

Procjena disfunkcije mokraćnog mjehura kod osoba oboljelih od multiple skleroze

Grlić, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:354568>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Sara Grlić

Procjena disfunkcije mokraćnog mjehura kod osoba oboljelih od multiple skleroze

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb pod mentorstvom dr. sc. Tereze Gabelić, dr. med., specijalist neurologije, viši asistent na Katedri za neurologiju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u sklopu istraživanja „Procjena učinka stimulacije tibijalnog živca na urinarnu disfunkciju kod osoba oboljelih od multiple skleroze“ i dobitnik je Dekanove nagrade za akademsku godinu 2022./'23.

POPIS KRATICA

MS	multipla skleroza
SŽS	središnji živčani sustav
PŽS	periferni živčani sustav
RRMS	relapsno remitirajuća multipla skleroza
PPMS	primarno progresivna multipla skleroza
SPMS	sekundarno progresivna multipla skleroza
CIS	klinički izolirani sindrom
MR	magnetna rezonanca
EBV	Epstein-Barr virus
EAE	eksperimentalni autoimunosni encefalomijelitis
HLA	humani leukocitni antigen od eng. <i>Human Leukocyte Antigen</i>
OCB	oligoklonalne vrpce
FDA	Agencija za hranu i lijekove od eng. <i>Food and Drug Administration</i>
EDSS	proširena skala statusa onesposobljenosti od eng. <i>Expanded Disability Status Scale</i>
FS	funkcionalni sustav
FSS	zbroj funkcionalnog sustava od eng. <i>Functional System Score</i>
EP	evocirani potencijali
SSEP	somatosenzorni evocirani potencijali
VEMP	vestibularni evocirani miogeni potencijali
VEP	vidni evocirani potencijali
AEP	auditori evocirani potencijali
PMC	pontini centar za mikciju od eng. <i>pontine micturition center</i>
PAG	periakveduktalna siva tvar
ICIQ	Međunarodno savjetovanje o upitniku za inkontinenciju od eng. <i>International Consultation on Incontinence Questionnaire</i>
VAS	vizualno analogna skala
UI	urinarna inkontinencija

SADRŽAJ RADA

1. UVOD	1
1.1. Multipla skleroza	1
1.2. Etiologija i patofiziologija multiple skleroze	2
1.3. Dijagnostika i liječenje multiple skleroze	3
1.4. Evocirani potencijali i njihova uloga u MS-u.....	4
1.5. Neuroanatomija puta mokrenja	4
1.6. Poremećaj mokrenja u multiploj sklerozi.....	6
2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA	7
3. MATERIJALI I METODE	8
3.1. Etička dopusnica	8
3.2. Neurološki status uz određivanje vrijednosti EDSS-a i Urinary FS-a.....	8
3.3. ICIQ ljestvice za ocjenu prekomjerne aktivnosti mokraćnoga mjehura te ocjenu kvalitete života	8
3.4. SSEP n. medianusa i tibialisa	9
3.5. MR mozga i kralježnične moždine	10
3.6. Statistička analiza	11
4. REZULTATI	12
5. RASPRAVA	18
6. ZAKLJUČAK	21
7. ZAHVALE	22
8. POPIS LITERATURE	23
9. ŽIVOTOPIS	26
10. SAŽETAK	27
11. SUMMARY	28

1. UVOD

1.1. Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) kronična je autoimuna bolest središnjega živčanog sustava (SŽS) obilježena upalom, demijelinizacijom, gliozom i gubitkom neurona (1). MS je vodeći netraumatski uzrok invalidnosti, a bolest se najčešće dijagnosticira u periodu između 20. i 40. godine života (2).

Epidemiološki podaci upućuju na kontinuirani porast prevalencije bolesti u zadnjemu desetljeću, koja u Europi iznosi 142.8 na 100.000 stanovnika (3). Bolešću su češće zahvaćene žene i to u omjeru 3.5:1 u odnosu na muškarce (3). Simptomi kojima se MS prezentira posljedica su demijelinizacije, tj. gubitka mijelinske ovojnice, koja dovodi do smanjenja brzine provođenja impulsa u aksonskim putovima i funkcionalnih neuroloških deficita ovisno o sustavima koje inerviraju demijelinizirana vlakna, primjerice lokomotorni i osjetni sustav (4). Oštećenje tkiva ograničeno je na SŽS, dok je u pravilu periferni živčani sustav (PŽS) pošteđen demijelinizacije (2). Najčešći su klinički simptomi i znakovi kojima se bolest prezentira unilateralni optički neuritis, inkompletni transverzalni mijelitis i smetnje somatosenzoričkoga sustava kao što su parestezije, disestezije, hipoestezije te simptomi moždanoga debla i/ili maloga mozga kao što su intranuklearna oftalmoplegija, dvoslike, vrtoglavica, ataksija i intencijski tremor (2,5). Od ostalih se simptoma MS može prezentirati urinarnom i fekalnom inkontinencijom, psihijatrijskim poremećajima, kognitivnim smetnjama, motoričkom slabošću ekstremiteta, a kod neliječene bolesti progresija simptoma dovodi do značajne neurološke onesposobljenosti nakon deset do petnaest godina trajanja bolesti (1).

MS se prema kliničkom fenotipu klasificira u tri glavna tipa bolesti:

1. Relapsno remitirajuća multipla skleroza (RRMS) kojom se klinički prezentira 80 do 85 % bolesnika, a za koju je karakteristična izmjena stabilnosti bolesti (remisija) s novonastalim i relapsirajućim neurološkim simptomima koji su trajanja minimalno 24 sata i razvijaju se tijekom nekoliko dana ili tjedana.
2. Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS) kojom se klinički prezentira 15 do 20 % bolesnika, a kod kojih je karakteristično postupno pogoršanje simptoma od početka bolesti i bez pristutnosti kliničkih relapsa.
3. Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) u kojoj dolazi do progresivnog i kontinuiranog pogoršanja neurološke onesposobljenosti nakon inicijalne RRMS prezentacije, a superponirani relapsi mogu biti prisutni (1).

Klinički izolirani sindrom (CIS) predstavlja prvu pojedinačnu epizodu upalne demijelinizacije (1).

Relaps bolesti označava pojavu novih neuroloških simptoma (ili povrata starih) u periodu dužem od 24 sata te u odsutnosti infekcije ili povišene tjelesne temperature. Do djelomičnog ili potpunog povlačenja kliničkih simptoma relapsa potrebno je nekoliko tjedana ili mjeseci, a često se povlače i bez specifične terapije. Oni simptomi koji zaostaju s vremenom te učestali relapsi bolesti pridonose sveukupnoj neurološkoj onesposobljenosti odnosno invaliditetu. Iako postoje jasni dijagnostički kriteriji, o kojima će biti riječi kasnije, generalni je princip postavljanja dijagnoze zadovoljavanje kriterija diseminacije u vremenu i prostoru kada relapsi moraju imati vremenski razmak i mora biti prisutna zahvaćenost različitih neuroanatomskih lokacija u SŽS-u. Ranijim postavljanjem dijagnoze MS-a omogućava se raniji početak liječenja, koje modificira tijek bolesti i usporava pojavu relapsa i novih lezija na magnetskoj rezonanci (MR). Primjenom terapije koja modificira tijek bolesti utječe se dugoročno na smanjenje razvoja značajne neurološke onesposobljenosti (1).

1.2. Etiologija i patofiziologija multiple skleroze

MS bolest je složene etiopatogeneze, a u njezine multifaktorijalne uzroke ubrajaju se genetski, imunološki i okolišni čimbenici, infektivne bolesti, niska serumska razina vitamina D, prisutnost ženskih spolnih hormona, poremećena crijevna mikrobiota, pretilost, pušenje kao i zemljopisna širina na kojoj živi oboljela osoba (6, 7, 8). Također, zaraza Epstein-Barr virusom (EBV) povezana je s rizikom za razvoj MS-a, a povećava se s prisutnom pozitivnošću na EBV-ov jezgrin antigen (EBNA)-1 IgG, visokim titrom EBNA-1 te je najviša kod osoba s manifestnom kliničkom slikom infektivne mononukleoze (6). Znanstvene hipoteze o nastanku bolesti proizašle su iz istraživanja eksperimentalnoga autoimunog encefalomijelitisa (EAE) na životinjskim modelima (6). Općenito se patogeneza autoimune bolesti objašnjava gubitkom tolerancije na vlastite antigene pa u imunološkom sustavu dolazi do proliferacije autoreaktivnih limfocita T i B na antigene koje vlastiti imunološki sustav ne prepoznaje, a navedeni disregulirani mehanizmi urođene i stečene imunosti izazivaju upalu, demijelinizaciju, neurodegeneraciju i gliozu SŽS-a (6,8,9). Dokazana je i povezanost nastanka MS-a s HLA sustavom (engl. *Human Leukocyte Antigen*), koji nosi 20 % rizika za razvoj MS-a, dok tzv. „non-HLA“ sustavi nose dodatni rizik od 5 % za razvoj MS-a. HLA I sustav (A, B, C) prezentira antigene citotoksičnim T limfocitima (CD8+), a HLA II sustav (DP, DM, DOA, DOB, DQ i DR) pomoćničkim T limfocitima (CD4+), stoga su obje vrste T limfocita važne u nastanku MS-a (6). Također, gen HLA-DRB1 *1501 alel 7 prepoznat je kao važan genetski faktor u nastanku MS-a (10).

