Procjena oštećenja moždanoga debla vestibularnim evociranim miogenim potencijalima (VEMP) u relapsno-remitirajućoj multiploj sklerozi

Gabelić, Tereza

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:233086

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tereza Gabelić, dr.med.

Procjena oštećenja moždanoga debla vestibularnim evociranim miogenim potencijalima (VEMP) u relapsno-remitirajućoj multiploj sklerozi

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tereza Gabelić, dr.med.

Procjena oštećenja moždanoga debla vestibularnim evociranim miogenim potencijalima (VEMP) u relapsno-remitirajućoj multiploj sklerozi

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Disertacija je izrađena u Klinici za neurologiju, KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te u Laboratoriju za kognitivnu i eksperimentalnu neurofiziologiju KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: doc.dr.sc. Mario Habek, dr.med.

Zahvaljujem mom mentoru doc.dr.sc. Mariu Habeku na stručnom vodstvu i poticaju na rad te dipl.ing. Magdaleni Krbot Skorić na pomoći tijekom izrade doktorata i obrade podataka.

Hvala mojim kolegama i prijateljima s odjela neurologije VI Ivani, Barbari, Ivanu i Višnji na strpljenju i podršci.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su bili uz mene tijekom ostvarenja ovog cilja.

SADRŽAJ

1. UVOD…… 1

1.1 Klinički simptomi zahvaćenosti moždanoga debla u MS-u……. 2

1.2. Različite kliničke prezentacije……...3

1.2.1. Dvoslike……..3

1.2.2. Osjetni simptomi lica……4

1.2.3. Smetnje ravnoteže/Vrtoglavica……..4

1.3. MR u dijagnozi i praćenju progresije bolesti……4

1.4. MR u dijagnostici oštećenja moždanoga debla u MS-u……6

1.5. Elektrofiziološka dijagnostika lezija moždanoga debla u MS-u……....7

1.5.1. Evocirani potencijali……7

1.5.2. AEP……8

1.5.3. VEMP……9

2. HIPOTEZA……..15

3. CILJEVI.....16

3.1. Glavni cilj istraživanja.....16

3.2. Ostali ciljevi istraživanja.....16

4. ISPITANICI I METODE.....17

4.1. Ispitanici.....17

4.2. MR parametri.....19

4.3. VEMP.....19

4.4. Analiza VEMP varijabli.....23

4.5. Statistička analiza podataka.....26

5. REZULTATI.....27

5.1. Deskriptivna statistika.....27

5.2. Usporedba ispitivanih varijabli između skupina.....34

5.3. Blokovi provođenja.....39

5.4. Analiza binarnih VEMP varijabli.....42

5.5. VEMP score.....44

5.6. EDSS.....49

5.7. MR moždanoga debla.....52

5.8. Analiza BSFS-a (Skupina 2).....59

5.9. Omjer asimetrije.....61

6. RASPRAVA.....65

7. ZAKLJUČCI.....73

8. SAŽETAK.....76

9. SUMMARY.....78

10. POPIS LITERATURE.....80

11. BIOGRAFIJA.....85

12. DODACI.....86

KRATICE

AEP - slušni evocirani potencijali

BSFS - *brainstem functional system score*

CIS - klinički izolirani sindrom

CSF - cerebrospinalna tekućina (likvor)

