednjim brzinama strujanja krvi.

		SBSK u ACP (cm/s)												
		UVJETI ISPITIVANJA	bazalni uvjeti				mrak				svjetlo			
		STRANA	D		L		D		L		D		L	
SKUPINA	n	DOB (godine)	R*	p*	R*	p*	R*	p*	R*	p*	R*	p*	R*	p*
zdravi	30		-,03	0,88	0,02	0,92	-,01	0,96	-,06	0,76	0,06	0,76	-,03	0,87
nonRBN	25		0,43	0,03	0,22	0,29	0,03	0,87	-,22	0,3	0,12	0,56	0,12	0,56
RBN	25		0,05	0,82	0,16	0,45	0,01	0,96	-,07	0,74	-0,1	0,6	-0,1	0,55

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

SBSK – srednje brzine strujanja krvi

ACP – stražnja moždana arterija

cm/s – centimetri u sekundi

nonRBN – podskupina bolesnika koja nije preboljela retrobulbarni neuritis

RBN – podskupina bolesnika koja je preboljela retrobulbarni neuritis

n – broj ispitanika

D – desno

L – lijevo

R i p – statistička značajnost

**Povezanost dobi sa srednjim vremenom reagiranja
u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika**

Izračunom Sparmanovom korelacijom rangova utvrđena je statistički značajna povezanost dobi sa SVR u mraku u skupini bolesnih ispitanika, podskupina RBN, na lijevoj strani ($R=0,52$; $p=0,008$), dok na desnoj strani povezanost nije dostigla statističku značajnost, ali pokazuje trend k pozitivnoj korelaciji ($R=0,39$; $p=0,05$). U skupini zdravih ispitanika, kao ni u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika, gore navedenom statističkom analizom, nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi i srednjeg vremena reagiranja, ni u jednom od uvjeta ispitivanja. Rezultati su prikazani u Tablici 22.

Tablica 22. Povezanost dobi sa srednjim vremenom reagiranja.

SVR u ACP (s)										
		UVJETI ISPITIVANJA	mrak				svjetlo			
		STRANA	D		L		D		L	
SKUPINA	n	DOB (godine)	R*	p*	R*	p*	R*	p*	R*	p*
zdravi	30		0,24	0,21	0,21	0,26	0,06	0,74	0,08	0,69
nonRBN	25		-,17	0,43	-0,17	0,42	-,07	0,74	-,07	0,72
RBN	25		0,39	0,05	0,52*	0,008*	-,02	0,93	0,1	0,62

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

SVR – srednje vrijeme reagiranja

ACP – stražnja moždana arterija

s – sekunde

nonRBN – podskupina bolesnika koja nije preboljela retrobulbarni neuritis

RBN – podskupina bolesnika koja je preboljela retrobulbarni neuritis

n – broj ispitanika

D – desno

L – lijevo

R i p – statistička značajnost

Izračunom Sparmanovom korelacijom rangova utvrđena je statistički značajna povezanost dobi sa SVR u mraku u 2. i 3. mjerenju u skupini bolesnih ispitanika, podskupina RBN, na desnoj i lijevoj strani (2. mjerenje: desno $R=0,5$; $p=0,01$; lijevo $R=0,52$; $p=0,008$; 3. mjerenje: desno $R=0,51$; $p=0,009$; lijevo $R=0,52$; $p=0,008$). U skupini zdravih ispitanika, kao ni u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika, gore navedenom statističkom analizom, nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi i srednjeg vremena reagiranja tijekom opetovanih mjerenja, ni u jednom od uvjeta ispitivanja. Rezultati su prikazani u Tablici 23.

Tablica 23. Povezanost dobi sa srednjim vremenom reagiranja tijekom opetovanih mjerenja.

SVR u ACP (s)											
		UVJETI ISPITIVANJA		mrak				svjetlo			
		STRANA		D		L		D		L	
SKUPINA	n	DOB (godine)	mjerenje	R*	p*	R*	p*	R*	p*	R*	p*
zdravi	30		1.	0,28	0,13	0,29	0,12	-0,06	0,74	0,04	0,85
			2.	0,28	0,14	0,22	0,23	0,00	0,99	0,03	0,85
			3.	0,16	0,39	0,12	0,51	0,09	0,62	0,08	0,66
nonRBN	25		1.	-0,32	0,11	-0,32	0,11	-0,16	0,43	-0,17	0,43
			2.	0,19	0,37	0,19	0,37	0,23	0,26	0,23	0,26
			3.	-0,33	0,1	-0,31	0,13	-0,28	0,18	-0,28	0,17
RBN	25		1.	0,07	0,73	0,22	0,3	0,05	0,81	0,12	0,56
			2.	0,5*	0,01*	0,52*	0,008*	-0,34	0,09	-0,27	0,18
			3.	0,51*	0,009*	0,52*	0,008*	0,15	0,47	0,22	0,28

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

SVR – srednje vrijeme reagiranja

ACP – stražnja moždana arterija

s – sekunde

nonRBN – podskupina bolesnika koja nije preboljela retrobulbarni neuritis

RBN – podskupina bolesnika koja je preboljela retrobulbarni neuritis

n – broj ispitanika

D – desno

L – lijevo

R i p – statistička značajnost

Povezanost dobi s rezultatom EDSS-a u skupini bolesnih ispitanika

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova utvrđena je statistički značajna povezanost dobi i rezultata EDSS-a u podskupini RBN bolesnih ispitanika ($R=0,43$; $p=0,03$). U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi i rezultata EDSS-a ($R=0,23$; $p=0,28$). Rezultati su prikazani u Tablici 24.

Tablica 24. Povezanost dobi sa rezultatom EDSS-a u skupini bolesnih ispitanika (podskupina nonRBN i podskupina RBN).

EDSS				
DOB (godine)	skupine bolesnih ispitanika			
	nonRBN (n=25)		RBN (n=25)	
	R	p	R	p
	0,23	0,28	0,43*	0,03*

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

EDSS – *Expanded Disability Status Scale* (proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti)

nonRBN – podskupina bolesnika koja nije preboljela retrobulbarni neuritis

RBN – podskupina bolesnika koja je preboljela retrobulbarni neuritis

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

Povezanost dobi s duljinom trajanja RRMS-a u skupini bolesnih ispitanika

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova utvrđena je statistički značajna povezanost dobi i duljine trajanja RRMS-a u podskupini RBN bolesnih ispitanika ($R=0,61$; $p=0,001$). U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi i duljine trajanja RRMS-a ($R=0,38$; $p=0,06$), ali je uočen trend pozitivne korelacije. Rezultati su prikazani u Tablici 25.

Tablica 25. Povezanost dobi sa rezultatom EDSS-a u skupini bolesnih ispitanika (podskupina nonRBN i podskupina RBN).

		RRMS (godine)			
		bolesni ispitanici RRMS			
		nonRBN (n=25)		RBN (n=25)	
DOB (godine)		R	p	R	p
			0,38	0,06	0,61*

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

RRMS – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

nonRBN – podskupina bolesnika koja nije preboljela retrobulbarni neuritis

RBN – podskupina bolesnika koja je preboljela retrobulbarni neuritis

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

Povezanost rezultata EDSS-a sa srednjim brzinama strujanja krvi u skupini bolesnih ispitanika

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova utvrđena je statistički značajna negativna povezanost rezultata EDSS-a sa SBSK pri izloženosti bijelom svjetlu i u lijevoj i u desnoj ACP u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika (svjetlo: desno $R=-0,41$; $p=0,04$; lijevo $R=-0,51$; $p=0,009$), dok u mraku povezanost dviju varijabli nije bila statistički značajno povezana (mrak: desno $R=-0,34$; $p=0,09$; lijevo $R=-0,32$; $p=0,11$). U podskupini RBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost rezultata EDSS-a i SBSK u ACP ni u jednom od uvjeta ispitivanja (mrak: desno $R=0,36$; $p=0,08$; lijevo $R=-0,1$; $p=0,65$; svjetlo: desno $R=0,33$; $p=0,11$; lijevo $R=0,33$; $p=0,1$). Rezultati su prikazani u Tablici 26.

Izračunom Sparmanovom korelacijom rangova nije utvrđena statistički značajna povezanost između rezultata EDSS-a i maksimalne amplitude SBSK u skupini bolesnih RRMS, podskupina nonRBN ni u desnoj niti u lijevoj ACP (desno $R=-0,08$; $p=0,69$; lijevo $R=-0,17$; $p=0,42$), kao ni prosječne amplitude SBSK u mraku (desno $R=-0,278$; $p=0,19$; lijevo $R=-0,24$; $p=0,24$) niti prosječne amplitude SBSK pri izloženosti bijelom svjetlu (desno $R=-0,36$; $p=0,08$; lijevo $R=-0,37$; $p=0,06$). Također nije utvrđena statistički značajna povezanost navedenih varijabli ni u podskupini RBN bolesnih ispitanika (maksimalna amplituda SBSK: desno $R=-0,05$; $p=0,81$; lijevo $R=0,25$; $p=0,23$; prosječna amplituda SBSK mrak: desno $R=0,12$; $p=0,57$; lijevo $R=0,29$; $p=0,16$; prosječna amplituda SBSK svjetlo: desno $R=-0,07$; $p=0,75$; lijevo $R=0,07$; $p=0,73$). Rezultati su prikazani u Tablici 27.

Tablica 26. Povezanost srednjih brzina strujanja krvi u ACP sa rezultatom EDSS-a u skupini bolesnih ispitanika (podskupina nonRBN i podskupina RBN).

EDSS					
SBSK u ACP (cm/s)	bolesni ispitanici RRMS	uvjeti ispitivanja	strana		
		nonRBN	mrak	D	R
p					0,09
L			R	-,32	
			p	0,11	
svjetlo			D	R	-,41*
				p	0,04*
L		R	-,51*		
		p	0,009*		
RBN		mrak	D	R	0,36
				p	0,08
		L	R	-,1	
			P	0,65	
	svjetlo	D	R	0,33	
			p	0,11	
L	R	0,33			
	p	0,1			

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

EDSS – *Expanded Disability Status Scale* (proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti)

RRMS – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

nonRBN – podskupina bolesnika koja nije preboljela retrobulbarni neuritis

RBN – podskupina bolesnika koja je preboljela retrobulbarni neuritis

SBSK – srednje brzine strujanja krvi

ACP – stražnja moždana arterija

D – desno

L - lijevo

cm/s – centimetri u sekundi

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

Tablica 27. Povezanost amplituda srednjih brzina strujanja krvi u ACP sa rezultatima EDSS-a u skupini bolesnih ispitanika (podskupina nonRBN i podskupina RBN).

EDSS					
SBSK u ACP (cm/s)	skupina	amplitude	strana		
	nonRBN (n=25)	maksimalna amplituda SBSK	D	R	0,08
				p	0,69
			L	R	0,17
				p	0,42
		prosječna amplituda SBSK mrak	D	R	0,27
				p	0,19
			L	R	0,24
				p	0,24
		prosječna amplituda SBSK svjetlo	D	R	0,36
				p	0,08
			L	R	0,37
				p	0,06
	RBN (n=25)	maksimalna amplituda SBSK	D	R	-0,05
				p	0,81
			L	R	0,25
				p	0,23
		prosječna amplituda SBSK mrak	D	R	0,12
				p	0,57
			L	R	0,29
				p	0,16
		prosječna amplituda SBSK svjetlo	D	R	-0,07
				p	0,75
			L	R	0,07
p				0,73	

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

EDSS – *Expanded Disability Status Scale* (proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti)

SBSK – srednje brzine strujanja krvi

nonRBN – podskupina bolesnika koja nije preboljela retrobulbarni neuritis

RBN – podskupina bolesnika koja je preboljela retrobulbarni neuritis

ACP – stražnja moždana

cm/s – centimetri u sekundi

D – desno

L – lijevo

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

Povezanost rezultata EDSS-a sa srednjim vremenom reagiranja u skupini bolesnih ispitanika

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova utvrđena je statistički značajna povezanost rezultata EDSS-a sa SVR u mraku i u lijevoj i u desnoj ACP u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika (svjetlo: desno $R=-0,46$; $p=0,02$; lijevo $R=-0,46$; $p=0,002$), dok pri izloženosti bijelom svjetlu nije utvrđena statistički značajna povezanost ispitivanih varijabli. (svjetlo: desno $R=-0,53$; $p=0,6$; lijevo $R=-0,83$; $p=0,41$). U podskupini RBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost rezultata EDSS-a i SVR u ACP ni u jednom od uvjeta ispitivanja (mrak: desno $R=0,08$; $p=0,7$; lijevo $R=0,25$; $p=0,23$; svjetlo: desno $R=0,08$; $p=0,7$; lijevo $R=-0,21$; $p=0,32$). Rezultati su prikazani u Tablici 28.

Izračunom Sparmanovom korelacijom rangova utvrđena je statistički značajna negativna povezanost između rezultata EDSS-a i maksimalne amplitude SVR u skupini bolesnih RRMS, podskupina RBN i u desnoj i u lijevoj ACP (desno $R=-0,46$; $p=0,02$; lijevo $R=-0,49$; $p=0,01$) i prosječne amplitude SVR pri izloženosti bijelom svjetlu (desno $R=-0,47$; $p=0,02$; lijevo $R=0,47$; $p=0,02$), dok je povezanost između rezultata EDSS-a i prosječne amplitude SVR u ACP u mraku također pokazala negativnu korelaciju, ali nije dostigla statistički prag značajnosti (desno $R=-0,33$; $p=0,11$; lijevo $R=-0,29$; $p=0,16$). U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost između uspoređivanih varijabli ni u desnoj niti u lijevoj ACP (maksimalna amplituda SVR: desno $R=0,22$; $p=0,3$; lijevo $R=0,22$; $p=0,3$; prosječna amplituda SVR mrak: desno $R=-0,12$; $p=0,58$; lijevo $R=0,12$; $p=0,58$; prosječna amplituda SVR svjetlo desno $R=0,07$; $p=0,74$; lijevo $R=0,07$; $p=0,74$). Rezultati su prikazani u Tablici 29.

Tablica 28. Povezanost srednjeg vremena reagiranja u ACP sa rezultatom EDSS-a u skupini bolesnih ispitanika (podskupina nonRBN i podskupina RBN).

EDSS					
SVR u ACP (s)	bolesni ispitanici RRMS	uvjeti ispitivanja	strana		
	nonRBN (n=25)	mrak	D	R	-,46*
				p	0,02*
		svjetlo	D	R	-,53
				p	0,6
		svjetlo	L	R	-,83
				p	0,41
	mrak	L	R	0,08	
			p	0,7	
	RBN (n=25)	mrak	D	R	0,25
				p	0,23
		svjetlo	D	R	-,23
				p	0,28
svjetlo		L	R	-,21	
			p	0,32	

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

EDSS – *Expanded Disability Status Scale* (proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti)

SVR – srednje vrijeme reagiranja

ACP – stražnja moždana arterija

s - sekunde

n – broj ispitanika

nonRBN – podskupina bolesnika koja nije preboljela retrobulbarni neuritis

RBN – podskupina bolesnika koja je preboljela retrobulbarni neuritis

D – desno

L – lijevo

R i p – statistička značajnost

Tablica 29. Povezanost amplituda srednjeg vremena reagiranja u ACP sa rezultatima EDSS-a u skupini bolesnih ispitanika (podskupina nonRBN i podskupina RBN).