Uzrok početnoj aktivaciji autoreaktivnih limfocita T na periferiji je nepoznat, ali postoje teorije o molekularnoj mimikriji zbog križne reaktivnosti mijelin-specifičnih antigena i virusnih ili bakterijskih antigena. Sukladno drugoj teoriji, mijelinski se antigeni otpuštaju u perifernu cirkulaciju te u limfnim čvorovima prezentiraju limfocitima T. Pretpostavka je da imunostne stanice s periferije odlaze u SŽS prolazeći kroz krvno-moždanu barijeru, subarahnoidalni prostor, koronoidni pleksus i subependimalno

kroz ependim u moždane klijetke. U SŽS-u dolazi do ponovne reaktivacije limfocita T koji potom oslobađaju citokine i kemokine uz aktivaciju pomoćničkih limfocita T. Oni se u dodiru sa specifičnim interleukinima diferenciraju u Th1 (pomoćnički limfociti T; T helper), Th2 i Th17, koji proizvode proupalne citokine, TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IL-26. Također, dolazi do aktivacije limfocita B, monocita i trajne aktivacije mikroglije i makrofaga. Takav imunski odgovor za posljedicu ostavlja demijelinizaciju, neuroaksonalnu degeneraciju, gubitak sinapsi, oligodendropatiju i gliozu (6).

1.3. Dijagnostika i liječenje multiple skleroze

Dijagnoza MS-a temelji se na kliničkoj slici kojom se bolest prezentira, nalazu MR mozga i kraljeznične moždine te laboratorijskim nalazima cerebrospinalnoga likvora prema revidiranim McDonaldovim kriterijima iz 2017. godine (11). Kako bi se zadovoljili kriteriji za dijagnozu MS-a, potrebno je ispuniti uvjet diseminacije bolesti u vremenu i prostoru. Diseminacija u prostoru odnosi se na prisutnost demijelinizacijskih lezija vidljivih na MR prikazu na različitim neuroanatomskim lokacijama SŽS-a kao što su infratentorijalno, jukstakortikalno, kortikalno, periventrikularno i u kraljezničnoj moždini. Diseminacija u prostoru također se može zadovoljiti i dokazom višestrukih kliničkih neuroloških ispada. Diseminacija u vremenu odnosi se na nastanak novih lezija s prolaskom vremena. Kako bi se zadovoljila diseminacija u vremenu, bolesnik mora imati ili klinički ili neuroradiološki dokaz da o nastanku oštećenja u različitome vremenu ili na istome MR snimku mora imati istovremenu prisutnost akutnih i kroničnih lezija, od kojih se akutne prikazuju uz pomoć Gadolinijeva kontrasta, a kronične se prikazuju, ali ne bojaju Gadolinijevim kontrastom (2,5).

Analizom cerebrospinalne tekućine može se utvrditi prisutnost oligoklonalnih vrpca (OCB), a brojna su istraživanja pokazala da je u odraslih bolesnika s CIS-om ili MS-om OCB nezavisan prognostički faktor rizika za razvoj idućega relapsa (11). OCB u cerebrospinalnoj tekućini pokazatelj je prisutnoga humoralnog imunološkog odgovora, odnosno intratekalne sinteze IgG i IgM imunoglobulina u SŽS-u koje stvaraju B limfociti i klonovi plazma stanica (12). Revidirani McDonaldovi kriteriji iz 2017. uključuju nalaz pozitivnih oligoklonalnih vrpca kao kriterij diseminacije u vremenu (11).

Posljedice neadekvatnoga liječenja MS-a očituju se značajnim neurološkim oštećenjima različitih funkcionalnih sustava, kasnije i oštećenjem kognitivne funkcije, što dovodi do izrazitoga smanjenja kvalitete života (13). S obzirom da je najčešći MS fenotip, koji zahvaća 85 % svih oboljelih RRMS-a, većina terapije temelji se na liječenju ovoga oblika bolesti (14). Prvu terapiju koja modificira tijek bolesti, interferon beta-1b, odobrila je 1993. g. *Food and Drug Administration* (FDA). Danas je za liječenje RRMS-a na tržištu dostupno više od deset vrsta terapije, koja modificira tijek bolesti s različitim mehanizmom djelovanja. To su interferoni, glatiramer acetat, dimetil fumarat, teriflunomid,

modulatori sfingozin 1-fosfat receptora (fingolimod, ozanimod, ponesimod), kladribin te četiri monoklonska protutijela (natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab). U liječenju PPMS-a odobren je samo lijek ocrelizumab, dok je u liječenju SMPS-a odobren samo lijek siponimod (13–15). Akutni relapsi odnosno pogoršanja bolesti liječe se pulsnom kortikosteroidnom terapijom, a u težim slučajevim i plazmaferezom (15).

Neurološki pregled u osoba oboljelih od MS-a evaluira se putem EDSS skale (od eng. *Expanded Disability Status Scale*), kojom se kvantificira onesposobljenost u osam funkcionalnih sustava (FS), što omogućava neurologu dodjeljivanje Functional System Scorea (FSS) za svaki od njih. FS-i su piramidni, cerebelarni, sustav moždanog debla, osjetni sustav, mokraćni mjehur (Urinary FS) i crijevna funkcija, vidni te cerebelarni sustav. EDSS od 0 do 4.5 odnosi se na bolesnike s MS-om koji su potpuno pokretni, dok EDSS rezultat od 5.0 do 9.5 označava bolesnike koji imaju smanjenu pokretljivost.

1.4. Evocirani potencijali i njihova uloga u MS-u

Evocirani potencijali (EP) neinvazivna su metoda za procjenu neuronske aktivnosti živčanoga sustava. Princip rada EP-a odgovor je određenoga živčanog puta na specifičnu vanjsku stimulaciju, koji se potom bilježi i analizira. Na ovaj način može se ispitivati provodnost različitih sustava, pa se tako razlikuju somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP), vestibularni evocirani miogeni potencijali (VEMP), vidni (VEP), auditorni (AEP) te kognitivni EP (4). Na dobivenome zapisu potom se analiziraju amplituda, latencija i morfologija odgovora na vanjski stimulus, a isti se uspoređuju s referentnim vrijednostima dobivenima na ispitivanjima zdrave populacije. Svaki modalitet EP-a ima svoje specifične valove i odgovore koji koreliraju sa specifičnim neuroanatomskim mjestima. Za SSEP n.medianusa važni su nam valovi P 14 i N20, koji odražavaju funkciju moždanog debla i somatosenzornog korteksa za ruku, dok kod SSEP n. tibialisa procjenjujemo valove N22 i N22a te P40, koji govore o funkciji donjeg i gornjeg dijela torakalne kralježnične moždine te somatosenzornog korteksa za nogu. S obzirom da su demijelinizacija i gubitak aksona glavno patološko obilježje MS-a, EP učinjen kod bolesnika s MS-om može imati produženu latenciju (smetnje provođenja) u svome zapisu ili smanjenu amplitudu vala, što je posljedica prisutnih demijelinizacijskih oštećenja (4,5). Iako je danas MR zlatni standard u dijagnostici MS-a kojim se jasno prikazuje neuroanatomija, EP je funkcionalna metoda koja može dati uvid u neurofiziološki integritet puteva te ukazati na lezije koje su klinički asimptomatske (4).

1.5. Neuroanatomija puta mokrenja

Mikcija ili urinacija nevoljni je refleks u novorođenčadi i djece te se u dobi od 3 do 5 godina postiče voljna kontrola pražnjenja mokraćnog mjehura. Neuronski krug koji kontrolira mikciju vrlo je složen, distribuiran je u različitim dijelovima SŽS-a, kao što su kralježnična moždina i PŽS, a prijenos impulsa posredovan je različitim neurotransmiterima. Aferentna vlakna iz mokraćnoga mjehura šalju signal o napunjenosti u pontini centra za mikciju (engl. pontine micturition center: PMC), koji se potom

šalje u viši kortikalni centar gdje se ostvaruje želja za pražnjenjem mokraćnoga mjehura. Iz kortikalnih centara preko periakveduktalne sive tvari (PAG) u PMC odlazi eferentni signal o pražnjenju mjehura ili supresiji pražnjenja ovisno o socijalno prihvatljivoj situaciji. PMC se nalazi u medijalnomo dorzalnomo ponsu, a koordinira kontrakciju detruzora i relaksaciju unutarnjega uretralnog sfinktera (16). U odraslih ozljede SŽS-a mogu ponovno pobuditi nevoljni refleksi mikcije koji dovodi do urinarne inkontinencije (17).

Pohrana i eliminacija urina ovisi o koordiniranosti glatkog i poprečnoprugastog mišićja između mokraćnoga mjehura i vrata mokraćnoga mjehura, uretre te uretralnoga sfinktera. Funkcionalna usklađenost ovih anatomskih struktura pod kompleksnom je neuronskom kontrolom mozga, kralježnične moždine i perifernih ganglija. Uvjet za postizanjem voljne kontrole nad donjim urinarnim traktom usklađenost je autonomnih (simpatičkih i parasimpatičkih) te somatskih eferentnih puteva, simpatičkih i parasimpatičkih živčanih vlakana te somatskih eferentnih puteva posredovanih pudendalnim živcem (n. pudendus). Simpatička inervacija potječe iz torakolumbalnoga segmenta kralježnične moždine, dok parasimpatička i somatska inervacija putem pudendalnoga živca potječu iz sakralnoga segmenta kralježnične moždine (17).