DTI - *difusion tensor imaging*

EDSS - *Expanded Disability Status Scale*

FLAIR - *fluid attenuation inversion recovery*

FLM - fasciculus longitudinalis medialis

fMRI - funkcijski MR

FOV - *field of view*

FS - funkcijski sustav

FSE - *fast spin echo*

L - lijevo

LOG - logički izraz binarne varijable

MR - magnetska rezonanca

MS - multipla skleroza

MTR - *magnetisation transfer ratio*

OCB - oligoklonske vrpce

OM - okularni mišić

PD - *proton density*

R - desno

RIS - radiološki izolirani sindrom

RR - relapsno- remitirajuća

SCM - sternokleidomastoidni mišić

SP - sekundarno progresivna

SPL - *sound pressure level*

SSEP - somatosenzorni evocirani potencijali

T - Tesla

TE - *time echo*

TR - *time of repetition*

VEMP - vestibularni evocirani miogeni potencijali

VEP - vidni evocirani potencijali

1. UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična idiopatska upalna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava koja zahvaća mlade odrasle osobe između 20.- 40. godine života te je nakon prometnih nesreća vodeći uzrok invaliditeta u ovoj životnoj dobi. MS je obilježena demijelinizacijom, multifokalnom upalom, reaktivnom gliozom te gubitkom oligodendrocita i aksona u mozgu i kralježničkoj moždini.[1] Klinički izolirani sindrom (CIS) predstavlja prvi klinički događaj koji upućuje na upalnu demijelinizacijsku bolest središnjeg živčanog sustava. Kao i svaki relaps multiple skleroze, CIS se definira kao akutno ili subakutno nastali neurološki simptom koji traje najmanje 24h u odsustvu povišene tjelesne temperature i encefalopatije.[2] CIS je izoliran u vremenu (monofazičan) i obično izoliran u prostoru (monofokalan), a tri tipične kliničke prezentacije CIS-a su optički neuritis, nepotpuni transverzalni mijelitis te simptomi od strane moždanoga debla i/ili maloga mozga. Najvažniji prognostički čimbenik konverzije CIS-a u MS je nalaz magnetske rezonance (MR). Čak 80-85% bolesnika s CIS-om koji imaju demijelinizacijske lezije na MR-u mozga razvit će klinički definitivnu MS, u usporedbi s 21% bolesnika sa CIS-om čiji MR ne pokazuje demijelinizacijske lezije.[3] Postoje brojni rizični čimbenici za konverziju CIS-a u MS,[4,5] a jedan od važniji čimbenika rizika je i prisustvo infratentorijskih lezija na MR-u mozga. Zhang i suradnici u meta analizi učinjenoj na 24 istraživanja su pokazali da bolesnici sa CIS-om s prisutnim infratentorijskim lezijama na MR-u u usporedbi sa onim bolesnicima s CIS-om koji nemaju infratentorijskih lezija imaju statistički značajno ($p=0.0008$) veći rizik prijelaza u MS.[6]

Prisustvo infratentorijskih lezija povezano je sa lošijim *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) te je jedan od glavnih prediktora buduće onesposobljenosti.[7] Uvođenje novih dijagnostičkih kriterija za diseminaciju u vremenu i prostoru utjecalo je na postotak radiološke konverzije u

trogodišnjim i petogodišnjim studijama.[8] Runia i suradnici pratili su 178 bolesnika sa CIS-om kroz ukupno 5 godina te pokazali da se dijagnoza MS-a postavlja statistički značajno brže (p=0.007) upotrebom revidiranih McDonalovih kriterija iz 2010 u odnosu na kriterije 2005.[9] S obzirom na veliku važnost prisustva lezija moždanoga debla u kliničkom tijeku i dugoročnoj prognozi bolesti, cilj ovog istraživanja bio je utvrdili ulogu vestibularnih evociranih miogenih potencijala (VEMP-a) u ranoj detekciji istih te pokazati komplementarnost ove dostupne i jeftine parakliničke metode sa nalazima MR-a što je trenutno najvažnija paraklinička metoda u postavljanju dijagnoze MS-a i praćenju tijeka bolesti.

1.1. Klinički simptomi zahvaćenosti moždanoga debla u MS-u

U tijeku bolesti 65% bolesnika s MS-om ima jedan ili više kliničkih znakova zahvaćenosti moždanoga debla i/ili maloga mozga.[10] Kako je prisustvo infratentorijskih lezija vezano uz dugoročnu prognozu bolesnika s CIS-om te njihovo postojanje može pomoći u identifikaciji bolesnika s visokim rizikom prijelaza u klinički definitivnu MS, potrebno je dobro poznavati kliničku prezentaciju lezija moždanoga debla.[11-13] Iako postoji relativno dobra korelacija između kliničkih znakova lezija moždanoga debla i ukupnog broja T2 lezija, odnos kliničkih i radioloških parametara je u velikoj mjeri nepouzdan, što nazivamo kliničko-radiološkim paradoksom. [14] Najčešći klinički simptom moždanoga debla u MS-u su dvoslike (68%), a slijede ih osjetni simptomi lica (32%), nestabilan hod (30.7%), vrtoglavica (18.7%), oscilopsija (14.7%), facijalna pareza/hemispazam (14.7%), mučnina i/ili povraćanje (13.3%), trigeminalna neuralgija (13.3%), dizartrija (konstantna/paroksizmalna) (9.3%), hipoakuzija (9.3%), miokimija (4%), disgeuzija (4%), somnolencija (2.7%) i disfagija (1.3%).[15] Lezije moždanoga debla vrlo su česte u bolesnika s MS-om te predstavljaju ukupno 20% pacijenata s CIS-om. Tipičnim znakovima za