EDSS					
SVR u ACP (s)	skupina	amplitude	strana		
		nonRBN (n=25)	maksimalna amplituda SVR	D	R
p					0,3
L				R	0,22
				p	0,3
prosječna amplituda SVR mrak			D	R	-0,12
				p	0,58
			L	R	-0,12
				p	0,58
prosječna amplituda SVR svjetlo			D	R	0,07
				p	0,74
			L	R	0,07
				p	0,74
RBN (n=25)		maksimalna amplituda SVR	D	R	-0,46*
				p	0,02*
			L	R	-0,49*
				p	0,01*
		prosječna amplituda SVR mrak	D	R	-0,33
				p	0,11
			L	R	-0,29
				p	0,16
		prosječna amplituda SVR svjetlo	D	R	-0,47*
				p	0,02*
			L	R	-0,47*
				p	0,02*

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

EDSS – *Expanded Disability Status Scale* (proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti)

SBSK – srednje brzine strujanja krvi

nonRBN – podskupina bolesnika koja nije preboljela retrobulbarni neuritis

RBN – podskupina bolesnika koja je preboljela retrobulbarni neuritis

ACP – stražnja moždana arterija

D- desno

L – lijevo

s – sekunde

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

**Povezanost rezultata EDSS-a i duljine trajanja RRMS
u skupini bolesnih ispitanika**

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između rezultata EDSS-a i duljine trajanja RRMS-a u obje ispitivane podskupine (nonRBN: $R=0,76$; $p=0,000008$; RBN: $R=0,73$; $p=0,000029$) bolesnih ispitanika. Rezultati analize su prikazani u Tablici 30.

Tablica 30. Povezanost rezultata EDSS-a i duljine trajanja RRMS-a u skupini bolesnih ispitanika (podskupina nonRBN i podskupina RBN).

RRMS (godine)				
EDSS	bolesni ispitanici RRMS			
	nonRBN (n=25)		RBN (n=25)	
	R	p	R	p
	$0,76^*$	$0,000008^*$	$0,73^*$	$0,000029^*$

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

RRMS – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

EDSS – Expanded Disability Status Scale (proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti)

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

Povezanost duljine trajanja RRMS sa srednjim brzinama strujanja krvi u skupini bolesnih ispitanika

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika utvrđena je statistički značajna negativna korelacija duljine trajanja RRMS sa SBSK pri izloženosti bijelom svjetlu i u desnoj i u lijevoj ACP (desno $R=-0,43$; $p=0,03$; lijevo $R=-0,44$; $p=0,03$). U mraku je pak također utvrđena statistički značajna negativna korelacija u lijevoj ACP ($R=-0,44$; $p=0,03$), dok je u desnoj ACP također utvrđena značajna negativna korelacija ($R=-0,39$; $p=0,05$) koja nije dostigla i statistički prag značajnosti. U podskupini RBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost između dviju ispitivanih varijabli pri izloženosti bijelom svjetlu ni u desnoj niti u lijevoj ACP (desna $R=0,3$; $p=0,14$; lijeva $R=0,2$; $P=0,34$). U lijevoj ACP u mraku također nije utvrđena statistički značajna povezanost duljine trajanja RRMS i SBSK ($R=0,05$; $p=0,83$), dok je u desnoj ACP u mraku analiza pokazala statistički značajnu pozitivnu korelaciju ($R=0,42$; $p=0,04$). Rezultati su prikazani u Tablici 31.

Tablica 31. Povezanost duljine trajanja RRMS sa srednjim brzinama strujanja krvi u ACP u skupini bolesnih ispitanika (podskupina nonRBN i podskupina RBN).

RRMS (godine)					
SBSK u ACP (cm/s)	bolesni ispitanici RRMS	uvjeti ispitivanja	strana		
	nonRBN (n=25)	mrak	D	R	-0,39
				p	0,05
		svjetlo	L	R	-0,44*
				p	0,03*
		svjetlo	D	R	-0,43*
				p	0,03*
	mrak	L	R	-0,44*	
			p	0,03*	
	RBN (n=25)	mrak	D	R	0,42*
				p	0,04*
		svjetlo	L	R	0,05
				p	0,83
svjetlo		D	R	0,3	
			p	0,14	
svjetlo	L	R	0,2		
		p	0,34		

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

RRMS – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

SBSK – srednje brzine strujanja krvi

ACP – stražnja moždana arterija

cm/s – centimetri u sekundi

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

D – desno

L - lijevo

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

Povezanost duljine trajanja RRMS sa srednjim vremenom reagiranja u skupini bolesnih ispitanika

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova nije utvrđena statistički značajna povezanost duljine trajanja RRMS i SVR u ACP ni u podskupini nonRBN (mrak: desno $R=-0,29$; $p=0,16$; lijevo $R=-0,3$; $p=0,15$; svjetlo: desno $R=-0,009$; $p=0,97$; lijevo $R=-0,03$; $p=0,88$) niti u podskupini RBN bolesnih ispitanika (mrak: desno $R=-0,04$; $p=0,85$; lijevo $R=0,18$; $p=0,39$; svjetlo: desno $R=-0,22$; $p=0,3$; lijevo $R=-0,21$; $p=0,31$), niti u jednom od uvjeta ispitivanja, ni u desnoj niti u lijevoj ACP. Rezultati su navedeni u Tablici 32.

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova nije utvrđena statistički značajna povezanost duljine trajanja RRMS i maksimalne amplitude SVR u ACP ni u podskupini nonRBN (desno $R=-0,14$; $p=0,5$; lijevo $R=-0,14$; $p=0,5$) niti u podskupini RBN bolesnih ispitanika (desno $R=-0,03$; $p=0,11$; lijevo $R=-0,34$; $p=0,1$), kao ni povezanost duljine trajanja RRMS i prosječne amplitude SVR u ACP u mraku (nonRBN: desno $R=-0,24$; $p=0,25$; lijevo $R=-0,24$; $p=0,25$; RBN: desno $R=-0,23$; $p=0,26$; lijevo $R=-0,12$; $p=0,56$) niti prosječne amplitude SVR u ACP pri izloženosti bijelom svjetlu (nonRBN: desno $R=0,03$; $p=0,89$; lijevo $R=0,03$; $p=0,86$; RBN: desno $R=-0,1$; $p=0,63$; lijevo $R=-0,1$; $p=0,63$). Rezultati su navedeni u Tablici 33.

Tablica 32. Povezanost duljine trajanja RRMS sa srednjim vremenom reagiranja u ACP u skupini bolesnih ispitanika (podskupina nonRBN i podskupina RBN).

RRMS (godine)					
SVR u ACP (s)	bolesni ispitanici RRMS	uvjeti ispitivanja	strana		
		nonRBN (n=25)	mrak	D	R
p					0,16
svjetlo			L	R	-0,3
				p	0,15
svjetlo			D	R	-0,009
				p	0,97
svjetlo		L	R	-0,03	
			p	0,88	
RBN (n=25)		mrak	D	R	0,04
				p	0,85
		svjetlo	L	R	0,18
				p	0,39
	svjetlo	D	R	-0,22	
			p	0,3	
svjetlo	L	R	-0,21		
		p	0,31		

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

RRMS – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

SVR – srednje vrijeme reagiranja

ACP – stražnja moždana arterija

s - sekunde

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

D – desno

L - lijevo

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

Tablica 33. Povezanost duljine trajanja RRMS sa amplitudama srednjeg vremena reagiranja u ACP u skupini bolesnih ispitanika (podskupina nonRBN i podskupina RBN).

RRMS (godine)					
SVR u ACP (s)	skupina	amplitude	strana		
		nonRBN (n=25)	maksimalna amplituda SVR	D	R
p					0,5
L				R	0,14
				p	0,5
prosječna amplituda SVR mrak			D	R	-0,24
				p	0,25
			L	R	-0,24
				p	0,25
prosječna amplituda SVR svjetlo			D	R	0,03
				p	0,89
			L	R	0,03
				p	0,86
RBN (n=25)		maksimalna amplituda SVR	D	R	-0,33
				p	0,11
			L	R	-0,34
				p	0,1
		prosječna amplituda SVR mrak	D	R	-0,23
				p	0,26
			L	R	-0,12
				p	0,56
		prosječna amplituda SVR svjetlo	D	R	-0,1
				p	0,63
			L	R	-0,1
				p	0,63

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

EDSS – *Expanded Disability Status Scale* (proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti)

SVR – srednje vrijeme reagiranja

nonRBN – podskupina bolesnika koja nije preboljela retrobulbarni neuritis

RBN – podskupina bolesnika koja je preboljela retrobulbarni neuritis

ACP – stražnja moždana arterija

D - desno

L - lijevo

s – sekunde

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

**Povezanost vidnih evociranih potencijala i srednjih brzina strujanja krvi
u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika**

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova nije utvrđena statistički značajna povezanost analiziranih parametara VEP-a i SBSK ni u desnoj niti u lijevoj ACP u fiziološkim uvjetima (otvorene oči) u skupini zdravih ispitanika (P100 latencija: desno $R=0,21$; $p=0,27$; lijevo $R=0,06$; $p=0,77$; P100 latencija desno $R=0,21$; $p=0,27$; lijevo $R=0,05$; $p=0,77$; P100 latencija lijevo: desno $R=0,3$; $p=0,11$; lijevo $R=0,09$; $p=0,64$; P100 amplituda desno: desno $R=-0,01$; $p=0,94$; lijevo $R=-0,21$; $p=0,27$; P100 amplituda lijevo: desno $R=-0,04$; $p=0,84$; lijevo $R=-0,004$; $p=0,98$), kao ni u skupini bolesnih, podskupina nonRBN ispitanika (P100 latencija: desno $R=-0,25$; $p=0,22$; lijevo $R=-0,09$; $p=0,68$; P100 latencija desno $R=-0,27$; $p=0,19$; lijevo $R=-0,07$; $p=0,74$; P100 latencija lijevo: desno $R=-0,22$ $p=0,29$; lijevo $R=-0,09$; $p=0,67$; P100 amplituda desno: desno $R=-0,18$; $p=0,4$; lijevo $R=-0,07$; $p=0,76$; P100 amplituda lijevo: desno $R=-0,18$; $p=0,39$; lijevo $R=-0,02$; $p=0,93$). U podskupini RBN bolesnih ispitanika utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između SBSK u bazalnim uvjetima u desnoj ACP i P100 amplitude desno ($R=-0,41$; $p=0,04$), kao i P100 amplitude lijevo ($R=-0,49$; $p=0,01$), a nije utvrđena statistički značajna korelacija između SBSK u fiziološkim uvjetima u lijevoj ACP i P100 amplitude desno ($R=-0,08$; $p=0,7$), kao ni P100 amplitude lijevo ($R=-0,13$; $p=0,5$). U podskupini RBN bolesnih ispitanika također nije utvrđena niti statistički značajna povezanost između P100 latencija i SBSK u fiziološkim uvjetima u desnoj ACP ($R=-0,02$; $p=0,14$) niti u lijevoj ACP ($R=0,14$; $p=0,52$), P100 latencija desno i SBSK u fiziološkim uvjetima u desnoj ACP ($R=-0,02$; $p=0,92$) niti u lijevoj ACP ($R=0,16$; $p=0,45$), P100 latencija lijevi i SBSK u fiziološkim uvjetima u desnoj ACP ($R=-0,15$; $p=0,46$) niti u lijevoj ACP ($R=-0,13$; $p=0,55$). Rezultati su prikazani u Tablici 34.

Tablica 34. Povezanost vidnih evociranih potencijala i srednjih brzina strujanja krvi u bazalnim uvjetima u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika.

			SBSK u ACP (cm/s)					
VEP	VEP	statistička značajnost	ispitanici					
			zdravi (n=30)		nonRBN (n=25)		RBN (n=25)	
			D	L	D	L	D	L
VEP	P100 LAT (ms)	R	0,21	0,06	-0,25	-0,09	-0,02	0,14
		p	0,27	0,77	0,22	0,68	0,92	0,52
	P100 LAT D (ms)	R	0,21	0,05	-0,27	-0,07	-0,02	0,16
		p	0,27	0,77	0,19	0,74	0,92	0,45
	P100 LAT L (ms)	R	0,3	0,09	-0,22	-0,09	-0,15	-,13
		p	0,11	0,64	0,29	0,67	0,46	0,55
	P100 AMP D (µV)	R	-0,01	-0,21	-0,18	-0,07	-	-,08
		p	0,94	0,27	0,4	0,76	0,04*	0,7
	P100 AMP L (µV)	R	-0,04	-,004	-0,18	-0,02	-	-,13
		p	0,84	0,98	0,39	0,93	0,01*	0,5

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

SBSK – srednje brzine strujanja krvi

ACP – stražnja moždana arterija

cm/s – centimetri u sekundi

VEP – vidni evocirani potencijali

P100 lat – P100 latencija

P100 amp – P100 amplituda

ms – milisekunde

µV – mikrovolti

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

D – desno

L - lijevo

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova u skupini zdravih ispitanika i u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna korelacija između analiziranih parametara VEP-a i SBSK u ACP ni u jednom od uvjeta ispitivanja, ni u lijevoj niti u desnoj ACP. U podskupini RBN bolesnih ispitanika utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između P100 latencija i SBSK u lijevoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu ($R=0,42$; $p=0,03$), negativna korelacija između P100 amplitude desno i SBSK u desnoj ACP u mraku ($R=-0,54$; $p=0,006$) i desnoj ACP ($R=-0,61$; $p=0,001$) i lijevoj ACP ($R=-0,45$; $p=0,02$) pri izloženosti bijelom svjetlu te P100 amplitude lijevo i SBSK u desnoj ACP u mraku ($R=-0,62$; $p=0,001$) i desnoj ACP ($R=-0,73$; $p=0,00003$) i lijevoj ACP ($R=-0,34$; $p=0,002$) pri izloženosti bijelom svjetlu. Povezanost pak P100 amplitude desno sa SBSK u lijevoj ACP u mraku (desno $R=-0,11$; $p=0,6$) kao i P100 amplitude lijevo sa SBSK u lijevoj ACP u mraku (desno $R=-0,18$; $p=0,38$) nije dosegla statističku značajnost, ali je pokazala također negativnu korelaciju. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između P100 latencije i SBSK u desnoj ACP ($R=0,32$; $p=0,12$) ni u lijevoj ACP ($R=0,05$; $p=0,8$) u mraku, kao ni P100 latencije i SBSK u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu ($R=0,29$; $p=0,16$). Povezanost P100 latencije desno (mrak: desno $R=0,3$; $p=0,15$; lijevo $R=0,008$; $p=0,97$; svjetlo: desno $R=0,24$; $p=0,26$; lijevo $R=0,38$; $p=0,06$) i P100 latencije lijevo (mrak: desno $R=0,06$; $p=0,78$; lijevo $R=0,22$; $p=0,3$, svjetlo: desno $R=0,07$; $p=0,75$; lijevo $R=0,09$; $p=0,65$) u podskupini RBN bolesnih ispitanika nije bila statistički značajna niti u jednom od uvjeta ispitivanja, niti u lijevoj niti u desnoj ACP. Rezultati su prikazani u Tablici 35.

Tablica 35. Povezanost vidnih evociranih potencijala i srednjih brzina strujanja krvi pri izlaganju bijelom svjetlu i u mraku u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika.