Simpatička vlakna izlaze iz spinalnih segmenata T11-L2 i prolaze kroz inferiorne mezenterične ganglije (inferiorni mezenterijski pleksus) i hipogastrični živac ili kroz paravertebralni lanac kako bi ušla u zdjelične živce na bazi mjehura i mokraćne cijevi. Parasimpatička pre-ganglijska vlakna izlaze iz spinalnih segmenata S2-S4 i putuju kroz sakralne korijene i zdjelične živce do ganglija u zdjeličnom pleksusu i u zidu mokraćnoga mjehura gdje nastaju postganglijska vlakna koja opskrbljuju parasimpatičku inervaciju mjehura. Somatski motorni živci, koji inerviraju poprečnoprugastu muskulaturu vanjskoga sfinktera mokraćne cijevi, izlaze iz S2-S4 motornih neurona i prolaze kroz pudendalni živac. Postganglijska parasimpatička vlakna u zdjeličnom živcu oslobađaju acetilkolin (ACh), koji uzrokuje kontrakciju mjehura stimulirajući muskarinske receptore M3 u glatkoj muskulaturi mjehura. Postganglijski simpatički neuroni oslobađaju noradrenalin, koji aktivira β_3 adrenergičke receptore za opuštanje glatke muskulature mjehura te aktivira α_1 adrenergičke receptore za kontrakciju glatke muskulature uretre. Somatski živci u pudendalnom živcu također oslobađaju ACh, što uzrokuje kontrakciju poprečnoprugaste muskulature vanjskoga sfinktera mokraćne cijevi aktivirajući nikotinske kolinergične receptore. Postganglijska parasimpatička vlakna također oslobađaju adenzin trifosfat, što ekscitira glatku muskulaturu mjehura i proizvodnju dušikovoga oksida, koji opušta glatku muskulaturu uretre (17).

1.6. Poremećaj mokrenja u multiploj sklerozi

Klinički znakovi i simptomi MS-a vezani uz poremećenu regulaciju ciklusa mokrenja mogu se podijeliti u simptome nakupljanja (simptomi prekomjerno aktivnoga mjehura, učestalo mokrenje, urgentna inkontinencija) te pražnjenja mokraćnoga mjehura (retencija) (18).

Također, osobe oboljele od MS-a mogu imati kombinaciju različitih smetnji mokrenja, primjerice i urinarnu inkontinenciju i retenciju. Smetnje mokrenja znatno utječu na kvalitetu života, a prisutni su tijekom bolesti u oko 80 % oboljelih. Oštećenje neuroanatomskih struktura mozga i kralježnične moždine može se utvrditi neurološkim pregledom, SSEP n. medianusa i tibialisa te MR-om mozga i kralježnične moždine (19). Uz neurološki pregled određivanje EDSS skale i Urinary FS vrijednosti, simptomi poremećaja mokrenja procjenjuju se ocjenskim ljestvicama koje ispunjava sam bolesnik a najčešće su korištene internacionalne ocjenske ljestvice za inkontinenciju (ICIQ, od eng. *International Consultation on Incontinence Questionnaire*) te ljestvice kvalitete života (20).

Cilj je istraživanja utvrditi početno oštećenje funkcije mokraćnoga mjehura putem dostupnih objektivnih kliničkih, radioloških i neurofizioloških metoda te usporediti rezultate istih sa subjektivnim ocjenskim ljestvicama oštećenja mokraćnoga mjehura.

2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA

Hipoteza ovoga istraživanja jest da povišene brojčane vrijednosti rezultata na ocjenskim ljestvicama inkontinencije i kvalitete života u osoba s MS-om koreliraju s većom ukupnom onesposobljenošću i urinarnom disfunkcijom mjerenom EDSS-om i Urinary FS-om.

Ciljevi ovog istraživanja su sljedeći:

1. utvrditi povezanost rezultata EDSS-a i Urinary FS-a s rezultatima ICIQ upitnika
2. utvrditi povezanost valova p14, N20, N22, N22a i N40 u SSEP n.medianusa i tibialisa s rezultatima ICIQ upitnika
3. utvrditi povezanost prisutnosti ukupnoga broja lezija, prisutnosti lezija moždanoga debla i kralježnične moždine na MR-u mozga i vratne medule s rezultatima ICIQ upitnika.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Etička dopusnica

Istraživanje je provedeno na Klinici za neurologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u okviru istraživanja pod nazivom „Procjena učinka stimulacije tibijalnog živca na urinarnu disfunkciju kod osoba oboljelih od multiple skleroze“. Prije početka istraživanja zatraženo je i dobiveno odobrenje Etičkoga povjerenstva KBC-a Zagreb za provođenje navedenoga istraživanja. Sudionicima u istraživanju usmeno je objašnjen cijeli postupak i dobiven je njihov pisani informirani pristanak.

U istraživanje su uključena 42 uzastopna bolesnika liječena u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju sa ili bez subjektivnih tegoba mokraćnoga mjehura, s dijagnozom MS-a postavljenom po McDonaldovim kriterijima iz 2017. godine (11). Detaljno je uzeta anamneza u cilju isključivanja mogućega ginekološkog komorbiditeta ili tegoba s prostatom.

Nakon provođenja postupka informiranoga pristanka provedeni su sljedeći postupci:

3.2. Neurološki status uz određivanje vrijednosti EDSS-a i Urinary FS-a

EDSS je ocjenska ljestvica kojom se kvantificira neurološka onesposobljenost, a korisna je i za praćenje pacijenata kroz vrijeme. Detaljnim se neurološkim pregledom, prema unaprijed određenom i standardizirano prihvaćenom protokolu, ispituje funkcionalnost pojedinih neuroloških sustava (nabrojati koji su) s ukupnim brojem bodova na ljestvici između 0 i 10 gdje 0 označava uredan neurološki status, a 10 smrtni ishod zbog MS-a (21).

U našem istraživanju od posebnoga je značaja bilo numeričko klasificiranje oštećenja urinarnoga sustava. Svim ispitanicima posebno je određen Urinary FS na način da su ispitani da izaberu tvrdnju od 0 do 6 koja najbolje opisuje njihove urinarne probleme, s time da 0 označava da „uopće nema probleme s mokrenjem“, a 6 „smatra da nema kontrolu ni nad probavnim ni mokraćnim sfinkterima“.

3.3. ICIQ ljestvice za ocjenu prekomjerne aktivnosti mokraćnoga mjehura te ocjenu kvalitete života

Sudionici su za potrebe istraživanja ispunili tri upitnika internacionalnih ljestvica za procjenu simptoma mokraćnoga sustava te utjecaja na kvalitetu života oboljelih. Sva tri upitnika validirana su na hrvatskome jeziku, a od autora s Bristol Urological Instituta zatraženo je i dobiveno odobrenje za korištenje istih (22, 23).

Bolesnici koji su uključeni u istraživanje ispunili su sljedeće upitnike :

3.3.1. ICIQ prekomjerno aktivni mokraćni mjehur i kvaliteta života (OAB QoL) od eng. *Overactive bladder quality of life*

Ovaj upitnik ispituje sveopće urinarne simptome i kako su oni utjecali na ispitanikov život, među ostalima i koliko su puta na javnome mjestu morali planirati „bijeg na zahod“, moraju li pažljivo unaprijed planirati putovanja, planiraju li samo one aktivnosti u kojima nisu previše udaljeni od zahoda, osjećaju li neugodu pred drugima prilikom putovanja zbog čestoga zaustavljanja radi odlaska na zahod, koliko se sneno i umorno osjećaju tijekom dana, bude li se tijekom noći, osjećaju li tjeskobu, frustraciju ili kao da nešto nije u redu s njima, koliko se odmire tijekom noći i jesu li ujutro umorni, jesu li trebali mijenjati svoju fizičku aktivnost u nekome trenutku zbog bolesti, koliko su članovi njihove obitelji i prijatelji frustrirani njihovim problemom, brinu li zbog neugodnih mirisa i higijene, moraju li smanjiti društvene aktivnosti, uzrokuje li to probleme s partnerom ili supružnikom i na kraju na vizualno analognoj skali (VAS) zaokružiti su koliko im urinarni simptomi ometaju svakodnevni život.

3.3.2 ICIQ OAB

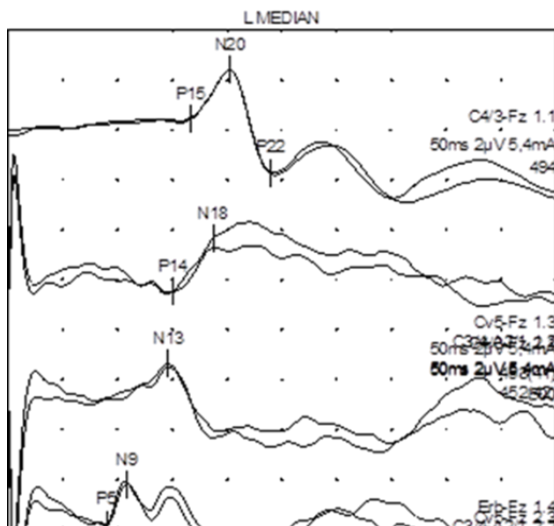
Ispituje u kolikoj mjeri preaktivni mjehur uzrokuje urinarne simptome i koliko oni ometaju svakodnevni život. Pitanja su uključivala informacije o tome koliko često mokre tijekom dana, koliko se puta u prosjeku dižu po noći da bi mokrili te koliko ih navedeno smeta u svakodnevnome životu.