MS smatraju se bilateralna intrenuklearna oftalmoplegija, ataksija, unilateralni nistagmus, pareza VI. kranijskog živca te hipoestezija lica. [2]

1.2. Različite kliničke prezentacije:

1.2.1. Dvoslike

Demijelinizacijske lezije koje zahvaćaju nuklearni ili infranuklearni dio kranijskih živaca koji upravljaju bulbomotorikom ili fasciculus longitudinalis medialis (FLM) mogu izazvati oftalmoplegiju odnosno dovesti do pojave simptoma dvoslika. U istraživanju Zadro i suradnika od ukupno 483 bolesnika sa CIS-om i MS-om lezija okulomotoriusa verificirana je kao početni simptom u 2 (0.4%) bolesnika.[16] U navedenom istraživanju lezija abducensa utvrđena je kao početni simptom u 3 (0.6%), a kao simptom relapsa u 2 (0.4%) bolesnika. Drugo istraživanje provedeno na 327 bolesnika sa kliničkim simptomom dvoslika identificiralo je 10 bolesnika čiji su simptomi bili prezentacija CIS-a. Od ovih 10 bolesnika, 6 je imalo leziju abducensa dok su ostali imali internuklearnu oftalmoplegiju te sindrom jedan i pol.[17] Od 10 bolesnika 7 je imalo na MR-u mozga vidljivu asimptomatsku demijelinizacijsku leziju. Od navedenih 10, 7 bolesnika imalo je kliničko i/ili radiološko pogoršanje bolesti te su zadovoljili kriterije za klinički definitivnu MS. Iako su prema dosadašnjim istraživanjima lezije moždanoga debla povezane s povećanom stopom konverzije iz CIS-a u klinički definitivnu MS te uz veću onesposobljenost,[13] u navedenom su se istraživanju dvoslike u sklopu CIS-a s odgovarajućom lezijom na MR-u mozga oporavile tijekom vremena, neovisno o kasnijoj konverziji u MS, veličini lezije na MR-u, te kliničkoj težini oftalmoplegije.

1.2.2. Osjetni simptomi lica

Iza dvoslika osjetni simptomi lica najzastupljeniji su po učestalosti, te se tijekom bolesti javljaju u oko 1/3 bolesnika s MS-om, no za razliku od drugih kliničkih simptoma specifičnih za moždano deblo, osjetni simptomi lica vezani su za niži rizik konverzije u klinički definitivnu MS ($p=0.007$).[15] Najčešće kliničke slike iz ove skupine simptoma su trigeminalna neuralgija i bezbolna utrnulost jedne polovice lica.[16,18]

1.2.3. Smetnje ravnoteže/Vrtoglavica

Vrtoglavica se javlja kao prvi simptom u 20% bolesnika sa MS-om, dok se u 50% bolesnika javlja za vrijeme trajanja bolesti.[7] Lezije u vestibularnim jezgrama i zoni ulaska vestibularnog živca u moždano deblo predstavljaju najčešće lokacije demijelinizacijskih lezija koje mogu izazvati vrtoglavicu u bolesnika s MS-om. Iako je vrtoglavica čest simptom MS-a, uvijek je potrebno istražiti i druge moguće uzroke vrtoglavice, osobito vrtoglavice periferne etiologije. Tako je u istraživanju Frohmana i suradnika najčešći razlog vrtoglavice u bolesnika s MS-om bio benigni paroksizmalni pozicijski vertigo (BPPV).[19] Iako se za vrijeme trajanja bolesti smetnje ravnoteže javljaju u gotovo 80% bolesnika s MS-om,[7] ukupan broj simptoma moždanoga debla nije se pokazao kao prediktor konverzije u klinički definitivnu MS.[15]