			SBSK u ACP(cm/s)											
VEP	VEP	statistička značajnost	ispitanici											
			zdravi (n=30)				nonRBN (n=25)				RBN (n=25)			
			mrak		svjetlo		mrak		svjetlo		mrak		svjetlo	
			D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L
VEP	P100 LAT (ms)	R	,16	,02	,16	-	-	,16	-	-	,32	,05	,29	,42*
		p	,41	0,9	0,4	,33	,19	,42	,17	,73	,12	,8	,16	,03*
	P100 LAT D (ms)	R	,15	,02	,16	-	-	,22	-	-	,3	,008	,24	,38
		p	,41	,9	,4	,33	,2	,27	,17	,82	,15	,97	,26	,06
	P100 LAT L (ms)	R	,16	,06	,17	,11	-	,12	-	-	,06	0,22	,07	,09
		p	,41	,77	,38	,55	,16	,57	,21	,71	,78	0,3	,75	,65
	P100 AMP D (µV)	R	-	-,1	-	-	,03	,03	-	,01	-	-,11	-	-
		p	,05	,58	,77	,57	,9	,86	,51	,93	,006*	,6	,001*	,02*
	P100 AMP L (µV)	R	,03	-	,03	-	,1	,06	-,1	,06	-	-,18	-	-3,4
		p	,86	,71	,86	,61	,65	,77	,64	,77	,001*	0,38	,00003*	,002*

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

SBSK – srednje brzine strujanja krvi; ACP – stražnja moždana arterija; cm/s – centimetri u sekundi; VEP – vidni evocirani potencijali; P100 lat – P100 latencija; P100 amp – P100 amplituda; ms – milisekunde; µV – mikrovolti; nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis; RBN - podskupina bolesnika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis; D – desno; L – lijevo; n – broj ispitanika; R i p – statistička značajnost

Povezanost vidnih evociranih potencijala i srednjeg vremena reagiranja u ACP u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika

Analizom Sparmanovom korelacijom rangova u skupini zdravih ispitanika utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između P100 latencija i SVR pri izloženosti bijelom svjetlu u desnoj ($R=-0,41$; $P=0,03$) i lijevoj ACP ($R=-0,43$; $p=0,02$) te između P100 latencija desno i SVR pri izloženosti bijelom svjetlu u desnoj ($R=-0,41$; $P=0,03$) i lijevoj ACP ($R=-0,43$; $p=0,02$).

U podskupini nonRBN nije utvrđena statistički značajna povezanost niti jednog od VEP mjerenih parametara i SVR u ACP ni na jednoj od strana, niti u jednom od uvjeta ispitivanja, osim negativne korelacije P100 amplitude desno i SVR u desnoj ACP ($R=-0,4$; $p=0,04$) i u lijevoj ACP ($R=-0,43$; $p=0,03$) u mraku.

U podskupini RBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost niti jednog od VEP mjerenih parametara i SVR u ACP ni na jednoj od strana, niti u jednom od uvjeta ispitivanja. Rezultati analize su prikazani u Tablici 36.

Tablica 36. Povezanost vidnih evociranih potencijala i srednjeg vremena reagiranja u ACP pri izlaganju bijelom svjetlu i u mraku u skupinama bolesnih i zdravih ispitanika.

			SVR u ACP (s)											
VEP	VEP	statistička značajnost	ispitanici											
			zdravi (n=30)				nonRBN (n=25)				RBN (n=25)			
			mrak		svjetlo		mrak		svjetlo		mrak		svjetlo	
			D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L
VEP	P100 LAT (ms)	R	-0,2	-,23	-,41*	-,43*	-,3	-,26	-,15	-,21	-,23	-,02	-,24	-,21
		p	,27	,23	,03*	,02*	,15	,2	,47	,32	,27	,91	,25	,31
	P100 LAT D (ms)	R	-,21	-,23	-,41*	-,43*	-,25	-,22	-,08	-,14	-,19	-,07	-,27	-,25
		p	,27	,23	,03*	,02*	,22	,3	,69	,51	,37	,75	,18	,22
	P100 LAT L (ms)	R	-,2	-,17	-,25	-,28	-,38	-,35	-,18	-,23	-,08	-,08	-,22	-,16
		p	,3	,36	,2	,14	,05	,09	,39	,26	,7	,7	,28	,43
	P100 AMP D (µV)	R	-,13	-,12	-,1	-,13	-,40	-,43	-,15	-,13	-,39	-,24	-,13	-,2
		p	,48	,5	,58	,5	,04	,03	,48	,54	,06	,25	,53	,34
	P100 AMP L (µV)	R	,08	,06	-,12	-,12	-,07	-,09	,01	,14	,32	,21	,11	,2
		p	,68	,74	,5	,54	,72	,65	,57	,5	,12	,29	,6	,34

*R- i p-vrijednost je izračunata Sparmanovom korelacijom rangova.

Legenda:

SVR – srednje vrijeme reagiranja

ACP – stražnja moždana arterija

s – sekunde

VEP – vidni evocirani potencijali

P100 lat – P100 latencija

P100 amp – P100 amplituda

ms – milisekunde

µV – mikrovolti

nonRBN – podskupina bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarbi neuritis

RBN - podskupina bolesnika koji su preboljeli retrobulbarbi neuritis

D – desno

L - lijevo

n – broj ispitanika

R i p – statistička značajnost

RASPRAVA

U ovom istraživanju ispitivana je vazoreaktivnost stražnje moždane arterije podraživanjem bijelim svjetlom fTCD-om u bolesnika s RRMS-om podijeljenih i dvije podskupine (nonRBN – bolesnici koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis i RBN - bolesnici koji su preboljeli retrobulbarni neuritis) u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

U bazalnim uvjetima nije utvrđena statistički značajna razlika između SBSK u desnoj niti u lijevoj ACP između skupine bolesnih i zdravih ispitanika, što upućuje na nepromijenjen intrakranijski hemodinamski status stražnjeg moždanog krvotoka u bazalnim uvjetima u bolesnika s RRMS-om.

Rezultatima ispitivanja vazoreaktivnosti stražnjeg moždanog krvotoka podraživanjem bijelim svjetlom fTCD-om u ovom istraživanju utvrđeno je kako se SBSK u ACP između oboljelih od multiple skleroze i skupine zdravih ispitanika nisu statistički značajno razlikovale ni u jednom od uvjeta ispitivanja, kako u desnoj tako ni u lijevoj ACP. Nadalje, usporedbom vazoreaktivnosti ACP podraživanjem bijelim svjetlom, pri čemu je individualna reaktivnost određena relativnim porastom BSK u ACP kao postotak promjene bazalnih vrijednosti, nije utvrđena statistički značajna razlika u vazoreaktivnosti ni u desnoj niti u lijevoj ACP između dviju podskupina RRMS bolesnih i skupine zdravih ispitanika. Slični su rezultati zamijećeni u bolesnika s MS-om, ali u tim istraživanjima bolesnici nisu bili podijeljeni u podskupine. Uzuner i suradnici su u svom istraživanju fTCD-om u bolesnika s RRMS-om ispitivali vazomotornu reaktivnost ACM testom zadržavanja daha. U bolesnika s različitim stupnjevima aktivnosti bolesti, nisu izmjerene značajne razlike u moždanoj vazomotornoj reaktivnosti u odnosu na zdrave ispitanike, premda je izmjerena VMR u bolesnika s RRMS-om bila nešto niža. Njihovi rezultati upućuju kako su male krvne žile i njihov funkcionalni kapacitet u različitim aktivacijskim stupnjevima MS-a uredni ¹⁶⁸. Rezultati ovog istraživanja, obzirom na nerazlikovanje SBSK u ACP pri podraživanju bijelim svjetlom i u mraku, kao i na nepostojanje razlike u vazoreaktivnosti obje ACP između skupine RRMS bolesnih i zdravih ispitanika, potvrđuju rezultate Uzunera i suradnika i u stražnjem moždanom krvotoku.

U ovom istraživanju ispitivanje vazoreaktivnosti podraživanjem bijelim svjetlom izvršeno je u tri susljedna mjerenja. Usporedba SBSK u desnoj ACP nije pokazala statistički

značajnu razliku između dviju podskupina RRMS bolesnih i skupine zdravih ispitanika između prvog, drugog i trećeg mjerenja, kako u mraku tako ni pri izloženosti bijelom svjetlu, dok je u lijevoj ACP pokazala statistički značajnu razliku u 1. mjeranju, kako pri izloženosti bijelom svjetlu ($F=5,15$; $p=0,008$), tako i u mraku ($F=3,49$; $p=0,04$), u smislu značajno nižih SBSK, poglavito u podskupini bolesnika s preboljelim retrobulbarnim neuritisom, u odnosu na zdrave ispitanike. U 2. i 3. mjeranju usporedba vrijednosti SBSK u lijevoj ACP između ispitivanih skupina nije pokazala statistički značajnu razliku ni u jednom od uvjeta ispitivanja. Rezultati upućuju na možebitno prvotno nižu vazoreaktivnost u lijevoj ACP u podskupini RBN bolesnih ispitanika, koja se u susljedna dva mjerenja izjednačava s rezultatima i razinom vazoreaktivnosti podskupine RBN bolesnih i zdravih ispitanika.

Usporedba prosječnih SBSK u obje ACP u mraku i pri izloženosti bijelom svjetlu za tri susljedna mjerenja pokazala je statistički značajnu razliku među skupinama (desna ACP $F=2,51$; $p=0,04$; lijeva ACP $F=2,65$, $p=0,03$). Razlika se očitovala i u samom obrazcu vazoreaktivnog odgovora u obje ACP. U skupini zdravih ispitanika u mraku nije primjećena značajna razlika prosječnih SBSK u ACP između susljednih mjerenja, dok pri izloženosti bijelom svjetlu dolazi do značajnog pada SBSK u obje ACP u 2. i 3. u odnosu na 1. mjerenje, što upućuje na habituaciju vazoreaktivnih mehanizama u zdravih. U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika u mraku dolazi do blagog porasta SBSK u ACP između tri susljedna mjerenja, dok pri izloženosti bijelom svjetlu također dolazi do pada prosječnih SBSK u obje ACP u 2. i 3. mjeranju u odnosu na prvo, čime obrazac vazoreaktivnog odgovora čini sličnim obrazcu zdravih ispitanika. Pad SBSK u ACP pri izloženosti bijelom svjetlu nije izražen kao u zdravih, ali također upućuje na habituaciju ili zamor vazoreaktivnih mehanizama u ACP u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika. U podskupini RBN bolesnih ispitanika se pak vazoreaktivni obrazac u potpunosti razlikuje od skupine zdravih i podskupine nonRBN bolesnih ispitanika. Obilježen je nepromijenjenošću SBSK u desnoj ACP u oba uvjeta ispitivanja između susljednih mjerenja i tek blagim porastom SBSK u lijevoj ACP u 3. mjeranju pri izloženosti bijelom svjetlu, koji je bez kliničkog značaja. Naime, radi se o nepromijenjenosti vazoreaktivnog odgovora tijekom susljednih mjerenja, koji je obzirom na prosječne vrijednosti SBSK u oba uvjeta ispitivanja niži u odnosu na druge dvije ispitivane skupine. Može se raditi o stalnoj maksimalnoj angažiranosti i jačoj podražljivosti neurovaskularnih mehanizama stražnjeg moždanog krvotoka u podskupini RBN.

Analizom susljednih mjerenja SBSK u ACP, a obzirom na stranu mjerenja, nije ustanovljena statistički značajna razlika SBSK u ACP između desne i lijeve ACP u usporedbi tri susljedna mjerenja među ispitivanim skupinama, ni u jednom od uvjeta ispitivanja. Međutim se ponovo može uočiti razlika u vazoreaktivnom obrazcu između ispitivanih skupina. U skupini zdravih ispitanika primjećuje se relativna nepromijenjenost SBSK u obje ACP u mraku i značajan pad SBSK u obje ACP pri izloženosti bijelom svjetlu tijekom susljednih ispitivanja, što upućuje na habituaciju vazomotornog odgovora. U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika se ponovo uočava vazoreaktivni obrazac sličan obrazcu zdravih ispitanika, obilježen blagim porastom SBSK u obje ACP tijekom testiranja, jače izraženom na desnoj strani u mraku te pad SBSK u obje ACP tijekom susljednih mjerenja pri izloženosti bijelom svjetlu, manje izražen nego u zdravih ispitanika, ali koji također upućuje na zamor ili habituaciju. U podskupini RBN bolesnih ispitanika uočavaju se ponovo niže SBSK u odnosu na zdrave i podskupinu nonRBN bolesnih ispitanika i nepromijenjenost vazoreaktivnog odgovora tijekom susljednih mjerenja obzirom na SBSK u obje ACP u oba uvjeta ispitivanja, što ponovo upućuje kako u podskupini RBN bolesnih ispitanika ne dolazi do habituacije vazoreaktivnih mehanizama, nego je vazoreaktivni odgovor stalan i pojačan. Do sada je izvršeno nekoliko ispitivanja cerebrovaskularnog odgovora ponavljanim vidnim podražajima. Rezultati istraživanja Nedeltcheve i suradnika u bolesnika s migrenom sa aurom pokazali su pojačan cerebrovaskularni odgovor na ponovljene vidne podražaje u usporedbi sa zdravim ispitanicima, što obzirom na nepostojanje habituacije vidnog evociranog odgovora u bolesnika s migrenom u usporedbi sa zdravim ispitanicima, upućuje na smanjenu prilagodbu bolesnika s migrenom na podražaje iz okoline¹⁸². Olah i suradnici su utvrdili snižene SBSK i smanjen vidni evocirani odgovor u ACP na opetovane vidne podražaje u kroničnih pušača, inače mladih, zdravih ljudi¹⁸³. Roje Bedeković i suradnici su u svom istraživanju vidnog evociranog odgovora ponavljanim podražajima u bolesnika sa značajnom stenozom ACI utvrdili značajno snižene SBSK u ACP tijekom opetovanih mjerenja u zdravih ispitanika, kao i nepromijenjene SBSK u bolesnika sa značajnom stenozom ACI, zaključivši kako u zdravih tijekom opetovanih podraživanja dolazi do habituacije, dok je u bolesnika sa značajnom stenozom ACI vazoreaktivni odgovor stabilan i nepromijenjen¹⁸⁴. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju habituaciju vazoreaktivnog odgovora u zdravih, smanjenu prilagodbu podskupine RBN bolesnika na vidne podražaje i moguće jači vazoreaktivni odgovor tijekom susljednih mjerenja u ACP uslijed jače podražljivosti.

Usporedbom amplituda SBSK u desnoj ACP utvrđena je statistički značajna razlika u maksimalnim amplitudama i u prosječnoj amplitudi SBSK u mraku. Bolesnici s preboljelim retrobulbarnim neuritisom su imali značajno snižene amplitude SBSK u ACP u odnosu na bolesnike koji nisu preboljeli neuritis ili su zdravi. Pri izloženosti bijelom svjetlu također je uočljiv trend prema nižim amplitudama, koji nije dostigao statističku značajnost, što upućuje na slabiji vazoreaktivni odgovor u podskupini RBN bolesnih ispitanika. Nalaz može ukazivati na trajno oštećenje metabolizma vidnog korteksa uslijed preboljelnog retrobulbarnog neuritisa.

Usporedbom pak amplituda SBSK u desnoj ACP obzirom na podražaj svjetlo/mrak među ispitivanim skupinama nije ustanovljena statistički značajna razlika, ali se primjećuje različit obrazac amplituda, pri čemu se u skupini zdravih i podskupini RBN bolesnih ispitanika primjećuje rast amplitude SBSK pri izloženosti bijelom svjetlu u odnosu na mrak, jače izražen u zdravih, dok je u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika primijećen pad amplitude SBSK u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu u odnosu na amplitudu u mraku, što moguće upućuje na oslabljen vazoreaktivni odgovor. Usporedbom amplituda SBSK u lijevoj ACP nije utvrđena statistički značajna razlika u maksimalnim amplitudama kao ni statistički značajna razlika u prosječnoj amplitudi SBSK pri izloženosti bijelom svjetlu, dok se prosječna amplituda SBSK u mraku razlikovala statistički značajno među skupinama u smislu značajno nižih amplituda u bolesnih ispitanika, poglavito u podskupini RBN, što moguće upućuje na slabiji vazoreaktivni odgovor u mraku odnosno na slabiju prilagodbu nakon prestanka podražaja. Usporedbom pak amplituda SBSK u lijevoj ACP obzirom na podražaj svjetlo/mrak među ispitivanim skupinama utvrđena je statistički značajna razlika amplituda SBSK. Analizirajući obrazac amplituda SBSK obzirom na podražaj svjetlo/mrak u lijevoj ACP primjećuje se značajno veća amplituda vazoreaktivnog odgovora u lijevoj ACP u podskupini RBN bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave i bolesne ispitanike podskupine nonRBN, što može bitno upućuje na jaču podražljivost i jači neurovaskularni odgovor u lijevoj ACP podskupine RBN bolesnih ispitanika.