3.3.3 ICIQ urinarna inkontinencija (UI)

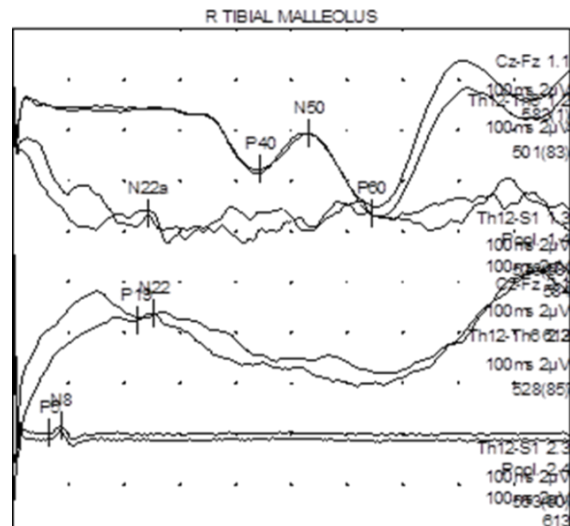
Ispituje koliko često bolesnici imaju nevoljno curenje urina i koliko im to smeta. Na pitanja su trebali odgovoriti s obzirom na to kako su se prosječno osjećali u vezi s time u posljednja četiri tjedna. Pitanja su bila: koliko im često nevoljno curi urin, koliko oni misle da im urina curi nevoljno i na kraju VAS ljestvica na kojoj trebaju označiti koliko nevoljno curenje urina ometa njihov svakodnevni život.

3.4. SSEP n. medianusa i tibialisa

Stimuliranje se vrši ponavljanim električnim stimulusom putem površinske elektrode postavljene iznad mješovitoga perifernog živca na tipičnim mjestima na ruci ili nozi (n. medianusa u zapešću na ruci odnosno n. tibialis posterior iza medijalnoga maleola na nozi). Odgovor se registrira elektrodama postavljenima na tipičnim mjestima na tijelu i glavi prema 10-20 internacionalnom sustavu postave elektroda. Iz nalaza će se izdvojiti vrijednosti valova p14, N20, N22, N22a i N40, koji procjenjuju kralježničnu moždinu, moždano deblo i somatosenzorni korteks.



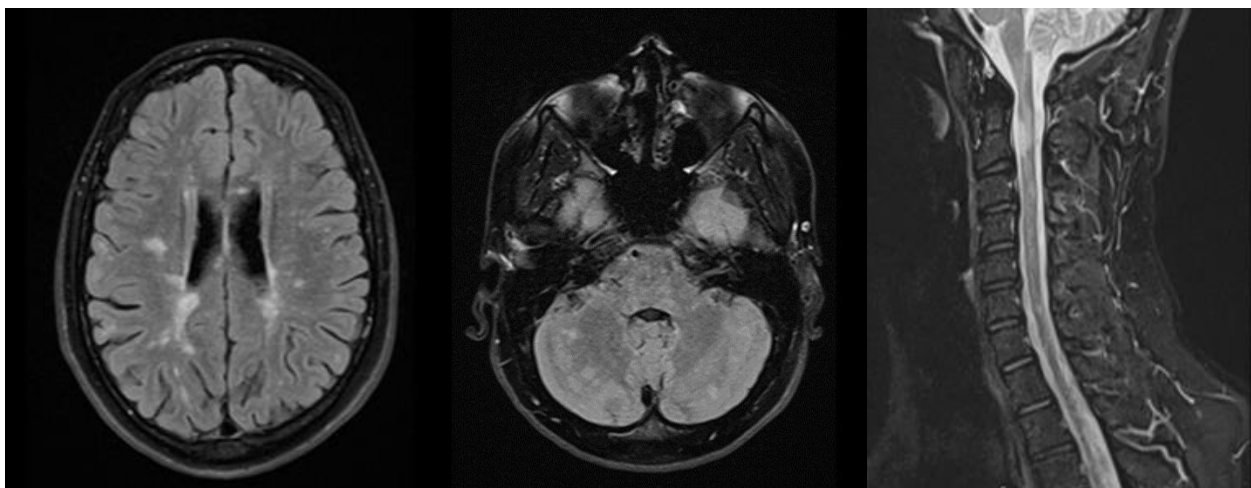
Slika 1. Primjer urednoga nalaza SSEP n. medianusa (KBC Zagreb, Klinika za neurologiju, Laboratorij za evocirane potencijale)



Slika 2. Primjer urednog nalaza SSEP n. tibialisa (Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Laboratorij za evocirane potencijale)

3.5. MR mozga i kralježnične moždine

Iz zadnjega dostupnog MR-a mozga i kralježnične moždine, koji je učinjen u sklopu rutinskoga protokola obrade odnosno praćenja oboljelih od MS-a koristeći uređaj jakosti 1.5 T, bit će analiziran broj i neuroanatomska lokalizacija demijelinizacijskih lezija. Analizirat će se prisutnost ukupno više od devet lezija na MR-u te postojanje demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu i/ili kralježničnoj moždini. Ova su nam neuroanatomska mjesta od važnosti radi lokalizacije centara uključenih u fiziologiju mokrenja.



Slika 3. MR mozga (lijevo), moždanoga debla i cerebeluma (sredina) te kralježnične moždine (desno) s karakterističnim demijelinizacijskim plakovima konzistentnim za MS. (Klinika za neurologiju KBC- a Zagreb)

Svi postupci navedeni u istraživanju u cijelosti su bezbolni za bolesnika; moguća je jedino blaža neugoda zbog struje stimulacije koja se primjenjuje prilikom snimanja SSEP-a.

3.6. Statistička analiza

Deskriptivna statistika korištena je za sažimanje karakteristika bolesnika korištenjem srednjih vrijednosti i standardnih devijacija (SD) za parametrijske podatke, dok su neparametrijski podaci također uključivali medijan i interkvartilni raspon (IQR). Prema potrebi prijavljene su učestalosti (frekvencije). Kako bi se istražila povezanost kliničkih mjera i rezultata upitnika te kliničkih mjera i SSEP-a, korelacije su provedene pomoću Spearmanove korelacije ranga i djelomične korelacije prilagođene za terapiju. Usporedba skupina između ispitanika koji su imali više ili manje od devet lezija, prisutnost lezija moždanoga debla i prisutnost lezija vratne kralježnične moždine na posljednjemu MR-u provedena je korištenjem neovisnih uzoraka t-testova. Analiza kovarijance (ANCOVA) korištena je za provjeru prisutnosti statistički značajnih nalaza nakon prilagodbe za terapiju. Razina statističke značajnosti iznosila je $p < 0,05$. Sve statističke analize provedene su pomoću SPSS verzije 28.0 (IBM, Armonk, NY, SAD). Za vizualizaciju podataka korišten je Matplotlib (v3.7.1).

4. REZULTATI

U istraživanje su uključena 42 uzastopna bolesnika, od kojih 36 žena i 6 muškaraca, liječena na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb s dijagnozom MS-a. Svi bolesnici bili su stariji od 18 godina s medijanom od 35 godina. Kod uključenih ispitanika medijan vrijednosti EDSS-a bio je 2.5, a Urinary FS-a 1.0. U tri korištena upitnika ICIQ-QAB, ICIQ-OABqol te ICIQ-UI medijani vrijednosti bili su 3, 35 i 0. Osnovni podaci o bolesnicima i vrijednostima upitnika prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika i vrijednosti ICIQ upitnika

	Srednja vrijednost (SD)	Medijan	Interkvartilni raspon
Dob	35.5 (9.3)	35.0	13.2
EDSS	2.7 (1.3)	2.5	1.5
Urinary FS	1.0 (1.3)	1.0	2.0
ICIQ-OAB	4.4 (3.7)	3.0	4.3
ICIQ-OABqol	47.0 (27.2)	35.5	28.0
ICIQ-UI	4.0 (5.8)	0.0	7.5

Najčešći prezentacijski simptom ispitanika bio je transverzalni mijelitis (41.9 %), potom optički neuritis (30.2 %) te simptomi moždanoga debla (18.6 %). Od uključenih bolesnika gotovo 70 % bilo je na specifičnoj imunomodulacijskoj terapiji. Analiza broja i neuroanatomske lokalizacije lezija na zadnjem MR-u pokazala je da 86 % oboljelih ima devet i više demijelinizacijskih lezija, dok su lezije moždanoga debla bile prisutne u 65.1 % a lezije kralježnične moždine u 81.0 % bolesnika. Učestalost prezentacijskih simptoma, terapije te broja i lokacije demijelinizacijskih lezija prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2. Učestalost prvih simptoma, terapije koja mijenja tijekom bolesti te broja i lokalizacije demijelinizacijskih lezija na MR-u.