1.3. MR u dijagnozi i praćenju progresije bolesti

Dijagnoza MS-a temelji se na dokazu diseminacije bolesti u vremenu i prostoru te na isključenju alternativnih dijagnoza.[2] MR predstavlja najvažniji paraklinički kriterij u dijagnozi i diferencijalnoj dijagnozi MS-a. Lezije na MR-u mozga tipično su ovalnog ili eliptičnog oblika i

asimetrično su raspoređene u periventrikularnoj i jukstakortikalnoj bijeloj tvari, moždanom deblu i malom mozgu.[20]

Osim mozga, česta i tipična lokalizacija demijelinizacijskih lezija je i kralježnička moždina. Lezije se najčešće nalaze u vratnom dijelu, obično više u perifernom nego centralnom dijelu medule, te zahvaćaju do dva vertebralna segmenta u dužinu. Prisustvo lezija u kralježničkoj moždini izrazito je važan prediktor konverzije CIS-a u klinički definitivnu MS.[21,22]

Trenutno važeći dijagnostički kriteriji za multiplu sklerozu su revidirani McDonaldovi kriteriji iz 2010.[8] Novost u kriterijima iz 2010. godine je da su uključeni Swantonovi MR kriteriji koji omogućuju postavljanja kriterija diseminacije u vremenu i prostoru na osnovi jednog MR-a.[20] Navedeno znači da se dijagnoza može postaviti u bolesnika s jednim relapsom bolesti koji na nalazu MR-a ima dokaz diseminacije u vremenu i prostoru. Diseminacija u prostoru dokazana je ukoliko je na MR-u prisutna ≥1 T2 lezija na najmanje 2 od 4 područja CNS-a tipičnih za MS (periventrikularno, jukstakortikalno, infratentorijsko ili spinalno), s napomenom da simptomatska lezija moždanoga debla ili kralježničke moždine ne ulazi u ovaj zbroj lezija. Diseminacija u vremenu dokazuje se istovremenom prisutnošću asimptomatskih gadolinijem obojanih i neobojanih lezija ili novom T2 i/ili gadolinijem obojanom lezijom (lezijama) na naknadnom MR-u, bez obzira na vrijeme snimanja u odnosu na početni MR.

U bolesnika s definitivnim MS-om, korelacija neurološkog statusa i nalaza konvencionalnog MR-a prilično je slaba, što se može objasniti niskom specifičnošću MR-a u razlikovanju različitih patofizioloških mehanizama oštećenja te mogućnosti razlikovanja neuroinflamacije i neurodegeneracije. Iz toga proizlazi takozvani kliničko radiološki paradoks koji je posebno izražen kod vrijednosti EDSS-a viših od 4.0.[14] Upotreba nekonvencionalnih MR tehnika kao što su *diffusion tensor imaging* (DTI), *magnetisation transfer ratio* (MTR), funkcijskog MR-a

(fMRI) te upotreba MR uređaja visoke jakosti magnetskog polja (≥3T) pokazala je bolju korelaciju s EDSS-om. Nekonvencionalne MRI tehnike pokazale su također bolju korelaciju s kognitivnim oštećenjem, umorom i kvalitetom života.[23] Zbog navedenih nedostataka neophodan je razvoj i primjena novih dijagnostičkih tehnika u praćenju kliničkog tijeka MS-a.

1.4. MR u dijagnostici oštećenja moždanoga debla u MS-u

Slikovni prikaz moždanoga debla predstavlja dijagnostički izazov zbog kompleksne anatomije ove regije. Za dokazivanje lezija moždanoga debla u MS-u koristi se *fast spin echo* (FSE) tehnika sa slojevima debljine <3mm i rezolucije <1mm. Ovakvi slojevi rezultiraju manjim brojem artefakata koji su prisutni u moždanom deblu zbog pulsirajućeg učinka likvora.[24] T2 *fluid attenuation inversion recovery* (FLAIR) sekvence se ne koriste u procijeni lezija moždanoga debla zbog slabe mogućnosti razlikovanja ove metode između lezija i normalnog parenhima.[25] U usporedbi sa standardnim FLAIR i T2 FSE sekvencama najveća osjetljivost u otkrivanju demijelinizacijskih lezija moždanoga debla u MS-u se postiže upotrebom *double inversion recovery* (DIR) na MR uređajima jakosti 3T.[26]