Neuronskom aktivacijom dolazi do povećanja moždanog metabolizma i do reaktivnog regionalnog povećanja moždanog protoka zbog promjene dijametra malih krvnih žila, arteriola i kapilara, što posljedično uzrokuje povećanje BSK u arterijama šireg promjera. Metode prikaza strukture i funkcije mozga, poput SPECT-a, PET-a i fMRI pokazala su in-vivo aktivaciju i povećan metabolizam točno određenog kortikalnog područja mozga za vrijeme izvršavanja određenog zadatka. Istraživanja TCD-om potvrđuju ova zapažanja ¹³⁷.

Prospektivno istraživanje regionalnog metabolizma glukoze u mozgu u bolesnika s MS-om pokazalo je rašireni hipometabolizam posebice u određenim područjima, uključivo i medijalnu i lateralnu okcipitalnu koru ¹⁸⁷. U sličnom istraživanju SPECT-om je prethodno utvrđeno regionalno smanjenje perfuzije u okcipitalnom režnju ¹⁸⁸. Istraživanja fMRI-om su pokazala prilagodbene promjene u moždanoj kori s povećanom aktivacijom u nekim područjima udaljenim od lezija, što upućuje na kortikalnu plastičnost ^{189,190}. Ozkan i suradnici su u svom istraživanju mjerili promjene BSK i vazoreaktivnost na vidne podražaje u bolesnika s RRMS-om tijekom razdoblja egzacerbacije prije i nakon pulsne terapije metilprednisolonom i tijekom razdoblja bez nove atake bolesti. Uočili su kako su BSK značajno niže u usporedbi sa zdravim ispitanicima tijekom razdoblja atake, a povećane tijekom razdoblja bez atake i s kliničkim poboljšanjem. Nadalje, reaktivnost na vidne podražaje bila je značajno viša tijekom razdoblja atake, a smanjena tijekom razdoblja bez atake, ali još uvijek značajno viša u odnosu na zdrave ispitanike. Ovi rezultati upućuju kako bolesnici s RRMS-om imaju značajno jaču vazoreaktivnost u stražnjem krvotoku od zdravih ispitanika ¹⁷⁹. U drugoj studiji, u istoj skupini bolesnika, Uzuner i suradnici mjerili su BSK i vazoreaktivnost na vidne podražaje tijekom razdoblja egzacerbacije te su utvrdili pojačanu vazoreaktivnost i snižene BSK u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Smanjene BSK i tijekom mirovanja i tijekom razdoblja podraživanja mogu upućivati na smanjenu moždanu perfuziju u okcipitalnim područjima u bolesnika s MS-om i tijekom razdoblja egzacerbacije ¹⁸⁰. Istraživanje na majmunima je pokazalo kako rekurentna hipoksija uzrokuje degeneraciju GABA (gama-aminomaslačna kiselina) završetaka inhibicijskih neurona i posljedično slabljenje kortikalnog inhibicijskog sustava. Dugotrajna neuralna inhibicija uzrokovana demijelinizacijom i aksonskim oštećenjem može uzrokovati veću reaktivnost neurona na vidne podražaje ¹⁹¹. U nedavnom istraživanju su Reddy i suradnici uspoređivali fMRI s motoričkim zadacima i MRI spektroskopiju u bolesnika s MS-om bez egzacerbacije te su utvrdili povezanost značajne hiperaktivnosti kortikalnih neurona s aksonskim oštećenjem i zaključili kako je kompenzacijski kortikalni adaptivni odgovor moguće odgovoran za hiperreaktivnost te kako upućuje na moždanu kortikalnu plastičnost ¹⁸⁹. Rezultati Uzunera i suradnika metodom TCD-a također su pokazali vaskularnu hiperreaktivnost u ACP koja upućuje na prilagodbene promjene u okcipitalnim kortikalnim neuronima te zaključili kako je TCD korisna metoda u indirektnom proučavanju neuronalne degeneracije u bolesnika s MS-om ¹⁸⁰. Rezultati ovog istraživanja govore u prilog dosadašnjim istraživanjima ^{179,180,189,191} i također mogu ukazivati na jači vazoreaktivni odgovor tijekom susljednih mjerenja u ACP u

podskupini RBN bolesnih ispitanika uslijed vaskularne hiperreaktivnosti kao rezultata prilagodbe okcipitalnih kortikalnih neurona.

U ovom je istraživanju u obzir uzeta i dinamička komponenta vazoreaktivnog odgovora stražnjeg moždanog krvotoka u bolesnika s RRMS. Srednje vrijeme reagiranja u ACP između ispitivanih skupina nije se statistički značajno razlikovalo niti pri izloženosti bijelom svjetlu niti u mraku, kako u desnoj, tako ni u lijevoj ACP, premda je u obje ACP pri izloženosti bijelom svjetlu u obje podskupine bolesnih, napose u podskupini RBN bolesnih ispitanika, primjećeno kraće SVR u odnosu na zdrave, koje nije dostiglo statističku značajnost, ali je pokazalo visoku razinu biološke povezanosti (desna ACP $R=3,06$; $p=0,05$; $R=3,21$; $p=0,05$).

Usporedba SVR za tri susljedna mjerenja u obje ACP u mraku nije pokazala statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina između prvog, drugog i trećeg mjerenja. Pri izloženosti bijelom svjetlu, utvrđena je statistički značajna razlika u 3. mjerenju u desnoj ACP te u 2. i 3. mjerenju u lijevoj ACP u smislu značajno kraćeg vremena reagiranja u ACP u podskupinama bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave, poglavito u podskupini bolesnika koji su preboljeli RBN. Analizom SVR u obje ACP u mraku i pri izloženosti bijelom svjetlu za tri susljedna mjerenja među skupinama ispitanika nije utvrđena statistički značajna razlika, međutim ponovo je uočen različit obrazac vazoreaktivnog odgovora među ispitivanim skupinama. U skupini zdravih ispitanika u obje ACP dolazi do značajnog produljenja vazoreaktivnog odgovora u ACP koje se očituje značajno duljim SVR tijekom tri susljedna mjerenja, što upućuje na zamor vazoreaktivnih mehanizama u zdravih. U podskupinama nonRBN i RBN bolesnih ispitanika primjećuje se tek blagi porast SVR u obje ACP pri izloženosti bijelom svjetlu, značajno manje izražen nego u zdravih, i posljedično blaže produljenje vazoreaktivnog odgovora tijekom susljednih mjerenja, što moguće upućuje na uključenje neurovaskularnih kompenzacijskih mehanizama na račun kraćeg SVR i bržeg neurovaskularnog odgovora, poglavito u podskupini RBN bolesnih ispitanika. Aaslid je prvi uzeo u obzir dinamiku metaboličkih mehanizama koji reguliraju moždani krvotok mjereći vidni evocirani dinamički odgovor u ACP u zdravih, ustvrdivši mehanizam vrlo brze metaboličke regulacije moždanog krvotoka u ljudi ¹⁶². Babikian je također u svom istraživanju pokazao dinamiku vazoreaktivnog odgovora u ACM u bolesnika sa značajnom karotidnom stenozom mjereći vrijeme reagiranja ¹⁸⁵. Demarin i suradnici su ispitivali

vazomotornu reaktivnost ACM acetazolamidom u zdravih i također utvrdili dinamičku komponentu vazoreaktivnog odgovora ¹⁵². Rezultati ispitivanja hemodinamskog odgovora u obje ACP fTCD-om podraživanjem svjetlom i mjerenjem vremena reagiranja Haoa i suradnika otkrili su i utjecaj rase na neurovaskularni odgovor, značajno niži u zdravih pripadnika Azijske rase nego u zdravih bijelaca ¹⁸⁶. Nadalje, rezultati dosadašnjih istraživanja su pokazali značajno produljen vazoreaktivni odgovor u ACP u skupini bolesnika sa značajnom stenozom ACI u odnosu na zdrave, zaključivši kako je vrijeme vazoreaktivnog odgovora zapravo glavni restriktivni čimbenik i pokazatelj kompromitiranosti moždanog krvotoka u bolesnika sa značajnom stenozom ACI ¹⁷⁷. U istraživanju vidnog evociranog odgovora ponavljanim podražajima u bolesnika sa značajnom stenozom ACI utvrđeno je također i nepromijenjeno SVR u ACP tijekom opetovanih podražaja, dok je u skupini zdravih ispitanika utvrđeno značajno produljenje SVR u susljednim mjerenjima kao znak zamora vazoreaktivnih mehanizama ¹⁸⁴. Rezultati i ovog istraživanja potvrđuju zamor i habituaciju vazoreaktivnih mehanizama u zdravih na račun duljeg SVR. Upućuju na smanjenu adaptaciju na vidne podražaje u RRMS bolesnika u odnosu na zdrave obzirom na nepostojanje habituacije, kraće SVR u RRMS bolesnih ispitanika kao na dodatni hemodinamski parametar, mogući pokazatelj veće podražljivosti i bržeg cerebrovaskularnog odgovora tijekom susljednih mjerenja, kao i mogući kompenzacijski hemodinamski parametar moždanog krvotoka u prevladavanju promijenjene vazoreaktivnosti u bolesnika od RRMS.

Analizom ponovljenih mjerenja SVR u ACP, a obzirom na stranu mjerenja, nije ustanovljena statistički značajna razlika u SVR između desne i lijeve ACP među ispitivanim skupinama, ni u jednom od uvjeta ispitivanja, ali se ponovo može uočiti razlika u vazoreaktivnom obrazcu između ispitivanih skupina. U skupini zdravih ispitanika primjećuje se značajan porast SVR i u desnoj i u lijevoj ACP, kako pri izloženosti bijelom svjetlu tako i u mraku, kao znak sporijeg vazoreaktivnog odgovora i zamora vazoreaktivnih mehanizama u zdravih. U poskupinama nonRBN i RBN bolesnih ispitanika primjećuje se tek blago produljenje vazoreaktivnog odgovora bez kliničkog značaja i u desnoj i u lijevoj ACP, i pri izloženosti bijelom svjetlu i u mraku, što upućuje na održanost vazomotornog odgovora i pri pojačanim metaboličkim zahtjevima, kao znak mogućeg kompenzacijskog odgovora neurovaskularnih mehanizama temeljenog na kraćem vremenu reagiranja kao i mogući pokazatelj hiperreaktivnosti.

Usporedbom amplituda SVR u obje ACP utvrđena je statistički značajna razlika u maksimalnim amplitudama SVR u smislu značajno nižih amplituda u podskupinama RBN i nonRBN bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave, napose u podskupini RBN, kao i u prosječnim amplitudama SVR u mraku u lijevoj ACP, također u smislu značajno nižih amplituda u bolesnih u odnosu na zdrave, napose u podskupini RBN, dok je uočen trend prema nižim prosječnim amplitudama pri izloženosti bijelom svjetlu u obje ACP i u mraku u desnoj ACP u podskupinama bolesnih ispitanika u odnosu na zdrave, koji pak nije dostigao statističku značajnost. Rezultati upućuju kako je u bolesnika od RRMS-a kraće SVR pokušaj kompenzacije nižih amplituda SVR vazoreaktivnog odgovora, nastalih kao rezultat sekundarnog oštećenja okcipitalne kore.

Analizom obrazca amplituda SVR vazoreaktivnog odgovora ACP obzirom na podražaj utvrđena je statistički značajna razlika amplituda svjetlo/mrak SVR u desnoj ACP tijekom susljednih mjerenja između ispitivanih skupina, dok u lijevoj ACP ta razlika nije bila statistički značajna. U obje ACP registriraju se niže amplitude SVR u bolesnika s RRMS-om u odnosu na zdrave kao i veća razlika u amplitudama SVR svjetlo/mrak u ACP u podskupinama bolesnih ispitanika, poglavito u podskupini RBN, moguće uslijed većeg oštećenje metabolizma vidnog korteksa uslijed preboljelog retrobulbarnog neuritisa.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su kako dob nije statistički značajno povezana sa SBSK u bazalnim uvjetima, kao ni u jednom od uvjeta ispitivanja, niti u skupini RRMS bolesnih niti zdravih ispitanika, ni na lijevoj ni na desnoj strani. Vjerojatno je razlog nepovezanosti dobi i SBSK u ACP u ovom istraživanju i činjenica kako svi ispitanici spadaju u skupinu mlađe životne dobi (podskupina nonRBN bolesnih $33,2 \pm 8,86$ godina; podskupina RBN bolesnih $32,8 \pm 9,28$ godina; zdravi $34,17 \pm 8,58$ godina). Rezultati dosadašnjih istraživanja koji su ispitivali utjecaj dobi na vazoreaktivni odgovor u ACP pokazali su značajno smanjenje evociranih odgovora s dobi, zaključivši kako starenje utječe na vazomotorni odgovor u okcipitalnom režnju, što je i ograničavajući čimbenik funkcijskih testova u starije populacije¹⁹². Panczel i suradnici utvrdili su smanjenje amplituda evociranih odgovora s dobi, bez obzira na spol, ali je samo postotak smanjenja indeksa pulsatilnosti bio statistički značajan¹⁷⁰.

U skupini bolesnih ispitanika, podskupina RBN, utvrđena je pak statistički značajna pozitivna povezanost dobi sa SVR u mraku na lijevoj strani, dok na desnoj strani povezanost nije dostigla statističku značajnost, ali pokazuje trend k pozitivnoj korelaciji. Nadalje, u istoj

podskupini RRMS bolesnika utvrđena je i statistički značajna povezanost dobi sa SVR u mraku u 2. i 3. mjeranju, u obje ACP. Obzirom na pozitivnu korelaciju dobi i SVR-a u podskupini RBN bolesnih ispitanika koja pokazuje produljeni vazoreaktivni odgovor tijekom opetovanih mjerenja, rezultati moguće upućuju na iscrpljenje vazoreaktivnih mehanizama u ACP s dobi u podskupini RBN bolesnih ispitanika te na SVR kao neovisni ograničavajući hemodinamski čimbenik vazoreaktivnosti, obzirom da se SBSK s dobi ne mijenjaju. U skupini zdravih ispitanika, kao ni u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi i srednjeg vremena reagiranja, ni u jednom od uvjeta ispitivanja, niti tijekom susljednih mjerenja, što moguće upućuje na neovisnost SVR kao hemodinamskog parametra u zdravih i RRMS bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis. Rezultati dosadašnjih istraživanja vazoreaktivnosti fTCD-om u bolesnika sa značajnom stenozom ACI također nisu pokazali povezanost dobi i SVR u ACP ni u skupini bolesnih niti zdravih ispitanika, navodeći SVR kao mogući neovisni hemodinamski parametar vidnog evociranog odgovora¹⁷².

Do sada nisu učinjena istraživanja koja bi ispitivala vezu onesposobljenosti mjerenu EDSS-om ili duljinu trajanja bolesti s vazoreaktivnosti u bolesnika s RRMS-om. Rezultati Adhya i suradnika su uz značajno niži moždani protok i niži volumen protoka krvi u bolesnika s RRMS-om i PPMS-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima, kao i u bolesnika s PPMS-om u usporedbi s bolesnicima s RRMS-om, fMRI-om pokazali i povezanost hemodinamskih poremećaja normalne bijele tvari u bolesnika s MS-om i kliničke onesposobljenosti, mjereno EDSS-om, što bi moglo biti od velike kliničke važnosti³⁰. Budući kako se očekuje promjena vazoreaktivnosti koja bi korelirala s većim oštećenjem živčanog tkiva i većom onesposobljenošću izraženom višim EDSS-om, u ovom je istraživanju ta korelacija ispitivana. Zamijećena je statistički značajna povezanost dobi i rezultata EDSS-a, kao i dobi i duljine trajanja RRMS-a u podskupini RBN bolesnih ispitanika. U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika povezanost dobi i rezultata EDSS-a nije utvrđena, a uočen je trend pozitivne korelacije dobi i duljine trajanja RRMS, koji nije dosegnuo statističku značajnost.