	Frekvencija	Postotak
Prisutni simptomi	42	100.0
Optički neuritis	13	31.0
Transverzalni mijelitis	18	42.9
Moždano deblo	8	19.0
Hemipareza	2	4.8
Optički neuritis+moždano deblo	1	2.3
Terapija	42	100.0
Ne	12	28.6
Da	30	71.4
Broj lezija na zadnjem MR-u	42	100.0
Manje od 9 lezija	5	11.9
Više od 9 lezija	37	88.1
Broj lezija na moždanom deblu na zadnjem MR-u	42	100.0

Ne	14	33.3
Da	28	66.7
Broj lezija na kralježničnoj moždini na zadnjem MR-u	42	100.0
Ne	8	19.0
Da	36	81.0

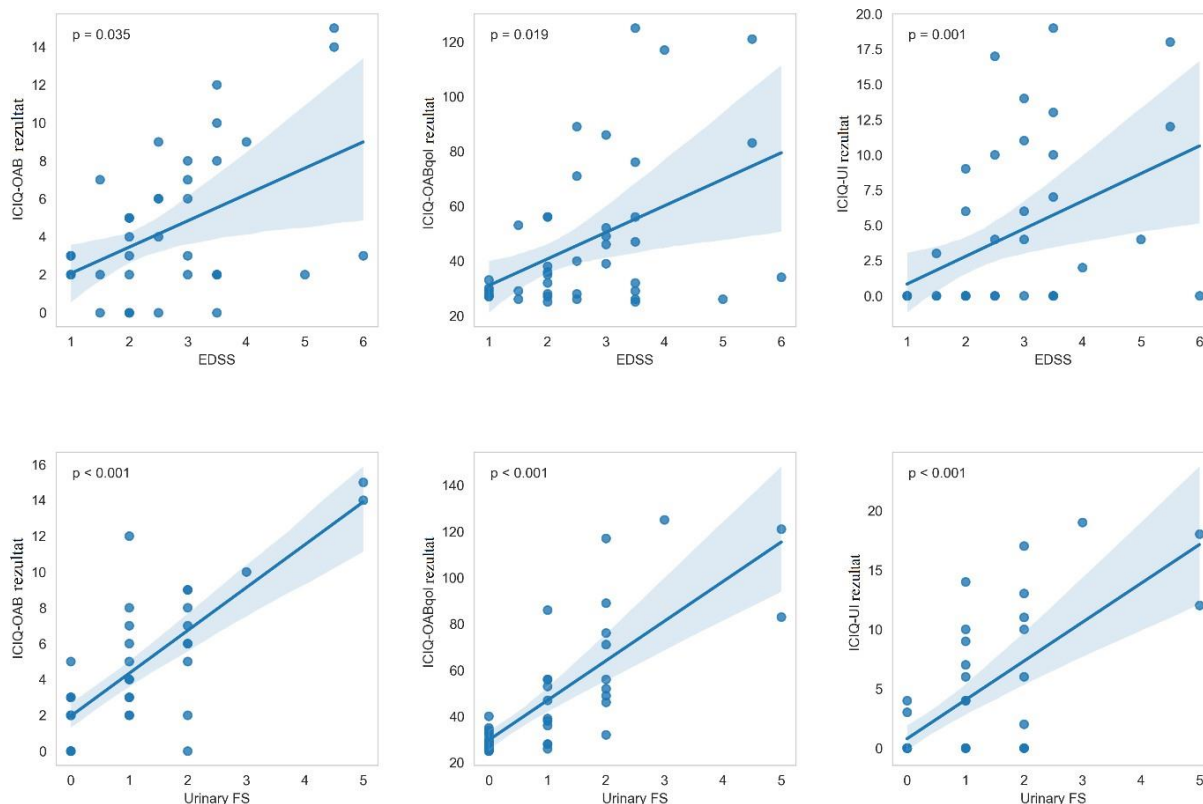
Analiza korelacije EDSS-a i Urinary FS-a sa ICIQ-QAB, ICIQ-OABqol te ICIQ-UI upitnicima pokazala je statistički značajne korelacije u svim navedenim analizama koje su zadržale statističku značajnost nakon korekcije za terapiju. Više vrijednosti EDSS-a i Urinary FS-a bile su povezane s većim brojčanim rezultatima ICIQ upitnika. Rezultati analize i korelacijski koeficijenti prikazani su u Tablici 3 te grafički na Slici 4.

Tablica 3. Korelacija EDSS-a i Urinary FS-a sa vrijednostima ICIQ upitnika.

	ICIQ-OAB rezultat	ICIQ-OABqol rezultat	ICIQ-UI rezultat
EDSS	.331	.366	.481
p-vrijednost	.035*	.019*	.001*
Urinary FS	.692	.771	.664
p-vrijednost	<.001*	<.001*	<.001*

Bilješka. Vrijednosti u tablici su korelacijski koeficijenti (Spearman's rho) između EDSS-a, Urinary FS-a, i ICIQ rezultata.

* Označava da značajnost ostaje nakon prilagodbe za terapiju.



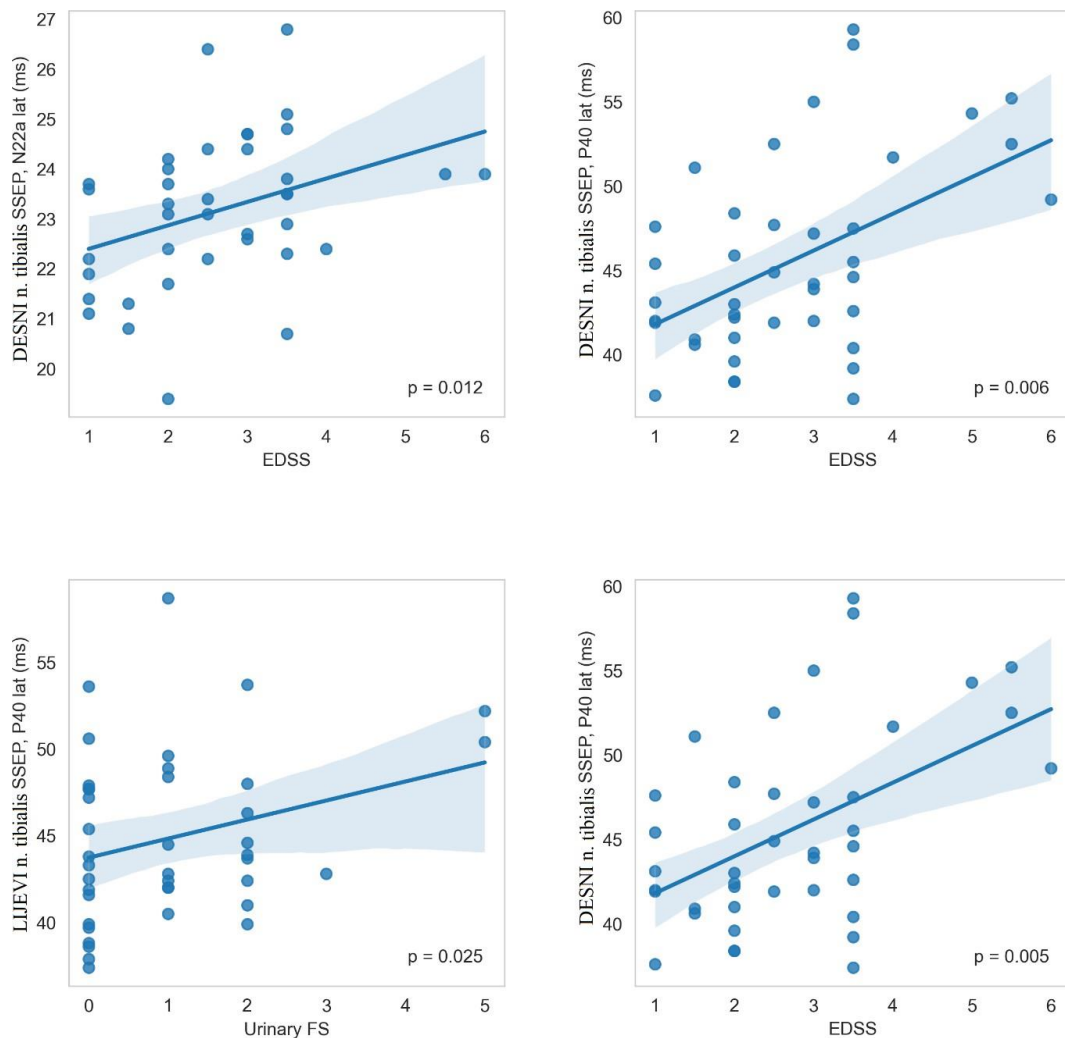
Slika 4. Grafički prikaz korelacije između EDSS-a, Urinary FS-a i ICIQ upitnika

U nastavku je analizirana korelacija između nalaza SSEP n. medianusa i tibialisa te EDSS-a, Urinary FS-a i ICIQ upitnika. Nakon korekcije za terapiju statistička značajnost bila je održana za EDSS i produženu latenciju SSEP n. tibialisa u valovima N22a desno i P40 obostrano te Urinary FS-a i produženu latenciju vala P40 desno. Sva tri ispitana upitnika korelirala su s vrijednostima desnog P40 vala n. tibialisa, dok je ICIQ UI upitnik korelirao još s produženom latencijom lijevoga vala N20 i P40 SSEP n. medianusa odnosno tibialisa te sa sniženom amplitudom vala P40-N50. Rezultati navedene korelacijske analize prikazani su u Tablici 4., a statistički značajne vrijednosti korelacija EP-a s kliničkim parametrima grafički su prikazani na Slici 5.

Tablica 4. Korelacija nalaza SSEP n. medianusa i tibialisa sa vrijednostima EDSS-a, Urinary FS-a te ICIQ upitnika.