Nekoliko studija pokazalo je vezu između prisustva infratentorijskih lezija i dugoročne prognoze u bolesnika s CIS-om. Tintore i suradnici pokazali su na 246 bolesnika sa CIS-om da prisutnost najmanje jedne demijelinizacijske lezije u moždanom deblu povećava rizik konverzije u MS ($p<0.001$) te rizik onesposobljenosti ($p=0.026$). U istoj studiji autori su pokazali da prisutnost infratentorijske lezije također povećava rizik postizanja EDSS 3.0 ($p=0.008$) u bolesnika sa ukupno 9 ili više lezija na MR-u mozga.[13]

Istraživanje Minneboo i suradnika na 42 bolesnika sa CIS-om tijekom medijana praćenja od 8.7 godina pokazalo je da prisutnost najmanje dvije ili više infratentorijskih lezija najbolje predviđa

dugoročnu onesposobljenost, dok T1 hipodenzne lezije i gadolinijem obojane lezije nisu pokazale prognostičku vrijednost.[27]

Osim fizičke onesposobljenosti postoji i pozitivna korelacija između volumena infratentorijskih T2 lezija i oštećenja kognitivnih funkcija u bolesnika s MS-om.[28]

MR-om se osim broja i smještaja demijelinizacijskih lezija može utvrditi smanjenje volumena mozga, moždanoga debla i kralježničke moždine, što su mogući pokazatelji progresije bolesti.[29] Nije nađena značajna korelacija između volumena moždanoga debla sa EDSS-om, no volumen produžene moždine značajno korelira sa volumenom vratne medule te može poslužiti kao potencijalni biomarker oštećenja kralježničke moždine u MS-u.[7]

U neuroanatomskoj distribuciji lezija u infratentorijskoj regiji, 27% istih bilo je smješteno u mezencefalonu, 46% u ponsu, 9% u produženoj moždini, 18% u srednjem cerebelarnom pedunklu i 6% u malom mozgu.[30] Za razliku od dobre korelacije između oštećenja moždanoga debla i ukupnog broja T2 lezija, anatomska lokalizacija lezija na MR-u moždanoga debla ne korelira adekvatno sa kliničkim znakovima lezije moždanoga debla što potvrđuje i studija Nakashima i suradnika u kojoj je svega 60% bolesnika sa kliničkim znakovima lezije moždanoga debla imalo odgovarajuću leziju na MR-u moždanoga debla.[30]

1.5. Elektrofiziološka dijagnostika lezija moždanoga debla u MS-u

1.5.1. Evocirani potencijali

Evocirani potencijali (EP) su dugi niz godina upotrebljavani u dijagnostičkoj obradi i praćenju bolesnika s MS-om no njihova klinička upotreba smanjila se nakon uvođenja MR-a. Uvođenje MR-a u kliničku praksu je dovelo do izbacivanja EP-a iz novih dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze MS-a iz 2010. godine. No EP za razliku od MR-a koji je morfološka

pretraga, daju odgovor o funkcionalnom stanju mozga i kralježničke moždine. Patološki odgovor u EP-u manifestira se produženim latencijama i blokom provođenja, što govori o demijelinizaciji u određenom neuroanatomskom putu te sniženim amplitudama što govori u prilog sekundarnoj aksonalnoj degeneraciji.[31] Somatosenzorni EP (SSEP), motorički EP (MEP) kao i vidni EP (VEP) te slušni evocirani potenciji (AEP) najčešće su upotrebljavane neurofiziološke metode u obradi bolesnika s MS-om. Slično kliničko radiološkom paradoksu opisan je i poznat kliničko-neurofiziološki i MR-neurofiziološki paradoks.[32] U bolesnika s relapsno-remitirajućom (RR) MS-om ukupan broj patoloških EP-a je pokazao jaču korelaciju s EDSS-om u usporedbi s ukupnim brojem T2 lezija.[7] Invernizzi i suradnici su osmislili takozvani EP zbroj u kojem su gradirali abnormalnosti VEP-a, akustičkih evociranih potencijala moždanoga debla (BAEP-a), MEP-a i SSEP-a te pokazali statistički značajnu korelaciju EP zbroja s EDSS-om nakon 1, 3 i 5 godina praćenja s najvećom osjetljivošću i specifičnošću u predviđanju vrijednosti EDSS-a 4.0 i 6.0. Značajnost je posebno bila izražena za MEP-e i SSEP-e. U istoj studiji potvrđen je povećani rizik onesposobljenosti u bolesnika čiji je EP zbroj bio veći od medijana istog. Korelacija između abnormalnosti evociranih potencijala i EDSS-a pokazala se većom od korelacije konvencionalnog MR-a sa EDSS-om.[33] U bolesnika s CIS-om koji je prezentirao izoliranim kliničkim znakovima moždanoga debla nije utvrđena statistički značajna razlika u inicijalnim neurofiziološkim parametrima između bolesnika koji su razvili i koji nisu razvili klinički definitivnu MS.[7]