U istraživanju je utvrđena statistički značajna povezanost rezultata EDSS-a sa SBSK pri izloženosti bijelom svjetlu i u lijevoj i u desnoj ACP u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika, dok u mraku povezanost dviju varijabli nije bila statistički značajna. Obzirom na negativnu korelaciju, rezultati mogu upućivati na sniženje SBSK u ACP u podskupini

nonRBN pri pojačanim metaboličkim zahtjevima, odnosno na slabljenje vazomotornog odgovora u ACP u nonRBN bolesnika s većim rezultatom EDSS-a odnosno s većom onesposobljenošću. Obzirom kako nije utvrđena povezanost EDSS-a sa amplitudama SBSK u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika, moguće se u toj podskupini bolesnika s nastankom veće onesposobljenosti vazoreaktivnost održava na račun amplituda vidnog evociranog odgovora u ACP.

U podskupini RBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost rezultata EDSS-a i SBSK u ACP ni u jednom od uvjeta ispitivanja, kao ni povezanost EDSS-a sa amplitudama SBSK, što može upućivati na iscrpljen vazoreaktivni odgovor uslijed maksimalne angažiranosti kompenzacijskih kortikalnih mehanizama.

Istraživanjem je utvrđena statistički značajna povezanost rezultata EDSS-a sa SVR u mraku i u lijevoj i u desnoj ACP u podskupini nonRBN bolesnih, dok pri izloženosti bijelom svjetlu nije utvrđena statistički značajna povezanost ispitivanih varijabli. Obzirom na negativnu korelaciju, rezultati mogu upućivati na kraće srednje vrijeme reagiranja u ACP u podskupini nonRBN bolesnika s većim rezultatom EDSS-a odnosno s većom onesposobljenošću. Obzirom na negativnu korelaciju rezultata EDSS-a i SBSK u ACP u podskupini nonRBN pri pojačanim metaboličkim zahtjevima, koja upućuje na slabljenje vazomotornog odgovora u ACP, te na kraći SVR u nonRBN bolesnika s većom onesposobljenošću, može bitno se radi o uključivanju kompenzacijskih kortikalnih mehanizama stražnjeg moždanog krvotoka na račun kraćeg srednjeg vremena reagiranja. U nonRBN podskupini pak nije utvrđena povezanost rezultata EDSS-a i amplituda SVR vazoreaktivnog odgovora. Prema gore navedenom može se zaključiti kako ni amplituda SVR niti amplituda SBSK u ACP ne ovise o stupnju onesposobljenosti bolesnika nego predstavljaju neovisne parametre vidnog evociranog odgovora u RRMS bolesnika koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis.

U podskupini pak RBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost rezultata EDSS-a i SVR u ACP ni u jednom od uvjeta ispitivanja, ali je utvrđena statistički značajna negativna povezanost između rezultata EDSS-a i maksimalne amplitude SVR kao i prosječne amplitude SVR u obje ACP pri izloženosti bijelom svjetlu, dok je povezanost između rezultata EDSS-a i prosječne amplitude SVR u ACP u mraku također pokazala negativnu korelaciju, ali nije dostigla statistički prag značajnosti. Navedeni rezultati mogu upućivati na smanjenu amplitudu SVR u ACP u RBN bolesnika s većom onesposobljenošću. Obzirom kako nije utvrđena statistički značajna povezanost između rezultata EDSS-a i amplituda SBSK u ACP u podskupini RBN, kao ni u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika

možebitno se može zaključiti kako je vrijeme reagiranja u ACP glavni ograničavajući hemodinamski čimbenik vidnog evociranog odgovora u bolesnika s RRMS-om.

Prema očekivanom, analiza rezultata EDSS-a i duljine trajanja RRMS-a u obje ispitivane podskupine bolesnih ispitanika pokazala je pozitivnu korelaciju.

U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika utvrđena je statistički značajna negativna korelacija duljine trajanja RRMS sa SBSK pri izloženosti bijelom svjetlu i u desnoj i u lijevoj ACP. U mraku je pak također utvrđena statistički značajna negativna korelacija u lijevoj ACP, dok je u desnoj ACP utvrđena značajna negativna korelacija koja nije dostigla i statistički prag značajnosti.

U podskupini RBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost između dviju ispitivanih varijabli pri izloženosti bijelom svjetlu ni u desnoj niti u lijevoj ACP. U lijevoj ACP u mraku također nije utvrđena statistički značajna povezanost duljine trajanja RRMS i SBSK, dok je u desnoj ACP u mraku analiza pokazala statistički značajnu pozitivnu korelaciju, ali niske biološke povezanosti. Iz navedenih se rezultata obzirom na negativnu korelaciju duljine trajanja RRMS i SBSK u ACP može zaključiti kako u podskupini nonRBN dolazi do slabljenja vazomotornog odgovora u ACP s duljim trajanjem bolesti, odnosno do zamora vazoreaktivnih mehanizama stražnjeg moždanog odgovora. U podskupini RBN pak prema nevedenim rezultatima duljina trajanja RRMS nije povezana sa SBSK, što može upućivati na nepromijenjen vazoreaktivni odgovor u ACP odnosno na vaskularnu hiperreaktivnost u ACP koja upućuje na adaptivne promjene u okcipitalnim kortikalnim neuronima.

U ovom istraživanju nije utvrđena niti statistički značajna povezanost duljine trajanja RRMS i SVR, kao ni amplituda SVR, ni u podskupini nonRBN niti u podskupini RBN bolesnih ispitanika, niti u jednom od uvjeta ispitivanja, ni u desnoj niti u lijevoj ACP. Navedeni rezultati upućuju kako je vrijeme javljanja vidnog evociranog odgovora u ACP neovisni hemodinamski parametar u bolesnika sa RRMS-om koji nije ovisan o duljini trajanja bolesti.

Usporedbom nalaza VEP-a utvrđena je i očekivana statistički značajna razlika u smislu produljene prosječne P100 latencije i P100 latencije na desnom i lijevom oku u skupini RRMS bolesnih u odnosu na zdrave ispitanike, dok razlika između P100 amplituda desnog i lijevog oka nije bila statistički značajna.

Nije utvrđena statistički značajna povezanost nalaza ispitivanih parametara VEP-a i dobi ni u jednoj od podskupina bolesnih ispitanika. U skupini zdravih ispitanika nije utvrđena korelacija ni u jednom od ispitivanih VEP parametara osim povezanosti dobi i P100 latencije lijevo. Obzirom kako su dosadašnja istraživanja pokazala relativnu konstantnost P100 latencija i P100 amplituda VEP-a u zdravih ispitanika ¹⁹³, kao i nepovezanost dobi i parametara VEP-a ¹⁹⁴, rezultati ovog istraživanja potvrđuju navedeno.

Naposlijetku, jedan od specifičnih ciljeva ovog istraživanja bio je utvrditi povezanost između moždanog vazomotornog odgovora u ACP podraživanjem bijelim svjetlom metodom fTCD-a i nalaza vidnih evociranih potencijala (VEP) u bolesnika s RRMS.

U bazalnim uvjetima nije utvrđena statistički značajna povezanost analiziranih parametara VEP-a i SBSK ni u desnoj niti u lijevoj ACP u u skupini zdravih ispitanika kao ni u skupini bolesnih, podskupina nonRBN ispitanika. Takav je nalaz i očekivan, budući da bolesnici s MS-om nemaju leziju moždanog krvožilja u smislu stenotičkih promjena, ali imaju leziju moždanog tkiva koja rezultira promjenama u VEP-u.

U podskupini RBN bolesnih ispitanika utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između SBSK u bazalnim uvjetima u desnoj ACP i P100 amplitude obostrano, a nije utvrđena povezanost ostalih parametara VEP-a i SBSK u bazalnim uvjetima, što je također očekivano. Rezultati istraživanja moguće upućuju na kompenzacijski vaskularni mehanizam desne ACP u RRMS bolesnika sa oštećenom funkcijom okcipitalne kore uslijed preboljelog retrobulbarnog neuritisa u smislu od ranije poznate dominantnosti desne hemisfere u procesu vida ^{198,199}.

U skupini zdravih ispitanika i u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna korelacija između analiziranih parametara VEP-a i SBSK u ACP ni u jednom od uvjeta ispitivanja, ni u lijevoj niti u desnoj ACP.

U podskupini RBN bolesnih ispitanika utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između P100 latencija i SBSK u lijevoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu, negativna korelacija između P100 amplitude desno i SBSK u desnoj ACP u mraku i obje ACP pri izloženosti bijelom svjetlu te P100 amplitude lijevo i SBSK u desnoj ACP u mraku i obje ACP pri izloženosti bijelom svjetlu. Povezanost pak P100 amplitude desno sa SBSK u lijevoj ACP u mraku kao i P100 amplitude lijevo sa SBSK u lijevoj ACP u mraku je pokazala trend negativne korelacije koja nije dosegla statističku značajnost. Obzirom na pozitivnu korelaciju P100 latencija i SBSK u lijevoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu, navedeni

rezultati upućuju na produljenu latenciju VEP-a kao pokazatelja oštećenja vidnog puta u podskupini RBN bolesnih ispitanika i moguće kompenzacijsko povećanje SBSK u lijevoj ACP. Negativna pak korelacija između P100 amplituda VEP-a desne i lijeve strane sa SBSK u desnoj ACP u mraku i obje ACP pri izloženosti bijelom svjetlu također moguće upućuje na kompenzacijske vazoreaktivne mehanizme stražnjeg moždanog krvotoka u prevladavanju oštećenja središnjeg vidnog puta. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između latencije P100 i SBSK ni u jednoj od ACP u mraku, latencije P100 i SBSK u desnoj ACP pri izloženosti bijelom svjetlu, kao ni povezanost latencije P100 desno i latencije P100 lijevo u podskupini RBN bolesnih ispitanika sa SBSK ni u lijevoj ni u desnoj ACP, niti u jednom od uvjeta ispitivanja. Istraživanje Gareaua i suradnika u bolesnika s MS-om i retrobulbarnim neuritisom fMRI-om pokazalo je dramatično smanjeno područje aktivacije primarne vidne kore tijekom vidnog podraživanja, kao i značajno produljenje latencije P100 VEP-a nakon vidnog podraživanja, čime je ustanovljena korelacija neuralnog odgovora fMRI-om i latencije VEP-a. U obzir nije uzeta amplituda P100 VEP-a¹⁹⁵. Uzuner i suradnici pronašli su negativnu korelaciju latencija P100 i amplituda P100 na obje strane, latencija P100 i BSK u obje ACP, kao i pozitivnu korelaciju amplituda P100 i BSK u obje ACP, bez statističke značajnosti, što može upućivati na hiperreaktivnost neurona uslijed dogotrajne inhibicije uzrokovane demijelinizacijom i aksonskim oštećenjem¹⁸⁰. Međutim, u njihovom istraživanju RRMS bolesni ispitanici nisu bili podijeljeni u podskupine obzirom na preboljeli retrobulbarni neuritis. Stoga, rezultati ovog istraživanja moguće upućuju na kompenzacijski vaskularni mehanizam stražnjeg moždanog krvotoka u RRMS bolesnika sa oštećenom funkcijom okcipitalne kore uslijed preboljelog retrobulbarnog neuritis.

U skupini zdravih ispitanika utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između P100 latencija i SVR pri izloženosti bijelom svjetlu u desnoj i lijevoj ACP ($R=-0,43$; $p=0,02$) te između latencija P100 desno i SVR pri izloženosti bijelom svjetlu u desnoj i lijevoj ACP. To može upućivati na kompenzacijski neurovaskularni odgovor stražnjeg moždanog krvotoka na vidne podražaje u zdravih.

U podskupini nonRBN nije utvrđena statistički značajna povezanost niti jednog od VEP mjerenih parametara i SVR u ACP ni na jednoj od strana, niti u jednom od uvjeta ispitivanja. Registrirana je negativna korelacija amplitude P100 desno i SVR u desnoj ACP niske biološke povezanosti i u lijevoj ACP u mraku, što ukazuje na SVR kao na dodatni hemodinamski parametar vazomotorne reaktivnosti, neovisan i o vidnim evociranim potencijalima.

U podskupini RBN bolesnih ispitanika nije utvrđena statistički značajna povezanost niti jednog od VEP mjerenih parametara i SVR u ACP ni na jednoj od strana, niti u jednom od uvjeta ispitivanja. To ukazuje na SVR kao na dodatni hemodinamski parametar vazomotorne reaktivnosti, neovisan i o vidnim evociranim potencijalima.

Do nedavno su se mjerenja promjena moždane perfuzije smatrala uistinu tehničkim izazovom, a istraživanja moždane perfuzije u bolesnika s MS-om pružala proturječne rezultate, premda je istraživanjima utvrđen poremećaj moždanog protoka krvi. Razvoj funkcijskih metoda slikovnog prikaza omogućio je prikaz moždane hemodinamike i u bolesnika s MS-om, a rezultati istraživanja upućuju na povezanost upale i promjena moždane perfuzije kao nerazdvojnih procesa u patogenezi MS-a i procesu nastanka demijelinizacijskih plakova ²⁵. Patološka i istraživanja mozga slikovnim prikazima upućuju na povezanost snižene perfuzije bijele tvari i kognitivnih smetnji, neuropsiholoških poremećaja i poremećene tkivne perfuzije duboke sive i normalne bijele tvari mozga, sniženu tkivnu perfuziju u području duboke sive tvari, kao i povezanost moždanog protoka sa izraženošću umora u bolesnika s MS-om ²⁷⁻²⁹. Ultrazvučno ispitivanje fTCD-om pruža informacije o BSK u pojedinim moždanim arterijama na vidne, motoričke i kognitivne podražaje, kao pokazatelj moždanog krvotoka ^{27,28}. Ima slabu prostornu, ali izvrsnu vremensku rezoluciju koja nudi uvid u dinamiku vazomotornog odgovora i potpuno je neinvazivno. Ispitivanja se mogu provoditi uz sam krevet bolesnika te su stoga opetovana mjerenja vrlo lako izvediva. Te prednosti fTCD-a omogućuju izvođenje ispitivanja moždane hemodinamike na velikom broju bolesnika ²⁶. fTCD je u ovakvim ispitivanjima komplementarna metoda drugim funkcijskim metodama za ispitivanje moždanog protoka, PET, SPECT i fMRI ⁴⁸⁻⁵¹. Uspoređujući dosadašnje studije može se reći kako odgovori moždanog protoka na kortikalnu aktivaciju koreliraju s testiranjem vazoreaktivnosti vazoaktivnim tvarima i testovima autoregulacije, pa prema tome mogu služiti i kao pokazatelj iscrpljenja vazomotorne rezerve. To se naročito odnosi na odgovore u ACP nakon vidnih podražaja jer ih je lako standardizirati za razliku od odgovora u ACM, koji mogu nastati kao rezultat raznih podražaja, pa teže podliježu standardizaciji i više su ovisni o suradnji bolesnika ²⁷. U bolesnika s MS-om su do sada, prema nama dostupnim spoznajama, objavljena samo dva istraživanja stražnjeg moždanog krvotoka fTCD-om, a rezultati navedenih istraživanja su pokazali višu reaktivnost ACP na vidni podražaj od zdravih ispitanika. U dosadašnjim ispitivanjima kao vidni podražaj korišteni

su cilindri sa složenim, pokretnim, vidnim objektima, što je za bolesnike s MS-om iscrpljujuće, a u obzir nije uzeta dinamička komponenta vazomotornog odgovora^{179,180}. Mjerenje vazomotornog odgovora u ACP na neuronsku aktivnost izazvanu podraživanjem bijelim svjetlom fTCD-om do sada je rađeno u bolesnika sa značajnom stenozom ili okluzijom ACI i u bolesnika sa okluzijom vertebralne arterije, standardizirana je metoda i potpuno neinvazivna, jednostavna i pouzdana^{172,174,184}. Stoga je postojala potreba za izvođenjem kontroliranog istraživanja testiranja moždane vazomotorne reaktivnosti u ACP u bolesnika s MS-om standardnom metodom fTCD-om.