Varijable SSEP n. medianusa	DESNI P14 lat	LIJEVI P14 lat	DESNI N20 lat	LIJEVI N20 lat	DESNI P14-N18 amp	DESNI P15-N20 amp	LIJEVI P14-N18 amp	LIJEVI P15-N20 amp
EDSS	0.332	0.282	0.229	0.267	-0.280	-0.169	-0.371	-0.331
p-vrijednost	0.032	0.071	0.145	0.087	0.073	0.286	0.016	0.032
Urinary FS	-0.063	0.114	0.064	0.185	-0.048	0.206	-0.125	0.035
p-vrijednost	0.694	0.479	0.693	0.246	0.767	0.197	0.436	0.830
ICIQ OAB rezultat	-0.128	-0.002	0.011	0.187	-0.184	0.191	-0.046	0.167
p-vrijednost	0.421	0.991	0.947	0.236	0.242	0.227	0.774	0.29
ICIQ OABqol rezultat	-0.133	0.023	0.025	0.205	-0.071	0.135	-0.146	0.02
p-vrijednost	0.402	0.883	0.873	0.192	0.656	0.393	0.356	0.9
ICIQ UI rezultat	0.13	0.152	.327	.390	-0.245	0.002	-0.196	0.052
p-vrijednost	0.412	0.335	0.034	0.011*	0.118	0.989	0.214	0.746
Varijable SSEP n. tibialisa	DESNI N22 lat	LIJEVI N22 lat	DESNI N22a lat	LIJEVI N22a lat	DESNI P40 lat	LIJEVI P40 lat	DESNI P40-N50 amp	LIJEVI P40-N50 amp
EDSS	0.280	0.072	0.403	0.178	0.420	0.432	-0.253	-0.166
p-vrijednost	0.093	0.675	0.012*	0.292	0.006*	0.005*	0.110	0.306
Urinary FS	0.098	-0.147	0.214	0.000	0.354	0.265	-0.156	-0.106
p-vrijednost	0.570	0.400	0.203	1.000	0.025*	0.098	0.335	0.519
ICIQ OAB rezultat	0.132	0.026	0.198	0.131	.384	0.172	-0.244	-0.149
p-vrijednost	0.437	0.882	0.233	0.438	0.013*	0.282	0.125	0.36
ICIQ OABqol rezultat	0.172	-0.085	0.223	0.021	.374	0.227	-0.208	-0.093
p-vrijednost	0.308	0.622	0.179	0.903	0.016*	0.153	0.192	0.57
ICIQ UI rezultat	0.213	0.08	0.275	0.114	.582	.454	-0.490	-0.390
p-vrijednost	0.205	0.643	0.094	0.501	<.001*	0.003*	0.001*	0.013

*Označava da značajnost ostaje nakon prilagodbe za terapiju



Slika 5. Grafički prikaz statistički značajnih korelacija SSEP n. tibialisa s EDSS-om i Urinary FS-om.

Sukladno ciljevima rada učinjena je analiza broja i neuroanatomske lokalizacije lezija s vrijednostima EDSS-a, Urinary FS-a, ispitivanih valova EP-a te rezultatima upitnika. Ukupan broj lezija > 9 i prisutnost lezija u cervikalnoj meduli nije pokazala statističku značajnu korelaciju s ispitivanim parametrima. Statistička značajnost dokazana je za korelaciju prisutnosti demijelinizacijske lezije u moždanome deblu i produžene latencije N20 i P40 valova obostrano u SSEP n.medianusa i tibialisa kao i valova N22 i N22a kod desnog SSEP n. tibialisa. Rezultati analize prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5. Korelacija prisutnosti lezija u moždanom deblu (NE – bez lezije moždanog debla, DA – prisutna lezija moždanog debla) s EDSS-om, Urinary FS-om, ICIQ upitnicima i nalazima EP-a.

Naziv varijable	NE	DA	p- vrijednost
	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost (SD)	
EDSS	2.3 (1.0)	2.9 (1.4)	.134
Urinary FS	0.8 (0.8)	1.1 (1.4)	.382
ICIQ-OAB rezultat	4.0 (3.6)	4.6 (3.9)	.659
ICIQ-OABqol rezultat	40.4 (15.6)	50.5 (31.3)	.117
ICIQ-UI rezultat	3.3 (5.2)	4.5 (6.2)	.551
DESNI n. medianus SSEP, P14 lat (ms)	14.8 (0.9)	15.6 (1.4)	.061
LIJEVI n. medianus SSEP, P14 lat (ms)	14.4 (1.0)	15.4 (1.9)	.031
DESNI n. medianus SSEP, N20 lat (ms)	19.9 (1.1)	21.0 (1.6)	.037*
LIJEVI n. medianus SSEP, N20 lat (ms)	19.8 (1.2)	20.8 (1.6)	.037*
DESNI n. medianus SSEP, P14-N18 amp (μV)	1.9 (1.1)	1.6 (0.7)	.316
DESNI n. medianus SSEP, P15-N20 amp (μV)	1.1 (0.7)	1.2 (0.6)	.708
LIJEVI n. medianus SSEP, P14-N18 amp (μV)	1.6 (0.7)	1.5 (0.7)	.521
LIJEVI n. medianus SSEP, P15-N20 amp (μV)	1.0 (0.6)	1.0 (0.6)	.864
DESNI n. tibialis SSEP, N22 lat (ms)	22.4 (1.0)	23.6 (1.1)	.003*
LIJEVI n. tibialis SSEP, N22 lat (ms)	23.0 (1.9)	23.7 (1.5)	.231
DESNI n. tibialis SSEP, N22a lat (ms)	22.5 (1.5)	23.6 (1.5)	.035*
LIJEVI n. tibialis SSEP, N22a lat (ms)	22.7 (2.0)	23.7 (1.4)	.088
DESNI n. tibialis SSEP, P40 lat (ms)	43.0 (5.7)	46.9 (5.4)	.037*
LIJEVI n. tibialis SSEP, P40 lat (ms)	42.4 (3.9)	45.9 (4.9)	.025*
DESNI n. tibialis SSEP, P40-N50 amp (μV)	1.7 (1.4)	1.3 (0.9)	.247
LIJEVI n. tibialis SSEP, P40-N50 amp (μV)	1.5 (1.0)	1.4 (1.2)	.951

*Označava da značajnost ostaje nakon prilagodbe za terapiju

5. RASPRAVA

Multipla skleroza jest autoimuna demijelinizacijska bolest multifaktorijalne etiologije koja najčešće zahvaća mlade odrasle u dobi od 20. do 40. godine života. Posljednje epidemiološke studije iz Republike Hrvatske pokazale su prevalenciju bolesti od 143.8 na 100 000 stanovnika (ukupno 6160 oboljelih od koji su 72 % osobe ženskog spola) (24).

Demijelinizacijske lezije mogu biti prisutne u bilo kojem dijelu mozga i kraljeznične moždine, a najčešće su lokalizirane jukstakortikalno/kortikalno, periventrikularno, infratentorijski i u području kraljeznične moždine. Ovisno o lokalizaciji demijelinizacijske lezije razlikuju se i simptomi bolesti, od simptoma zahvaćanja vidnog, osjetnog, motoričkog ili cerebelarnog sustava. Nerijetko je u oboljelih prisutna i disfunkcija sfinktera, dominantno mokraćnoga sustava. Prema podacima iz literature smetnje mokrenja prisutne su u čak 80 % oboljelih, ali nerijetko ostaju i neprepoznate, a samim time i neliječene (18).

Obično bolesnici anamnestički navode simptome preaktivnoga mokraćnog mjehura (urgentna inkontinencija, učestalo mokrenje i nokturija) kao i nemogućnost započinjanja mokrenja (retencija). Navedena neliječena stanja mogu ne samo dovesti do učestalih infekcija mokraćnoga sustava i kroničnih komplikacija u vidu oštećenja bubrega, već značajno djeluju na kvalitetu života oboljelih i pojavu depresije (22, 25).

Neurološka dijagnostika navedenih stanja uključuje detaljno uzetu anamnezu i učinjen neurološki pregled s određivanjem EDSS-a i Urinary FS vrijednosti. ICIQ upitnik, koji procjenjuje prekomjerno aktivan mokraćni mjehur, dostupan je od 1996. godine, a od 2004. godine dostupna je kratka forma upitnika kao i prošireni upitnik kojim se procjenjuje kvaliteta života oboljelih (20, 26).

Navedeni upitnici validirani su 2020. godine na hrvatskom jeziku i dostupni za uporabu u kliničkoj procjeni bolesnika (22).

Iako EP nije dio dijagnostičkih kriterija za MS iz 2017. godine, navedena neurofiziološka metoda može dati informaciju o funkcionalnom oštećenju SŽS-a i omogućiti otkrivanje subkliničkoga neurološkog deficita (27). Zbog položaja centara za mokrenje, koji se nalaze u području kraljeznične moždine i ponsa, od najvećeg su značenja SSEP n. medianusa i tibialisa.

SSEP n. medianusa procjenjuje put od perifernoga dijela (n. medianusa) preko brahijalnoga pleksusa, dorzalnih kolumni cervikalne medule i ponsa do somatosenzornoga korteksa za ruku. SSEP n. tibialisa procjenjuje put od poplitealne jame preko dorzalnih kolumni kraljeznične moždine do somatosenzornoga korteksa za nogu (27). U kontrolu mokrenja uključen je još i frontalni centar za mikciju, koji nije dostupan procjeni s poznatim modalitetima EP-a (16).

U istraživanje koje prezentiramo u ovome radu uključena su 42 bolesnika s dijagnozom MS-a liječena u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb. Medijan godina uključenih ispitanika bio je 35, što je u skladu s tipičnom dobi osoba oboljelih od MS-a.