1.5.2. AEP

Slušnim evociranim potencijalima ispituje se integritet neuroanatomskog puta od slušnog živca do cerebralnog korteksa, a najčešće upotrebljavani AEP su: BAEP, slušni potencijali srednje latencije odgovora (AMLR) i kognitivni evocirani potencijali (P300). BAEP se sastoji od 7

valova koji se generiraju na akustičkom putu, a u kliničkoj primjeni najviše se upotrebljava latencije odgovora prvih pet valova. Evaluirajući latencije pojedinih valova, kao i međulatencija odgovora između I i III, III i V te I i V vala može se zaključiti nalazi li se patološka lezija u gornjem ili donjem dijelu moždanoga debla.[34] Matas i suradnici u svom su istraživanju našli statistički značajno produženje latencija BAEP-a i Na vala AMRL-a u bolesnika s MS-om u usporedbi sa zdravim kontrolama.[34] Iako je upotreba samog BAEP-a insuficijentna u otkrivanju asimptomatskih lezija moždanoga debla[35] njihova je uloga u dijagnosti važna u praćenju promjena u slušnom putu te elektrofiziološkoj potvrdi klinički simptomatskih lezija moždanoga debla i akustičnog puta.[36] Učinjena na manjem broju bolesnika studija Ko i suradnika pokazala je da AEP nalazi leziju u auditornom putu u postotku koji je gotovo sličan MR-u.[37] Naša skupina nedavno je objavila rad u kojem je usporedila nalaze neurološkog statusa (EDSS-a) odnosno dijela koji se odnosi na kliničke znakove oštećenja moždanoga debla (*brainstem functional system score* - BSFS) s nalazima BAEP-a, MR-a te nalaza vestibularno evociranih miogenih potencijala (VEMP) koji se sastoje od odgovora detektiranog na okularnim mišićima (oVEMP) te od odgovora detektiranih na cervikalnim, odnosno na sternokleidomastoidnim mišićima (cVEMP). Nijedna od ovih metoda nije pokazala statistički značajnu prednost u otkrivanju lezija moždanoga debla, dok je kombinacija oVEMP-a i cVEMP-a pokazala superiornost pred drugim navedenim metodama.[38] Osim BAEP-a u kliničkoj praksi u upotrebi su i kognitivni evocirani potencijali kod kojih produžena latencija vala P300 implicira kognitivnu disfunkciju u bolesnika sa MS-om.[39]

1.5.3. VEMP

Vestibularni evocirani miogeni potencijali (VEMP) su miogeni odgovori kratke latencije izazvani zračno ili koštano provedenim impulsom koji se registrira koristeći površinsku