Sve je više znanstvenih dokaza kako kliničke manifestacije multiple skleroze ne ovise samo o proširenosti strukturalnog oštećenja tkiva mozga, nego predstavljaju vrlo složeni odnos tkivnog oštećenja, obnove i kortikalne reorganizacije. Shodno tome, u bolesnika s MS-om simptomi oporavka se mogu javljati u isto vrijeme s progresivnom akumulacijom oštećenja tkiva. Funkcijske slikovne metode prikaza mozga pružaju informacije o proširenosti i prirodi plastičnosti mozga nakon strukturalnog oštećenja. U bolesnika s MS-om, prema današnjim spoznajama, podraživanjem vidnog, kognitivnog ili motoričkog sustava dolazi do dodatnog uključivanja područja mozga koja i u zdravih sudjeluju u obavljanju određenih zadataka, kao i do promijenjenog uključivanja područja koja se u zdravih uobičajeno ne aktiviraju. Ovakve funkcijske promjene povezane su s proširenošću i težinom oštećenja mozga i sa uključivanjem specifičnih struktura SŽS-a, uključivo i leđnu moždinu i optičke živce. Funkcijske su promjene mozga dinamične i ne događaju se samo tijekom akutnog pogoršanja MS-a nego i u klinički stabilnih bolesnika. Pojačano uključivanje svih dijelova moždane mreže moguće predstavlja prvi korak kortikalne reorganizacije u svrhu održanja funkcijskih sposobnosti bolesnika s MS-om na zadovoljavajućoj razini. Progresivno slabljenje pak istih mehanizama može rezultirati aktivacijom prethodno «tihih» kompenzacijskih područja drugog reda i mogućom kliničkom manifestacijom bolesti^{196,197}.

Rezultati istraživanja fTCD-om vidnim podražajima pružaju uvid u funkcijske promjene vidne kore, pružajući neizravnu, dinamičku sliku o neuronalnoj degeneraciji i kortikalnim sinaptičkim morfološkim promjenama, kao i prilagodbenim ili kompenzacijskim neurovaskularnim mehanizmima aktiviranim uslijed oštećenja ili gubitka živčanog tkiva, u ovom istraživanju napose u bolesnika s RRMS-om koji su preboljeli ili nisu preboljeli retrobulbarni neuritis.

Znanstveni doprinos ovog istraživanja je u utvrđivanju jednostavnom, pouzdanom i potpuno neinvazivnom metodom fTCD-a kako bolesnici s RRMS-om imaju promijenjenu moždanu

vazomotornu reaktivnost u stražnjem moždanom krvotoku u odnosu na zdravu populaciju. Ovim je istraživanjem ispitana i neuronska aktivnost u okcipitalnoj kori, kao i mogući kompenzacijski kortikalni adaptivni odgovor, obzirom na moguću insuficijenciju inhibicijskog kortikalnog sustava uslijed demijelinizacije i mogućeg aksonskog oštećenja, u bolesnika s RRMS-om te je predstavljena i dinamička komponenta neurovaskularnog odgovora u živom vremenu kao neovisnog i značajnog hemodinamskog parametra.

7. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici s RRMS-om imaju nepromijenjen intrakranijski hemodinamski status stražnjeg moždanog krvotoka u bazalnim uvjetima.
2. SBSK se u obje ACP pri podraživanju bijelim svjetlom i u mraku ne razlikuju između oboljelih od RRMS-a i skupine zdravih ispitanika.
3. Nije utvrđena statistički značajna razlika u vazoreaktivnosti na vidne podražaje ni u desnoj niti u lijevoj ACP između dviju podskupina RRMS bolesnih i skupine zdravih ispitanika.
4. Utvrđena je statistički značajna razlika između skupine RRMS bolesnih i skupine zdravih ispitanika u usporedbi prosječnih SBSK u obje ACP u mraku i pri izloženosti bijelom svjetlu za tri susljedna mjerenja.
5. Ispitivane se skupine međusobno razlikuju u obrazcu vazoreaktivnog odgovora u obje ACP obzirom na SBSK;
 - a. u skupini zdravih ispitanika te u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika dolazi do habituacije vazoreaktivnih mehanizama;
 - b. u podskupini RBN bolesnih ispitanika dolazi do jače podražljivosti neurovaskularnih mehanizama stražnjeg moždanog krvotoka moguće uslijed vaskularne hiperreaktivnosti, kao rezultata prilagodbe okcipitalnih kortikalnih neurona, te do smanjene prilagodbe na vidne podražaje.
6. Amplitude SBSK u ACP su u podskupini RBN bolesnih ispitanika značajno niže, što može ukazivati na trajno oštećenje metabolizma vidne kore uslijed preboljelog retrobulbarnog neuritisa.
7. Vrijeme reagiranja u ACP u tri susljedna mjerenja je u bolesnika s RRMS-om značajno kraće u odnosu na zdrave, poglavito u podskupini bolesnika koji su preboljeli RBN.

8. Ispitivane se skupine međusobno razlikuju u obrazcu vazoreaktivnog odgovora u obje ACP i obzirom na SVR;
 - a. u skupini zdravih ispitanika dolazi do zamora vazoreaktivnih mehanizama;
 - b. u podskupinama bolesnih ispitanika, poglavito u podskupini RBN bolesnih ispitanika, neurovaskularni je odgovor brži.
9. Amplitude SVR u ACP su značajno niže u bolesnika s RRMS-om, napose podskupine RBN, što može ukazivati na oštećenje metabolizma vidne kore uslijed preboljelog retrobulbarnog neuritisa.
10. SVR je mogući dodatni hemodinamski i kompenzacijski parametar, kao i pokazatelj veće podražljivosti i bržeg cerebrovaskularnog odgovora stražnjeg moždanog krvotoka u bolesnika s RRMS-om.
11. SBSK u bazalnim uvjetima, kao ni u jednom od uvjeta ispitivanja, niti u skupini RRMS bolesnih niti zdravih ispitanika, ne mijenjaju se obzirom na dob.
12. U podskupini RBN bolesnih ispitanika dolazi do iscrpljenja vazoreaktivnih mehanizama u ACP s dobi i s većom onesposobljenošću.
13. U podskupini RBN bolesnih ispitanika je s duljim trajanjem bolesti vazoreaktivni odgovor u ACP nepromijenjen što upućuje na adaptivne promjene u okcipitalnim kortikalnim neuronima.
14. Dob nije povezana sa SVR u skupini zdravih, kao ni u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika.
15. SVR je mogući neovisni ograničavajući hemodinamski čimbenik vazoreaktivnosti u RRMS bolesnika koji su preboljeli retrobulbrani neuritis.
16. U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika dolazi do slabljenja vazomotornog odgovora u ACP pri pojačanim metaboličkim zahtjevima s većom onesposobljenošću i

s duljim trajanjem bolesti, a vazoreaktivnost se održava na račun amplituda vidnog evociranog odgovora.

17. U podskupini nonRBN bolesnih ispitanika amplituda SVR i amplituda SBSK u ACP predstavljaju neovisne parametre vidnog evociranog odgovora.
18. U bolesnika s RRMS P100 latencija i P100 amplituda nisu povezane s dobi.
19. U podskupini RBN bolesnih ispitanika je utvrđena statistički značajna negativna korelacija između SBSK u bazalnim uvjetima u desnoj ACP i P100 amplitude obostrano, što moguće upućuje na kompenzacijski vaskularni mehanizam desne ACP u RRMS bolesnika sa oštećenom funkcijom okcipitalne kore uslijed preboljelog retrobulbarnog neuritis u smislu od ranije poznate dominantnosti desne hemisfere u procesu vida.
20. U podskupini RBN bolesnih ispitanika utvrđena je povezanost produljene P100 latencije VEP-a i kompenzacijsko povećanje SBSK u lijevoj ACP, kao i negativna korelacija između P100 amplituda VEP-a desne i lijeve strane sa SBSK u desnoj ACP u mraku i obje ACP pri izloženosti bijelom svjetlu, što moguće upućuje na kompenzacijske vazoreaktivne mehanizme stražnjeg moždanog krvotoka u prevladavanju oštećenja središnjeg vidnog puta u RRMS bolesnika sa oštećenom funkcijom okcipitalne kore uslijed preboljelog retrobulbarnog neuritis.
21. SVR je dodatni hemodinamski parametar vazomotorne reaktivnosti, neovisan i o vidnim evociranim potencijalima.

8. SAŽETAK

Mjerenjem vidnog evociranog odgovora stražnje moždane arterije (ACP) funkcionalnim transkranijским doplerom (fTCD) u ovom istraživanju procijenjena je vazoreaktivnost stražnjeg moždanog krvotoka u 50 bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS), podijeljenih u dvije podskupine (nonRBN – bolesnici koji nisu preboljeli retrobulbarni neuritis; RBN – bolesnici koji su preboljeli retrobulbarni neuritis) i uspoređena s rezultatima u 30 zdravih ispitanika. Mjerene su srednje brzine strujanja krvi (SBSK) i srednje vrijeme reagiranja (SVR) u ACP, u mraku (zatvorene oči) i tijekom podraživanja bijelim svjetlom (otvorene oči, gledanje u električnu žarulju), tijekom tri susljedna mjerenja u trajanju od 1 minute svaki. Utvrđena je statistički značajna razlika između skupine RRMS bolesnih i zdravih ispitanika u usporedbi prosječnih SBSK u obje ACP u mraku i pri izloženosti bijelom svjetlu za tri susljedna mjerenja. Skupine su se međusobno razlikovale u obrazcu vazoreaktivnog odgovora u obje ACP obzirom na SBSK; u skupini zdravih te u podskupini nonRBN bolesnih ispitanika dolazi do habituacije vazoreaktivnih mehanizama; u podskupini RBN bolesnih ispitanika dolazi do jače podražljivosti neurovaskularnih mehanizama stražnjeg moždanog krvotoka. Vrijeme reagiranja u ACP u tri susljedna mjerenja je u bolesnika s RRMS-om značajno kraće u odnosu na zdrave, poglavito u podskupini RBN. Skupine su se međusobno razlikovale u obrazcu vazoreaktivnog odgovora u obje ACP i obzirom na SVR; u zdravih dolazi do zamora vazoreaktivnih mehanizama; u podskupinama bolesnih, poglavito u podskupini RBN, neurovaskularni je odgovor brži. Ovim je istraživanjem fTCD-om u bolesnika s RRMS-om ispitana neuronska aktivnost u okcipitalnoj kori i mogući kompenzacijski kortikalni adaptivni odgovor te je utvrđeno kako bolesnici s RRMS-om imaju promijenjenu moždanu vazomotornu reaktivnost u stražnjem moždanog krvotoku u odnosu na zdravu populaciju zbog moguće insuficijencije inhibicijskog kortikalnog sustava uslijed demijelinizacije i mogućeg aksonskog oštećenja te je predstavljena i dinamička komponenta neurovaskularnog odgovora u živom vremenu kao neovisnog i značajnog hemodinamskog parametra.

Ključne riječi: relapsno remitirajuća multipla skleroza, retrobulbarni neuritis, vazoreaktivnost, funkcionalni transkranijški dopler, stražnja moždana arterija, vidni podražaji

9. SUMMARY

Vasoreactivity of the posterior circulation in patients with relaps-remitting multiple sclerosis

Marina Roje Bedeković

2011.

We evaluated the vasoreactivity of the posterior circulation by assessing visual evoked response in posterior cerebral artery (PCA) by means of functional transcranial Doppler (fTCD) in 50 patients with relaps-remitting multiple sclerosis (RRMS), divided into two subgroups (nonRBN – subgroup of patients who did not have retrobulbar neuritis and RBN – subgroup of patients who had a retrobulbar neuritis) and compared it with 30 healthy subjects. Mean blood flow velocities (MBFV) and mean reaction time (time to peak velocities) (MRT) in each PCA were measured, in a dark (closed eyes) and during a white light stimulation (opened eyes, looking at the electric bulb), during three consecutive repetitive periods of 1 minute each. The results of our study testing the neuronal activity of the occipital cortex in RRMS patients by means of fTCD showed a possible compensatory cortical adaptive response and altered vasoreactivity of the posterior cerebral circulation in RRMS patients as compared to healthy, as a possible result of the insufficient cortical inhibition caused by demyelination and axonal damage. A dynamic component of the visual evoked response as an independent and significant real-time parameter of cerebral hemodynamic is presented.

Key-words: relaps-remitting multiple sclerosis, retrobulbar neuritis, vasoreactivity, functional transcranial Doppler, posterior cerebral artery, visual stimuli

10. LITERATURA

1. Gonen O, Moriarty DM, Li BS, Babb JS, He J, Listerud J i suradnici. Relapsing-remitting multiple sclerosis and whole-brain N-acetylaspartate measurement: evidence for different clinical cohorts initial observations. *Radiology*. 2002;225(1):261-268.
2. Sloka S, Silva C, Pryse-Phillips W, Patten S, Metz L, Yong VW. A quantitative analysis of suspected environmental causes of MS. *Can J Neurol Sci* 2011;38(1):98-105.
3. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, Chan A. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2(1):7-11.
4. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F; LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol* 2008;15(9):916-921.
5. Martin Mdel P, Monson NL. Potential role of humoral immunity in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Front Biosci* 2007;1(12):2735-2749.
6. Chen M, Chen G, Nie H, Zhang X, Niu X, Zang YC i suradnici. Regulatory effects of IFN-beta on production of osteopontin and IL-17 by CD4+ T Cells in MS. *Eur J Immunol* 2009 ;39(9):2525-2536.
7. Schneider-Hohendorf T, Stenner MP, Weidenfeller C, Zozulya AL, Simon OJ, Schwab N i suradnici. Regulatory T cells exhibit enhanced migratory characteristics, a feature impaired in patients with multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2010;40(12):3581-3590.
8. Windhagen A, Newcombe J, Dangond F, Strand C, Woodroffe MN, Cuzner ML, et al. Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and interleukin 12 cytokine in multiple sclerosis lesions. *J Exp Med* 1995;182(6):1985-1996.
9. Huan J, Culbertson N, Spencer L, Bartholomew R, Burrows GG, Chou YK, et al. Decreased FOXP3 levels in multiple sclerosis patients. *J Neurosci Res* 2005;81(1):45-52.
10. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008;223:87-113.

11. Minagar A, Jy W, Jimenez JJ, Sheremata WA, Mauro LM, Mao WW, et al. Elevated plasma endothelial microparticles in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56(10):1319-1324.
12. Laule C, Vavasour IM, Leung E, Li DK, Kozlowski P, Traboulsee AL i suradnici. Pathological basis of diffusely abnormal white matter: insights from magnetic resonance imaging and histology. *Mult Scler* 2011;17(2):144-150.
13. Tomassini V, De Giglio L, Reindl M, Russo P, Pestalozza I, Pantano P i suradnici. Anti-myelin antibodies predict the clinical outcome after a first episode suggestive of MS. *Mult Scler* 2007;13(9):1086-1094.
14. Cross AH, Wu GF. Multiple sclerosis: oligoclonal bands still yield clues about multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010;6(11):588-589.
15. Freedman MS. Improving long-term follow-up studies of immunomodulatory therapies. *Neurology* 201;76(1):S35-38.
16. Coman I, Aigrot MS, Seilhean D, Reynolds R, Girault JA, Zalc B i suradnici. Nodal, paranodal and juxtapanodal axonal proteins during demyelination and remyelination in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129(Pt 12):3186-3195.
17. Flensner G, Ek AC, Soderhamn O, Landtblom AM. Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology - an explorative survey. *BMC Neurol*;11(1):27.
18. Stadelmann C, Wegner C, Brück W. Inflammation, demyelination, and degeneration - recent insights from MS pathology. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(2):275-282.
19. Adams CW, Poston RN, Buk SJ. Pathology, histochemistry and immunocytochemistry of lesions in acute multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1989;92:291-306.
20. Kornek B, Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis – new concepts. *Brain Res Bull* 2003;61:321-326.
21. Holley JE, Newcombe J, Whatmore JL, Gutowski NJ. Increased blood vessel density and endothelial cell proliferation in multiple sclerosis cerebral white matter. *Neurosci Lett* 2010;470(1):65-70.
22. Adams CW, Poston RN, Buk SJ, Sidhu YS, Vipond H. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1985;69:269-283.
23. Wakefield AJ, More LJ, Difford J, McLaughlin JE. Immunohistochemical study of vascular injury in acute multiple sclerosis. *J Clin Pathol* 1994;47:129-133.