Kod uključenih ispitanika medijan vrijednosti EDSS-a bio je 2.5, što implicira postojanje neurološkoga oštećenja odnosno ispada (umjerena disfunkcija u jednom funkcionalnom sustavu ili blaga u dva). Srednje vrijednost i medijan Urinary FS-a od 1.0 označava da u većine ispitanika postoji blagi poremećaj funkcije mokrenja.

Najčešći prezentacijski simptom MS-a osoba uključenih u istraživanje bio je simptom kralježnične moždine - transverzalni mijelitis (41.9 %), potom optički neuritis (30.2 %) a treći po frekvenciji učestalosti bili su simptomi moždanoga debla (18.6 %). Navedene frekvencije simptoma također su u skladu s poznatom literaturom i učestalosti različitih neuroloških prezentacijskih simptoma (1).

Od uključenih bolesnika gotovo 70 % bilo je na specifičnoj imunomodulacijskoj terapiji odnosno terapiji koja mijenja tijek bolesti. Ovakvi rezultati svrstavaju Republiku Hrvatsku u skupinu razvijenih zemalja u kojima se aktivno liječe bolesnici s MS-om. Prema posljednjim podacima MS barometra stope liječenja oboljelih jako variraju, u rasponu od visokih od 90 % u Litvi, Malti i Švicarskoj do niskih 12 % u Srbiji i 10 % u Bosni i Hercegovini (28).

Analiza broja i neuroanatomske lokalizacije demijelinizacijskih lezija na zadnjemu dostupnom MR-u pokazala je da je 86 % oboljelih ima ukupno devet i više demijelinizacijskih lezija, dok su lezije moždanoga debla bile prisutne u 65.1 %, a lezije kralježnične moždine u 81.0 % bolesnika.

Ovoliki broj lezija jasno korelira s vrijednostima EDSS-a i predstavlja budući rizik za progresiju onesposobljenosti s obzirom da je velik broj lezija (lezije moždanoga debla i kralježnične moždine) prediktor lošijega ishoda odnosno znatne neurološke onesposobljenosti (29).

Hipoteza našega istraživanja bila je da brojčane vrijednosti ICIQ-QAB, ICIQ-OABqol te ICIQ-UI upitnika koreliraju s vrijednostima EDSS-a i Urinary FS-a. Učinjenom analizom sa statističkom značajnošću potvrđena je hipoteza i prvi cilj istraživanja. Nakon korekcije za terapiju sva tri navedena upitnika pokazala su visoku razinu povezanosti, posebno za vrijednosti ICIQ upitnika i Urinary FS-a. Rezultati testiranja hipoteze te povezanosti težine urinarne disfunkcije s ukupnom onesposobljenošću bolesnika mjerenim EDSS-om u skladu su s rezultatima Torada i suradnika na 120 bolesnika u kojemu su patološki rezultati urodinamske obrade korelirali s višim vrijednostima EDSS-a kod ispitanika (19).

Na ovaj način moguće je detaljnim neurološkim pregledom i rješavanjem upitnika dobiti uvid u razinu disfunkcije mokraćnoga mjehura te objektivizirati istu s obzirom da zbog neugode razgovora o ovoj temi u bolesnika kao i u neurologa urinarna disfunkcija može ostati neprepoznata (18).

Analizirana korelacija između nalaza SSEP n. medianusa i tibialisa te EDSS-a i Urinary FS-a nakon korekcije za terapiju pokazala je statističku značajnost za EDSS i produženu latenciju SSEP n. tibialisa u valovima N22a desno i P40 obostrano te Urinary FS-a i produženu latenciju vala P40 desno. S obzirom da SSEP n. tibialisa procjenjuje neuronatonski dugi put od poplitealne jame do somatosenzornoag korteksa, ovakvi rezultati važan su doprinos primjeni EP-a u multimodalnom praćenju ishoda osoba oboljelih od MS-a. SSEP n. tibialisa poznati su kao modalitet EP-a s najvećom senzitivnošću u dijagnostici i praćenje osoba oboljelih od MS-a. U objavljenim radovima SSEP n.

tibialisa korelirao je s brzinom hoda te nalazom prisutnih demijelinizacijskih lezija na MR-u mozga i kralježnične moždine osoba oboljelih od MS-a (30,31). SSEP n. medianusa nije pokazao statistički značajne korelacije s vrijednostima EDSS-a i Urinary FS-a, što tumačimo kraćim ukupnim neuroanatomskim putem u usporedbi s SSEP n. tibialisa kao i drugačijom anatomijom puta kojom prolazi signal EP-a u odnosu na mokraćne centre.

Učinjena analiza ukupnoga broja i neuroanatomske lokalizacije lezija u vratnoj kralježnici nije pokazala korelaciju s vrijednostima EDSS-a, Urinary FS-a, ispitivanih valova EP-a te rezultatima upitnika. Statistička značajnost dokazana je za korelaciju prisutnosti demijelinizacijske lezije u moždanome deblu i produžene latencije N20 i P40 valova obostrano u SSEP n.medianusa i tibialisa kao i valova N22 i N22a kod desnoga SSEP n. tibialisa. Naši su rezultati u skladu s prethodnim rezultatima komparativnih analiza lezija moždanoga debla na MR-u i EP-u (32).

Ograničenje ovoga istraživanja jest nemogućnost pribavljanja nalaza MR-a koji je snimljen u kratkome periodu prije uključanja u istraživanje. Tijekom istraživanja neurološki pregled, EDSS, Urinary FS, EP kao i ICIQ upitnici učinjeni su na isti dan, dok je dio bolesnika (koji u praćenju rade MR jednom godišnje) imao nalaze stare nekoliko mjeseci. Iako MR parametri nisu bili glavni cilj istraživanja, vjerujemo da bi nalazi analize korelacija s MR parametrima bili točniji i precizniji te doprinijeli boljemu razumijevanju i nadopunjavanju kliničkih, morfoloških i neurofizioloških metoda. Naše istraživanje temeljilo se na kliničkim neurološkim, neuroradiološkim i neurofiziološkim metodama, no kod budućih opsežnijih istraživanja planiraju se uključiti i rezultati urološke odnosno urodinamske obrade.

6. ZAKLJUČAK

Rezultati ovoga istraživanja pokazali su jasnu povezanost kliničkih neuroloških nalaza oboljelih od multiple skleroze vezanih uz poremećenu regulaciju ciklusa mokrenja s rezultatima upitnika za prekomjerno aktivan mjehur te rezultatima evociranih potencijala i nalaza magnetske rezonancije.

S obzirom da se radi o mladim bolesnicima te radno aktivnoj populaciji, neophodno je uz praćenje neurološkoga statusa posebnu važnost dati mokraćnome funkcionalnom sustavu radi moguće pojave depresije, izostanka s radnoga mjesta i utjecaja na kvalitetu života oboljelih.

Rezultati našega istraživanja ističu vrijednost multimodalne obrade u kojoj oboljeli uz anamnestičke podatke mogu i specijaliziranim upitnicima objektivizirati razinu utjecaja oštećenja mokraćnoga funkcionalnog sustava na svakodnevni život. Pregledom dostupne literature ovo je prvo istraživanje koje na ovakav način donosi uvid u oštećenje mokraćnoga sustava.

Kliničkim pregledom, neuroradiološkom i neurofiziološkom obradom možemo dobiti uvid u anatomsko, morfološko i neurofiziološko te funkcionalno oštećenje pojedinoga sustava pa tako i mokraćnoga te pravovremeno započeti liječenje. Oboljelima od multiple skleroze nužno je omogućiti multimodalno praćenje, što znači u dijagnostiku i liječenje uključiti različite specijaliste i subspecijaliste, kao što se radi u sveobuhvatnim specijaliziranim centrima, koje bi u budućnosti trebala imati i Republika Hrvatska.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Terezi Gabelić koja mi je pružila priliku sudjelovanja u ovome istraživanju i pisanju ovoga rada, na cjelokupnoj pomoći, savjetima, strpljenju i podršci. Velika hvala i djelatnicima Laboratorija za evocirane potencijale KBC-a Zagreb i djelatnicima Dnevne bolnice Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb na pomoći u prikupljanju potrebnih podataka.

Zahvaljujem profesorima Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na prenesenom znanju tijekom studija. Zahvaljujem svim svojim kolegicama i kolegama na podršci i međusobnom bodrenju.

Zahvaljujem svojoj prijateljici i kolegici Jani na ljubavi, razumijevanju i uspomenama koje smo stekle tijekom studija.

Zahvaljujem svojoj prijateljici Ivi na svim riječima ohrabrenja i utjehe onda kad ih je bilo najpotrebnije čuti.

Zahvaljujem svojim prijateljicama Dori G., Dori H., Niki, Neri, Nadji, Manueli, Lari, Hani, Katarini, Viktoriji i Maji.

Zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci tijekom studija –

bakama,

bratu Karlu,

bratu Ivanu

i

bratu Janu.

’O Sole Mio –

Mama i tata, hvala Vam.

Vama i posvećujem ovu diplomu.