elektrodu smještenu iznad ispitivanog mišića. VEMP kakav ga danas znamo prvi su opisali Colebatch i Halmagyi 1992 godine[40] te Colebatch i suradnici 1994 godine[41], koji su mjerili elektromiografsku aktivnost steronokleidomastoidnog mišića nakon vestibularne stimulacije kratkim pulsom zvuka (klik). Tada su dokazali manifestaciju vestibulokoličnog refleksa, koji je rezultirao aktivacijom vestibularnog živca i jezgara, medijalnog vestibulospinalnog puta, akcesornog živca i njegove jezgre te sternokleidomastoidnog mišića.[40] Od tog početnog izvješća VEMP je postao standardni dijagnostički test u ispitivanju otolitne (predominantno sakularne) funkcije, sa širokom upotrebom u neurologiji i otologiji. Slični mišićni odgovori zabilježeni su i u drugim mišićima, od čega je klinički najinteresantniji odgovor detektiran nad okularnim mišićima. Ispitivanja učinjena na okularnim mišićima pokazali su da se odgovori kratkih latencija mogu zabilježiti nad ekstraokularnim mišićima kao dio vestibulookularnog refleksa i da nastaju aktivacijom utrikularnih receptora, vestibularnog živca i jezgara te se prenose preko FLM-a, okulomotornih jezgara i živaca do ekstraokularnih mišića. Kako bi razlikovali ova dva puta, odgovori detektirani na okularnim mišićima (OM) nazivaju se okularni VEMP ili oVEMP dok se sternokleidomastoidni (SCM) odgovor kvalificira kao cervikalni VEMP ili cVEMP.[42]
Kod cVEMP-a u ovom istraživanju aktivna elektroda smještena je na gornju trećinu trbuha SCM mišića dok je referenta elektroda smještena na mišićnu tetivu istog mišića iznad sternuma. Upotrebljeni stimulus je intenziteta 90dB nHL, stimulacijske frekvencije 5-7Hz.
Za aktivaciju SCM koristile su se različite tehnike u cilju postizanja kontrakcije mišića no autori su zaključili da napetost mišića, a ne položaj glave ili tijela pri snimanju utječe na prisutnost i amplitudu odgovora. Odgovor se sastoji od inicijalno pozitivnog vrška (P13 ili P1) na ipsilateralnom SCM kojeg slijedi negativan i pozitivan val (N23, P34, N44). Autori su izdvojili za VEMP specifičan val P13-N23 i zaključili da je odgovor ipsilateralan, iako su kasnija

istraživanja pokazala da se u nekih pojedinaca javlja kontralateralni ukriženi odgovor koji se objašnjava širenjem podražaja preko ostalih vestibularnih aferentnih projekcija kao što su utrikularni aferenti koji imaju bilateralne projekcije na SCM mišiće. Termin "miogeni" uzet je da se naglasi razlika u odnosu na neuralni odgovor koji se detektira u klasičnim evociranim potencijalima. Amplituda cVEMP-a direktno je ovisna o snazi kontrakcije ispitivanog SCM mišića budući da se prilikom mirovanja istog VEMP ne može detektirati, a amplituda VEMP odgovora proporcionalna je jačini toničke aktivacije mišića.[42] Isto tako postoji linearna ovisnost između intenziteta zvuka i amplitude SCM odgovora.[41] Kod većina mladih ispitanika cVEMP može se registrirati kao odgovor na sve vrste stimulusa: klik-zvučnim podražajem, vibracijom, galvanskom stimulacijom (strujom) te tapkanjem neurološkim čekićem po kostima lubanje ili mastoida, no odgovor se smanjuje u latenciji i amplitudi sa godinama ispitanika. [43,44] cVEMP se može snimiti već u djece i dojenčadi stare svega nekoliko dana ako je postignuta zadovoljavajuća aktivacija SCM mišića.[42] Činjenica da je VEMP moguće izazvati na sve opisane načine kao i da je njegova registracija moguća u osoba oštećena sluha, čak i gluhih osoba, govori u prilog vestibularnom podrijeklu VEMP-a, a ne kohlearnom kao što je slučaj kod AEP-a.

oVEMP je kao potencijalni test vestibularne funkcije uveden tek nedavno u kliničku upotrebu,[45] no zapisi da se ekstraokularna aktivnost površinskih mišića može zabilježiti površinskom elektrodama postoje već u ranijoj literaturi. Ekstraokularni mišići imaju posebna svojstva koja im omogućuju preciznu aktivaciju s izrazito kratkom latencijom u cilju osiguranja fine motoričke kontrole očnih pokreta. Ovi mišići imaju bogatu inervaciju s mnogo malih motornih jedinica, a frekvencija izbijanja pojedine jedinice je veća od od 150 Hz. Tijekom brzih kretnji očiju brza sinkrona izbijanja postižu se istovremenom, često nepotpunom inhibicijom antagonističkih mišića. Nekoliko studija učinjenih s vestibularno evociranim kortikalnim potencijalim kratke