24. Lassmann H. Hypoxia-like tissue injury as a component of multiple sclerosis lesions. *J Neurol Sci* 2003;206:187-191.
25. Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, Aktas O, McFarland H, Villringer A, Zipp F. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain* 2004;127(1):111-119.
26. Law M, Saindane AM, Ge Y, Babb JS, Johnson G, Mannon LJ, Herbert J, Grossman RI. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology* 2004;231(3):645-652.
27. De Keyser J, Steen C, Mostert JP, Koch MW. Hypoperfusion of the cerebral white matter in multiple sclerosis: possible mechanism and pathophysiological significance. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28(10):1645:1651.
28. Inglese M, Adhya S, Johnson G, Babb JS, Miles L, Jaggi H, Herbert J, Grossman RI. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28(1):164-171.
29. Inglese M, Park SJ, Johnson G, Babb JS, Miles L, Jaggi H, Herbert J, Grossman RI. Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3T. *Arch Neurol* 2007;64(2):196-202.
30. Adhya S, Johnson G, Herbert J, Jaggi H, Babb JS, Grossman RI, Inglese M. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3,0 T. *Neuroimage* 2006;33(4):1029-1035.
31. Varga AW, Johnson G, Babb JS, Herbert J, Grossman RI, Inglese M. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;282(1-2):28-33.
32. Briant L, Avoustin P, Clayton J, McDermott M, Clanet M, Cambon-Thomsen A. French Group on Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis susceptibility: population and twin study of polymorphisms in the T-cell receptor beta and gamma genes region. *Autoimmunity* 1993;15(1):67-73.
33. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, Baranzini SE, Thomson G, Briggs F i suradnici. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 2006; 15(18):2813-2824.
34. Yeo TW, De Jager PL, Gregory SG, Barcellos LF, Walton A, Goris A. A second major histocompatibility complex susceptibility locus for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61(3):228-236.

35. Handunnetthi L, Handel AE, Ramagopalan SV. Contribution of genetic, epigenetic and transcriptomic differences to twin discordance in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010 Sep;10(9):1379-1381.
36. Madigand M, Oger JJ, Fauchet R, Sabouraud O, Genetet B. HLA profiles in multiple sclerosis suggest two forms of disease and the existence of protective haplotypes. *J Neurol Sci* 1982 ;53(3):519-529.
37. Field J, Browning SR, Johnson LJ, Danoy P, Varney MD, Tait BD i suradnici. A polymorphism in the HLA-DPB1 gene is associated with susceptibility to multiple sclerosis. *PLoS One* 2010;5(10):e13454.
38. Hoppenbrouwers IA, Hintzen RQ. Genetics of multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(2):194-201.
39. Peters AL, Stunz LL, Bishop GA. CD40 and autoimmunity: the dark side of a great activator. *Semin Immunol*. 2009;21(5):293-300.
40. Harkiolaki M, Holmes SL, Svendsen P, Gregersen JW, Jensen LT, McMahon R i suradnici. T cell-mediated autoimmune disease due to low-affinity crossreactivity to common microbial peptides. *Immunity* 2009;30(3):348-357.
41. Power C, Antony JM, Ellestad KK, Deslauriers A, Bhat R, Noorbakhsh F. The human microbiome in multiple sclerosis: pathogenic or protective constituents? *Can J Neurol Sci*. 2010;37(2):S24-33.
42. Kakalacheva K, Comabella M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: causation or association? *Future Microbiol* 2010;5:1617-1629.
43. Aloisi F, Serafini B, Magliozzi R, Howell OW, Reynolds R. Detection of Epstein-Barr virus and B-cell follicles in the multiple sclerosis brain: what you find depends on how and where you look. *Brain* 2010;133(Pt 12):e157.
44. <http://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview>
45. Poonawalla AH, Datta S, Juneja V, Nelson F, Wolinsky JS, Cutter G, Narayana PA. Composite MRI scores improve correlation with EDSS in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(9):1117-1125.
46. Rovaris M, Barkhof F, Calabrese M, De Stefano N, Fazekas F, Miller DH, Montalban X, Polman C, Rocca MA, Thompson AJ, Yousry TA, Filippi M. MRI features of benign multiple sclerosis: toward a new definition of this disease phenotype. *Neurology* 2009;72(19):1693-1701.
47. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M; North American Research Committee on Multiple Sclerosis. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North

- American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:100.
48. Plant GT. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(1):16-21.
 49. Zaffaroni M, Baldini SM, Ghezzi A. Cranial nerve, brainstem and cerebellar syndromes in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001;(2):S74-78.
 50. Sloan RL. Greater trochanteric pain syndrome, another cause of hip or thigh pain in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2009; 9(3):163-165.
 51. Alpini D, Caputo D, Pugnetti L, Giuliano DA, Cesarani A. Vertigo and multiple sclerosis: aspects of differential diagnosis. *Neurol Sci* 2001;(2):S84-87.
 52. Hoegerl C, Zboray S. Pathological laughter in a patient with multiple sclerosis. *J Am Osteopath Assoc* 2008;108(8):409-411.
 53. Donzé C, Hautecoeur P. Urinary, sexual, and bowel disorders in early-stage multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2009;165(4):S1481-55.
 54. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-1452.
 55. Beck RW. Optic neuritis: Clinical considerations and the relationship to multiple sclerosis. *Neuro-ophthalmology* 1998;20.1-20.3.
 56. Sorensen TL, Frederiksen JL, Bronnum-Hansen H, Petersen HC. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology* 1999;53(3):473-478.
 57. Lee SB, Lee EK, Kim JY. Bilateral optic neuritis in leprosy. *Can J Ophthalmol* 2009;44(2):219-220.
 58. Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, Wheeler-Kingshott CA, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. J Neurol. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol*. 2009;256(3):305-319.
 59. Atkins EJ, Biousse V, Newman NJ. The natural history of optic neuritis. *Rev Neurol Dis*. 2006;3(2):45-56.
 60. Flanagan P, Zele AJ. Chromatic and luminance losses with multiple sclerosis and optic neuritis measured using dynamic random luminance contrast noise. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004;24(3):225-233.
 61. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT i suradnici.; Optic Neuritis Study Group. High- and low-risk profiles for the development of multiple

- sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(7):944-949.
62. Warner JE, Lessell S, Rizzo JF 3rd, Newman NJ. Does optic disc appearance distinguish ischemic optic neuropathy from optic neuritis? *Arch Ophthalmol* 1997;115(11):1408-1410.
 63. Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J, Link H. Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology* 1998;50(3):708-714.
 64. Cornblath WT, Quint DJ. MRI of optic nerve enlargement in optic neuritis. *Neurology* 1997;48(4):821-825.
 65. Frederiksen JL, Larsson HB, Olesen J. Correlation of magnetic resonance imaging and CSF findings in patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1992;86(3):317-322.
 66. Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ, et al. A serial MRI study following optic nerve mean area in acute optic neuritis. *Brain* 2004;127:2498-2505.
 67. CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002;59(7):998-1005.
 68. Nielsen K, Rostrup E, Frederiksen JL, et al. Magnetic resonance imaging at 3.0 tesla detects more lesions in acute optic neuritis than at 1.5 tesla. *Invest Radiol* 2006;41(2):76-82.
 69. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiel KA, Altmann DR, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(2):156-165.
 70. Niklas A, Sebraoui H, Hess E, Wagner A, Then Bergh F. Outcome measures for trials of remyelinating agents in multiple sclerosis: retrospective longitudinal analysis of visual evoked potential latency. *Mult Scler.* 2009;15(1):68-74.
 71. Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, Wheeler-Kingshott CA, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol* 2009;256(3):305-319.
 72. Karaali K, Senol U, Aydin H, Cevikol C, Apaydin A, Luleci E. Optic neuritis: evaluation with orbital Doppler sonography. *Radiology* 2003; 226(2):355-358.
 73. Akarsu C, Tan FU, Kendi T. Color Doppler imaging in optic neuritis with multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242(12):990-994.

74. Modrzejewska M, Karczewicz D, Wilk G. Assessment of blood flow velocity in eyeball arteries in multiple sclerosis patients with past retrobulbar optic neuritis in color Doppler ultrasonography. *Klin Oczna* 2007;109(4-6):183-186.
75. Hradilek P, Stourac P, Bar M, Zapletalova O, Skoloudik D. Colour Doppler imaging evaluation of blood flow parameters in the ophthalmic artery in acute and chronic phases of optic neuritis in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* 2009;87(1):65-70.
76. Multipla skleroza i ostale demijelinizacijske bolesti. U: *Neurologija*. Ur: Vida Demarin i Zlatko Trkanjec. Medicinska naklada, Zagreb, 2008:255-269.
77. Lunde Larsen LS, Larsson HB, Frederiksen JL. The value of conventional high-field MRI in MS in the light of the McDonald criteria: a literature review. *Acta Neurol Scand* 2010;122(3):149-158.
78. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M i suradnici. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;74(5):427-434.
79. <http://emedicine.medscape.com/article/1137451-overview>
80. Ikeda H, Nishijo H, Miyamoto K, et al. Generators of visual evoked potentials investigated by dipole tracing in the human occipital cortex. *Neuroscience* 1998;84(3):723-739.
81. Brigell M, Kaufman DI, Bobak P, et al. The pattern visual evoked potential. A multicenter study using standardized techniques. *Doc Ophthalmol* 1994;86(1):65-79.
82. Trauzettel-Klosinski S, Diener HC, Dietz K, et al. The effect of oral prednisolone on visual evoked potential latencies in acute optic neuritis monitored in a prospective, randomized, controlled study. *Doc Ophthalmol* 1995-96;91(2):165-179.
83. Elvin A, Andersson T, Soderstrom M. Optic neuritis. Doppler ultrasonography compared with MR and correlated with visual evoked potential assessments. *Acta Radiol* 1998;39(3):243-248.
84. Laron M, Cheng H, Zhang B, Schiffman JS, Tang TA, Frishman LJ. Assessing visual pathway function in multiple sclerosis patients with multifocal visual evoked potentials. *Mult Scler* 2009;15(12):1431-1441.
85. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD i sur. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.

86. Ko KF. The role of evoked potential and MR imaging in assessing multiple sclerosis: a comparative study. *Singapore Med J.* 2010 Sep;51(9):716-720.
87. Pflieger CC, Flachs EM, Koch-Henriksen N. Social consequences of multiple sclerosis: clinical and demographic predictors - a historical prospective cohort study. *Eur J Neurol* 2010;17(11):1346-1351.
88. Hirst C, Swingler R, Compston DA, Ben-Shlomo Y, Robertson NP. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a prospective population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(9):1016-1021.
89. Freedman MS. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurology* 201;76(1):S26-34.
90. Sivertseva SA, Zhuravlev MN, Shmurygina EA, Dekhtiarenko EV, Boiko AN. Use of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2009;109(2):100-106.
91. Foley P, Reilly P, Coulson A, O'Riordan JI. Routine interferon-neutralising antibody testing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J R Coll Physicians Edinb* 2010;40(2):105-110.
92. Farrell RA, Giovannoni G. Current and future role of interferon beta in the therapy of multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res* 2010;30(10):715-726.
93. Racke MK, Lovett-Racke AE. Glatiramer acetate treatment of multiple sclerosis: an immunological perspective. *J Immunol* 2011;186(4):1887-1890.
94. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Therapeutic approach to multiple sclerosis by novel oral drug. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011;5(1):66-80.
95. http://findarticles.com/p/articles/mi_7542/is_200901/ai_n32334590/
96. <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/96640/carotid-artery>
97. <http://emedicine.medscape.com/article/1877617-overview>
98. Hoksbergen AW, Legemate DA, Ubbink DT, Jacobs MJ. Collateral variations in circle of willis in atherosclerotic population assessed by means of transcranial color-coded duplex ultrasonography. *Stroke* 2000; 31(7): 1656-1660.
99. <http://www.csulb.edu/~cwallis/482/visualsystem/eye.html>
100. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Primary+visual+cortex>
101. Kaschube M, Schnabel M, Löwel S, Coppola DM, White LE, Wolf F. Universality in the evolution of orientation columns in the visual cortex. *Science* 2010;330(6007):1113-1116.

102. DeAngelis GC, Ghose GM, Ohzawa I, Freeman RD. Functional micro-organization of primary visual cortex: receptive field analysis of nearby neurons. *J Neurosci* 1999;19(10):4046-4064.
103. Schrader S, Gewaltig MO, Körner U, Körner E. Cortex: a columnar model of bottom-up and top-down processing in the neocortex. *Neural Netw.* 2009;22(8):1055-1070.
104. Aaslid R. Cerebral hemodynamics. U: Newell DW, Aaslid R. *Transcranial Doppler.* New York:Raven Press Ltd, 1992:49-57.
105. Babikian VL, Schwarze JJ, Cerebral blood flow and cerebrovascular physiology. U: Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR. *Neurosonology.* Mosby-Year Book, Inc.;1996:140-155.
106. Liepsch D. Principles and models of hemodynamics. U: Hennerici MG, Meairs SP. *Cerebrovascular ultrasound.* Cambridge University Press; 2001:25-62.
107. Sorteberg W. Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow. U: Newell DW, Aaslid R. *Transcranial Doppler.* New York: Raven Press Ltd, 1992: 57-66.
108. Widder B. Cerebral vasoreactivity. U: Hennerici MG, Meairs SP. *Cerebrovascular ultrasound.* Cambridge University Press;2001;23:324.
109. Demarin V, Bosnar Puretić M. Funkcionalno ispitivanje moždanog krvotoka transkranijalnim doplerom. U: *Neurosonologija,* Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A. (Ur.). Školska knjiga, Zagreb 2009:149-161.
110. Gilroy J, Cerebral blood flow. U: Rumbaugh CL, Wang AM, Tsai FY. *Cerebrovascular disease: imaging and interventional treatment options.* New York: IGAKU-SHOIN Medical Publishers Inc, 1995:23.
111. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Normes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989:45-52.
112. Hilz MJ, Stemper B, Heckmann JG, Neundorfer B. Mechanism of cerebral autoregulation, assessment and interpretation by means of transcranial doppler sonography. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000:398-412.
113. Ackerman RH, Zilkha E, Bull JWD, du Boulay GH, Marshall J, Russell RWR, Symon L. The relationship of the CO₂ reactivity of cerebral vessels to blood pressure and mean resting blood flow. *Neurology* 1973;23:21-6.
114. Aaslid R. Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Front Neurol Neurosci* 2006; 21:216-28.