8. POPIS LITERATURE

1. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. U: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing, 2023 [ažurirano 7. 9. 2022.; pristupljeno 10. 2. 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>
2. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.049
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA i sur. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841
4. Habek M, Adamec I, Barun B, Crnošija L, Gabelić T, Krbot Skorić M. Clinical Neurophysiology of Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;958:129-139. doi: 10.1007/978-3-319-47861-6_8
5. Habek M, Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjega živčanoga sustava: Multipla skleroza. U: Brinar V, i sur. *Neurologija za medicinare.* 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 327-332.
6. Zadro I. Čimbenici rizika i patogeneza multiple skleroze. *Medix.* 2020; 142:121-6.
7. Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses.* 2020 Jun 13;12(6):643. doi: 10.3390/v12060643
8. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, i sur. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol.* 2022 Sep 23;13:996469. doi: 10.3389/fimmu.2022.996469
9. Višnjić D. Imunotolerancija i autoimunost. U: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Stanična i molekularna imunologija.* 8. izd.. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str. 213-339.
10. Alcina A, Abad-Grau Mdel M, Fedetz M, Izquierdo G, Lucas M, Fernández O i sur. Multiple sclerosis risk variant HLA-DRB1*1501 associates with high expression of DRB1 gene in different human populations. *PLoS One.* 2012;7(1):e29819. doi: 10.1371/journal.pone.0029819
11. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G i sur.. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2

12. Cabrera CM. Oligoclonal bands: An immunological and clinical approach. *Adv Clin Chem.* 2022;109:129-163. doi: 10.1016/bs.acc.2022.03.004
13. Habek M, Adamec I, Barun B, Bašić Kes V, Bogoj Raspopović A, Duka Glavor K i sur.. Treatment of relapsing multiple sclerosis - recommendations of the Croatian Neurological Society. *Croat Med J.* 2022 Aug 31;63(4):379-388. doi: 10.3325/cmj.2022.63.379
14. Goldschmidt C, McGinley MP. Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2021 Feb;39(1):21-33. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.002
15. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 2021 Feb 23;325(8):765-779. doi: 10.1001/jama.2020.26858
16. Rahman M, Siddik AB. Neuroanatomy, Pontine Micturition Center. U: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 [ažurirano 5. 9. 2022.; pristupljeno 10. 2. 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557419/>
17. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jun;9(6):453-66. doi: 10.1038/nrn2401
18. Khalaf KM, Coyne KS, Globe DR, Armstrong EP, Malone DC, Burks J. Lower urinary tract symptom prevalence and management among patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2015 Jan-Feb;17(1):14-25. doi: 10.7224/1537-2073.2013-040
19. Torad H, Shalaby N, Hussein HA, Sadek SZ, Sbdelazim M.S. Yegia A, i sur. Bladder and urodynamic changes in multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2020;56,47. doi: [10.1186/s41983-020-00178-z](https://doi.org/10.1186/s41983-020-00178-z)
20. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2004;23(4):322-30. doi: 10.1002/nau.20041
21. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
22. Tudor KI, Bošnjak Pašić M, Nađ Škegro S, Bakula M, Nemir J, Mustač F, i sur. Lower Urinary Tract Symptoms and Depression in Patients with Multiple Sclerosis. *Psychiatr Danub.* 2020 Nov;32(Suppl 4):511-519.
23. ICIQ | The International Consultation on Incontinence Questionnaire [internet]. Bristol: Bristol Urological Institute; 2023. [pristupljeno 15. 4. 2023.]. Dostupno na: <https://iciq.net/>

24. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž, Cerovečki I, Roginić D, Habek M i sur. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J*. 2018 Apr 30;59(2):65-70. doi: 10.3325/cmj.2018.59.65
25. Stoffel JT. Chronic Urinary Retention in Multiple Sclerosis Patients: Physiology, Systematic Review of Urodynamic Data, and Recommendations for Care. *Urol Clin North Am*. 2017 Aug;44(3):429-439. doi: 10.1016/j.ucl.2017.04.009
26. Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Kay HE, Reynard J, Chapple C, i sur. The ICS-'BPH' Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. *Br J Urol*. 1996 Apr;77(4):554-62. doi: 10.1046/j.1464-410x.1996.93013.x
27. Leocani L, Rocca MA, Comi G. MRI and neurophysiological measures to predict course, disability and treatment response in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2016 Jun;29(3):243-53. doi: 10.1097/WCO.0000000000000333
28. MS barometar 2020. Assessing the gaps in care for people with multiple sclerosis across Europe [Internet]. Brussels: EMSP; 2021 [pristupljeno 20. 4, 2023.]. Dostupno na: <https://www.healthpolicypartnership.com/app/uploads/MS-Barometer-2020.pdf>
29. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287-300. doi: 10.1038/s41582-019-0170-8
30. Krbot Skorić M, Crnošija L, Gabelić T, Adamec I, Habek M. Relationship Between Sensory Dysfunction and Walking Speed in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *J Clin Neurophysiol*. 2018 Jan;35(1):65-70. doi: 10.1097/WNP.0000000000000431
31. Wuschek A, Bussas M, El Hussein M, Harabacz L, Pineker V, Pongratz V, i sur. Somatosensory evoked potentials and magnetic resonance imaging of the central nervous system in early multiple sclerosis. *J Neurol*. 2023 Feb;270(2):824-830. doi: 10.1007/s00415-022-11407-1
32. Ko KF. The role of evoked potential and MR imaging in assessing multiple sclerosis: a comparative study. *Singapore Med J*. 2010 Sep;51(9):716-20.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 07.03.1999. u Zagrebu. Nakon pohađanja OŠ Brune Bušića u Velikoj Mlaci i I. gimnazije u Zagrebu, upisujem integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Za svoj rad „Procjena disfunkcije mokraćnog mjehura kod osoba oboljelih od multiple skleroze“ nagrađena sam Dekanovom nagradom za znanstveni rad u akademskoj godini 22./23., a njegov daljnji uspjeh prepoznat je i na europskim kongresima gdje su mu objavljeni poster i sažeci. Također sam autorica članka *Single-Center Experience of Pediatric Cystic Kidney Disease and Literature Review* objavljenog u časopisu *Children*. Tijekom studija sudjelovala sam na profesionalnoj studentskoj razmjeni u Lisabonu u pedijatrijskoj bolnici *Hospital de Dona Estefânia* te bila voditeljica Studentske sekcije za onkologiju i imunologiju.

10. SAŽETAK

Sara Grlić

Procjena disfunkcije mokraćnoga mjehura kod osoba oboljelih od multiple skleroze

Multipla skleroza autoimuna je bolest s kroničnim progresivnim tijekom. Imunosni sustav u bolesti oštećuje mijelinsku ovojnicu živaca, što dovodi do oslabljenoga aksonskog provođenja, koje se manifestira neurološkim ispadima ovisno o mjestu lezije. Kako je mokrenje regulirano iz više centara koji se nalaze na različitim mjestima u živčanome sustavu, lezije na bilo kojoj od tih lokacija mogu dovesti do urinarnih smetnji. Kod 42 ispitanika učinjen je neurološki status s određivanjem EDSS-a i Urinary FS-a, snimljen je SSEP n. medianusa i tibialisa te su svi ispitanici ispunili ICIQ ocjenске ljestvice kvalitete života i prekomjerno aktivnoga mjehura. Za analizu su uzeti nalazi posljednjega dostupnog MR-a moždanoga debla i kralježnične moždine koji su učinjeni u sklopu rutinske obrade. Cilj istraživanja bilo je utvrđivanje povezanosti rezultata neurološkoga statusa, neurofiziološke i neuroradiološke obrade s ICIQ upitnicima.

Rezultati istraživanja pokazali su statistički značajnu povezanost ICIQ upitnika s kliničkim vrijednostima EDSS-a i Urinary FS-a s kao i s vrijednostima P40 vala u SSEP n. tibialisa. Još jednom je potvrđena korelacija između onesposobljenosti u neurološkome statusu i vrijednostima SSEP n. tibialisa.

Multimodalnom obradom bolesnika i specijaliziranim upitnicima možemo objektivizirati probleme s mokraćnim sustavom, koji često prate bolesnike s MS-om i narušavaju im kvalitetu života, te im omogućiti rano liječenje.

Ključne riječi: multipla skleroza, urinarna disfunkcija, somatosenzorni evocirani potencijali, ICIQ upitnici

11. SUMMARY

Sara Grlić

Assessment of bladder dysfunction in multiple sclerosis patients

Multiple sclerosis is an autoimmune disease with chronic progressive course. The immune system in the disease damages the myelin lining of the nerves, leading to impaired axone conduction, which is manifested by neurological outbursts depending on the location of the lesion. As urination is regulated from multiple centers located in different locations in the nervous system, lesions at any of these locations can lead to urinary disturbances. In 42 subjects, neurological status was performed with determination of EDSS and urinary FS, SSEP n. medianus and tibialis were recorded, and all subjects fulfill ICIQ quality of life and overactive bladder rating scale. The last available brain and spinal cord MRI recorded as part of routine work-up was analysed. The aim of the study was to determine the correlation of neurological status, neurophysiological and neuroradiological work-up with the results of the ICIQ questionnaires.

The results of the study showed a statistically significant association of the ICIQ questionnaire with clinical parameters EDSS and urinary FS as well as with P40 wave values in SSEP n. tibialis. The correlation between neurological disability and SSEP n. tibialis values was once again confirmed.

Multimodal evaluation of patients and specialized questionnaires can objectify problems with the urinary system that often accompany MS patients and greatly impair their quality of life, allowing them to receive early treatment.

Key words: multiple sclerosis, urinary dysfunction, somatosensory evoked potentials, ICIQ questionnaires