115. Widder B, Cerebral vasoreactivity. U: Hennerici MG, Meairs SP. Cerebrovascular ultrasound. Cambridge University Press, 2001:324-334.
116. Demarin V, Transkranijski dopler. U: DemarinV, Štikovac M, Thaller N (Ur.) Doppler-sonografija krvnih žila. Zagreb: Školska knjiga, 1990:87-123.
117. Fulton JF. Observations upon the vascularity of the human occipital lobe during visual activity. Brain 1928;51:310-320.
118. Ringelstein ER, Otis SM, Physiological testing of vasomotor reserve. U: Newell DW, Aaslid R. Transcranial Doppler. New York: Raven Press Ltd, 1992:83-99.
119. Klingelhoef J, Matzander G, Sander D et al. (1994). Bilateral changes of middle cerebral artery blood flow velocities in various hemisphere-specific brain activities. J Neurol 241: 264-5.
120. Daffertshofer M (2001). Functional Doppler testing. U: Hennerici MG, Meairs SP. Cerebrovascular ultrasound: theory, practice and future developments. Cambridge University press. 341-359.
121. Woodcock JP. Introduction to Doppler ultrasound. U: Hennerici MG, Meairs SP. Cerebrovascular ultrasound. Cambridge University Press, 2001:3-15.
122. Demarin V. Ekstrakranijski dopler karotidnog i vertebralnog sliva. U: DemarinV, Štikovac M, Thaller N. Doppler-sonografija krvnih žila. Zagreb: Školska knjiga, 1990:37-87.
123. Riley WA. Physics and principles of ultrasound and instrumentation. U: Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR. Neurosonology. Mosby-Year Book, Inc., 1996:3-7.
124. Eicke BM, Tegeler CH. Doppler Ultrasonography: Physics and principles: U: Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR. Neurosonology. Mosby-Year Book, Inc., 1996:8-13.
125. Demarin V. Transkranijski dopler. U: DemarinV, Štikovac M, Thaller N. Doppler-sonografija krvnih žila. Zagreb: Školska knjiga, 1990:87-123.
126. Aaslid R. Transcranial Doppler sonography. Wien, Springer-Verlag, 1986.
127. Bragoni M, Feldmann E. Transcranial doppler indices of intracranial hemodynamics. U: Hennerici MG, Meairs SP. Cerebrovascular ultrasound. Cambridge University Press, 2001:129-140.
128. Alexandrov AV, Demarin V. Insonation techniques and diagnostic criteria for Transcranial Doppler Sonography. Acta clin Croat 1999;38:97-108.

129. Otis SM, Ringelstein EB. The transcranial Doppler examination: principles and applications of transcranial doppler sonography. U: Hennerici MG, Meairs SP. Cerebrovascular ultrasound. Cambridge University Press, 2001:113-129.
130. Fujioka KA, Douville CM. Anatomy and freehand examination techniques. U: Newell DW, Aaslid R. Transcranial Doppler. New York: Raven Press Ltd, 1992: 9-31.
131. Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR et al. Transcranial Doppler ultrasonography: Year 2000 update. J Neuroimaging 2000;10:101-115.
132. Wan Park C, Sturzenegger M, Douville CM, Aaslid R, Newell DW. Autoregulatory response and CO₂ reactivity of the basilar artery. Stroke 2003;34:34-39.
133. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW (1995). Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. Stroke 26:1014-1019.
134. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, McEroy H, Rutkowska H, Pickard JD. Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. Stroke 1996;27:2197-2203.
135. Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlitz P (1995). Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. Stroke 26:1801-1804.
136. Gomez CR, Janosik DL, Lewis LM (1993). Transcranial Doppler in the evaluation of global central ischemia: syncope and cardiac arrest. U: Babikian VL, Wechsler LR, editors. Transcranial Doppler Sonography. St. Louis.
137. Ringelstein EB, Otis SM (1992). Physiological testing of vasomotor reserve. U: Newell DW, Aaslid R, editors: Transcranial Doppler, New York.
138. Hilz MJ, Axelrod FB, Haertl U, Brown CM, Stemper B. Transcranial Doppler sonography during head up tilt suggests preserved central sympathetic activation in familial dysautonomia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:657-660.
139. Albina G, Fernandez Cisneros L, Laino R, Nobo UL, Ortega D, Schwarz E i sur. Transcranial Doppler monitoring during head upright tilt table testing in patients with suspected neurocardiogenic syncope. Europace 2004;6:63-69.
140. Heckmann JG, Hilz MJ, Hagler H, Muck-Weymann M, Neundorfer B. Transcranial Doppler sonography during acute 80 degrees head-down tilt (HDT) for the assessment of cerebral autoregulations in humans. Neurol Res 1999;21:457-462.

141. Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, Hartung HP, Reiners K. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol* 1999;246:578-86.
142. Ge Y, Law M, Johnson G, Herbert J, Babb JS, Mannon LJ, Grossman RI. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *Am J Neuroradiol* 2005;26:1539-1547.
143. Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, Aktas O, McFarland H, Villringer A, Zipp F. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain* 2004;127:111-119.
144. Gonul A, Asil T, Balci K, Celik Y, Turgut N, Uzunca I. Changing cerebral blood flow velocity detected by transcranial Doppler ultrasound during head up tilt in patients with multiple sclerosis. *Euro J Neurol* 2008;15:725-729.
145. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;215:79-85.
146. Linden D, Diehl RR, Berlit P. Subclinical autonomic disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol* 1995;242:374-378.
147. Brezinova M, Goldenberg Z, Kucera P. Autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis patients. *Bratisl Lek Listy* 2004;105:404-407.
148. Lachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka KV. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression disability. *Mult Scler* 2001;7:327-334.
149. Saari A, Tolonen U, Paakko E, Suominen K, Pyhtinen J, Sotaniemi K i sur. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI load in MS. *Clin Neurophysiol* 2004;115:578-586.
150. Vita G, Fazio MC, Milone S, Blandino A, Salvi L, Mesina C. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurol Sci* 1993;120:82-86.
151. Frontoni M, Fiorini M, Strano S, Cerutti S, Giubilei F, Urani C. Power spectrum analysis contribution to the detection of cardiovascular dysautonomia in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996;93:241-245.
152. Demarin V, Rundek T. Acetazolamide test combined with transcranial Doppler (TCD): a simple non invasive test for the assessment of cerebral vasoreactivity in humans. *Periodicum biologorum* 1992;94:193-200.

153. Gur AY, Bornstein NM. TCD and Diamox test for testing vasomotor reactivity: clinical significance. *Neurol Neurochir Pol* 2001;35(3):51-56.
154. Csete K, Vezekenyi Z, Doczi T, Papp JG, Bodosi M, Barzo P. Comparison of regional vasomotor responses to acetazolamide and CO₂ in rabbit cerebrum and cerebellum, measured by hydrogen clearance method. *Acta Physiol Scand* 2004;182:287-294.
155. Michieli G, Bosone D, Zappoli F i suradnici. Vasomotor response to CO₂ and L-arginine in patients with severe internal carotid artery stenosis; pre- and post-surgical evaluation with transcranial Doppler. *J Neurol Sci* 1999;163:153-158.
156. Sorteberg W, Lindegaard KF, Rootwelt K et al. Effect of acetazolamide on cerebral artery blood velocity and regional cerebral blood flow in normal subjects. *Acta Neurochir Wien* 1989; 97:139–145.
157. Ringelstein EB. CO₂ – reactivity: Dependence from collateral circulation and significance in symptomatic and asymptomatic patients. U: *Cerebrovascular ischemia. Investigation and management.* Ur: Caplan LR, Shifrin EG, Nicolaides AN, Moore WS. Med-Orion Publishing Company: Nicosia, 1996;149-154.
158. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001; 124: 457-467.
159. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000; 283: 2122-2127.
160. Gooskens I, Schmidt EA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Kirkpatrick PJ, Pickard JD. Pressure-autoregulation, CO₂ reactivity and asymmetry of haemodynamic parameters in patients with carotid artery stenotic disease. A clinical appraisal. *Acta Neurochir* 2003;145:527-532.
161. de Nie AJ, Blankesteyn JD, Visser GH, van der Grond J, Eikelboom BC. Cerebral blood flow in relation to contralateral carotid disease, an MRA and TCD study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:220-226.
162. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 1987;18:771-775.
163. Markus HS, Harrison MJG. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23:668-673.

164. Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Rossini PM, Caltagirone C, Silvestrini M. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke* 2001;32:1552-1558.
165. Silvestrini M, Vernieri F, Troisi E, Passarelli F, Matteis M, Pasqualetti P, Rossini PM, Caltagirone C. Cerebrovascular reactivity in carotid artery occlusion: possible implications for surgical management of selected groups of patients. *Acta Neurol Scand* 1999;99:187-191.
166. Markus H, Cullinane M. Severly impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 2001;124:457-467.
167. Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V, Rundek T, Šerić V. Cerebral haemodynamic changes during a migraine attack. *Period biol* 1995;97:127-131.
168. Uzuner N, Ozkan S, Cinar N. Cerebrovascular reactivity in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13:737-41.
169. Klingelhöfer J, Sander D. Transcranial Doppler ultrasonography monitoring during cognitive testing. U: Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR. *Neurosonology*. Mosby-Year Book, Inc., 1996:200-213.
170. Panczel G, Daffertshoffer M, Ries S, Spiegel D, Hennerici M (1999). Age and stimulus dependency of visually evoked cerebral blood flow responses. *Stroke* 30:619-623.
171. Rosengarten B, Aldinger C, Kasufmann A, Kaps M (2001). Comparison of visually evoked peak systolic and end diastolic blood velocity using a control system approach. *Ultrasound Med Biol* 27: 1499-1503.
172. Roje Bedeković M, Lovrenčić – Huzjan A, Bosnar Puretić M, Demarin V. Prolonged mean reaction time in posterior cerebral artery during visual stimulation in patients with severe carotid disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011; doi: 10.1111/j.1475-097X.2011.01013.x
173. Urban PP, Allardt A, Tettenborn B, Hopf H, Pfenningsdorf S, Lieb W. Photoreactive flow changes in the posterior cerebral artery in control subjects and patients with occipital lobe infarctions. *Stroke*. 1995;26:1817-1819.
174. Becker VU, Hansen HC, Brewitt U, Thie A. Visually evoked cerebral blood flow velocity changes in different states of brain dysfunction. *Stroke* 1996;27:446-449.
175. Gur AY, Bornstein NM. Cerebral vasomotor reactivity of the posterior circulation in patients with carotid occlusive disease. *Europ J Neurol* 2003; 10:75-78.

176. Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V, Bosnar M, Vuković V, Podobnik-Sarkanji S. Color Doppler flow imaging (CDFI) of the vertebral arteries--the normal appearance, normal values and the proposal for the standards. *Coll Antropol* 1999;23(1):175-181.
177. Roje Bedeković M, Bosnar Puretić M, Lovrenčić Huzjan A, Demarin V. Visual evoked response in patients with severe carotid disease – functional transcranial doppler study of posterior circulation. *Coll Antropol* 2009;33(4):1353-1357.
178. Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V, Rundek T, Šerić V. Cerebral haemodynamic changes during a migraine attack. *Period Biol* 1995;97:127-131.
179. Ozkan S, Uzuner N, Kutlu C, Ozbabalik D, Ozdemir G. The effect of methylprednisolone treatment on cerebral reactivity in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2006;13(2):214-217.
180. Uzuner N, Ozkan S, Gucuyener D, Ozdemir G. Cerebral blood flow velocity changes to visual stimuli in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:217-21.
181. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Basić S, Bašić-Kes V, Bielen I, Breitenfeld T I suradnici. Recommendations for the management of the patients with carotid stenosis. *Acta Clin Croat* 2010; 49(1):101-118.
182. Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Nirkko A, Lagger F, Mattle HP I suradnici. Cerebrovascular response to repetitive visual stimulation in interictal migraine with aura. *Cephalalgia* 2004;24 (9):700-706.
183. Olah L, Raiter Y, Candale C, Molnar S, Rosengarten B, Bornstein NM I suradnici. Visually evoked cerebral vasomotor response in smoking young adults, investigated by functional transcranial Doppler. *Nicotine Tob Res* 2008;10(2):353-358.
184. Roje Bedeković M, Bosnar Puretić M, Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V. Cerebrovascular Evoked Response to Repetitive Visual Stimulation in Severe Carotid Disease – Functional Transcranial Doppler Study. *Acta Clin Croat* 2011;49(3):267-274.
185. Babikian VL, Schwarze JJ, Cantelmo NL, Pochay V, Winter M. Collateral flow changes through the anterior communicating artery during carotid endarterectomy. *J Neurol Sci* 1996;138(1-2): 53-59.
186. Hao Q, Wong LK, Lin WH, Leung TW, Kaps M, Rosengarten B. Ethnic influences on neurovascular coupling: a pilot study in whites and Asians. *Stroke* 2010;41(2): 383-384.

187. Bakshi R, Miletich RS, Kinkel PR, Emmet WR. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography shows both global and regional cerebral hypometabolism in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 1998;8:228-234.
188. Lycke J, Wikkelso C, Bergh AC, Jacobsen L, Anderson O. Regional cerebral blood flow in multiple sclerosis measured by single photon emission tomography with technetium-99 m hexamethylpropyleneamine oxime. *Eur Neurol* 1993;33:163-167.
189. Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R, Jenkinson M, Antel J, Matthews PN i sur. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 2000;123:2314-2320.
190. Lee M, Reddy H, Johansen Berg H, Pendlebury ST, Jenkinson M, Smith S. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;47:606-613.
191. Wilkins AJ, Nimmo-Smith I, Tait A, McManus C, Della sala S, Tilley A i sur. A neurological basis for visual discomfort. *Brain* 1984;107:989-1017.
192. Niehaus L, Lehmann R, Roricht S, Meyer BU. Age-related reduction in visually evoked cerebral blood flow responses. *Neurobiol Aging* 2001;22:35-38.
193. [http://www.clinph-journal.com/article/S1388-2457\(06\)00046-0/](http://www.clinph-journal.com/article/S1388-2457(06)00046-0/)
194. Okuda B, Tachibana H, Kawabata K, Takeda M, Toda K, Sugita M. Correlation of visual evoked potentials with dementia in Parkinson's disease. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1992 ;29(6):475-479.
195. Gareau PJ, Gat JS, Menon RS, Lee D, Rice G, Mitchell JR i suradnici. Reduced visual evoked responses in multiple sclerosis patients with optic neuritis: comparison of functional magnetic resonance imaging and visual evoked potentials. *Mult Scler* 1999;5(3):161-164.
196. Pantano P, Mainero C, Caramia F. Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *J Neuroimaging* 2006;16(2):104-114.
197. Rocca MS, Filippi M. Functional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007;17(1):36S-41S.
198. Trkanjec Z, Demarin V. Hemispheric asymmetries in blood flow during color stimulation. *J Neurol* 2007; 254: 861-865.
199. Kushner MJ, Rosenquist A, Alavi A, Rosen M, Dann R, Fazekas F, Bosley T, Greenberg J, Reivich M. Cerebral metabolism and pattern visual stimulation: a positron emission tomographic study of the human visual cortex. *Neurology* 1988; 38: 89-95.

11. ŽIVOTOPIS

Marina Roje Bedeković je rođena 1972. godine u Splitu.

Osnovnu školu i Klasičnu gimnaziju završila je u Splitu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 1997. godine. Znanstveni poslijediplomski studij iz biomedicine i zdravstva na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1997. godine. Od 1999. godine je zaposlena u Klinici za neurologiju KBC «Sestre milosrdnice», kao liječnica dobrovoljac, a potom od 2000. godine u svojstvu znanstvenog novaka na znanstveno-istraživačkim projektima «Ispitivanje moždane vazoreaktivnosti stres testovima» i «3D ultrazvuk i funkcionalni TCD u procjeni moždane cirkulacije», voditeljice Akademkinje Vide Demarin. 2003. godine je obranila znanstveni magistarski rad pod naslovom «Funkcionalna transkranijaska dopler sonografija stražnje moždane arterije tijekom vidnih podražaja u bolesnika sa značajnom stenozom ili okluzijom unutrašnje karotidne arterije», pod mentorstvom Akademkinje Vide Demarin.

2003. godine u Klinici za neurologiju KBC «Sestre milosrdnice» započela je specijalizaciju iz neurologije. Specijalistički ispit položila je 2009. godine te je od tada zaposlena kao specijalist neurolog u Zavodu za intenzivno neurološko liječenje Klinike za neurologiju KBC Sestre milosrdnice. Sudjeluje kao znanstvenik istraživač na znanstvenom programu Ministarstva znanosti Republike Hrvatske «Vaskularni i degenerativni mehanizmi neuroloških bolesti». Na stručnom usavršavanju boravila je u Ohio State University, Department of Neurology, Columbus, SAD, 2004. godine.

Udana je i majka dva sina.