latencije također su opisali odgovor distribuiran preko frontalnog dijela skalpa za koji su autori zaključili da se radi o vestibulookularnom refleksu (VOR).[46,47] Rosengren i suradnici su pokazali da se odgovor oVEMP-a mijenja ovisno o smjeru pogleda i da je najveća aktivnost registrirana ispod očiju tijekom superomedijalnog pogleda što upućuje na aktivnost donjih kosih mišića.[48] Potvrda da se radi o mišićnom odgovoru došla je iz još tri istraživanja: Welgampola i suradnici[49] pokazali su najveći površinski potencijal prilikom pokreta očiju, Chihara i suradnici[50] registirali su oVEMP u bolesnika kojima je enukleirana očna jabučica uz poštedu ekstraokularnih mišića dok su Sasaki i suradnici proveli istraživanje na psima i dokazali da odgovor oVEMP-a ne ovisi o postojanju retine u ispitivanih životinja.[51] Bipolarna montaža elektroda u kojoj se aktivna elektroda nalazi blizu oku a referentna 2-3 cm dalje postala je standardna montaža elektroda oVEMP-a jer se smatra da je na ovaj način osigurana najbolja prostorna sumacija električne aktivnosti.[42] Nakon vestibularne stimulacije zvukom, vibracijom ili strujom, proveden impuls prenosi se preko utrikularnog receptora, aferentnim putovima preko gornjeg vestibularnog živca i ukriženog sakulo-okularnog puta, pa FLM-om do jezgara bulbomoričkih živaca i efektornih mišića. Odgovor oVEMP-a sastoji se od negativnog i pozitivnog vala koji se označavaju sa N10 i P13. Inicijalni vrh odgovora od posebne je važnosti budući da predstavlja najraniju mišićnu aktivnost. Pozitivna povšina ispod vala označava ukupnu inhibiciju podležećeg tonički aktiviranog mišića dok negativnost označava ukupnu eksitaciju. Budući da su elektrode smještene oko oka, odnosno ispod oka, odgovor se registrira prilikom pogleda prema gore što je dominantno posljedica aktivacije donjeg kosog očnog mišića. Trbuh donjeg kosog očnog mišića leži bliže površini od donjeg ravnog očnog mišića te njegova tonička aktivacija prilikom pogledan prema gore raste što utječe na amplitude oVEMP-a.[49] Kako je potvrđeno u radu

Chihara i suradnika oVEMP nije manifestacija refleksa treptanja i javlja se nezavisno od mišićne aktivnosti facijalne muskulature, već isključivo ovisi o aktivnosti ekstraokularnih mišića.[50]

cVEMP je korisna dijagnostička metoda u procjeni klinički asimptomatskih lezija u bolesnika s MS-om, posebno lezija u donjem dijelu ponsa i medule oblongate. Patološki nalaz VEMP-a u bolesnika s MS-om implicira postojanje lezije moždanoga debla usprkos normalnom MR-u i/ili neurološkom pregledu.[52] Karakterističan patološki nalaz cVEMP-a u bolesnika s MS-om su produžene latencije ili blok provođenja, a po dosada objavljenim studijama abnormalnosti cVEMP-a nađene su u rasponu od 30-70% bolesnika sa MS-om.[53-55] Iako su neki autori našli da je najčešči patološki odgovor u cVEMP-u unilateralno ili bilateralno odsutan odgovor, odnosno blok provođenja[56] nekoliko je studija pokazalo da je najčešći patološki odgovor produženje latencije evociranog odgovora, i to najčešće prolongacija latencije vala P13, koje je bilo diskriminatorni faktor između bolesnika s MS-om zdravih ispitanika.[55,57,58] Patološki odgovori su jače izraženi u bolesnika s MS-om koji su imali kliničke znakove zahvaćanja moždanoga debla, u odnosu na bolesnike bez kliničkih znakova oštećenja moždanoga debla.[58] Slični rezultati također sa cVEMP analizom dobiveni su u istraživanju Guvena i suradnika koji su našli češće blok provođenja u bolesnika sa MS-om u usporedbi sa zdravim kontrolama ($p \leq 0.02$). Srednja amplituda P1-N1 (P13-N23) vala bila je niža u bolesnika sa MS-om nego u zdravih kontrola ($p \leq 0.002$). Ukupno je 48% bolesnika sa MS-om imalo neku abnormalnost VEMP-a (blok provođenja/produženu latenciju), a VEMP abnormalnosti bile su češće u bolesnika sa vestibularnim simptomima ($p \leq 0.02$) i sa BSFS ≥ 1 ($p \leq 0.02$).[59] I dok je uloga cVEMP-a istražena u više radova, oVEMP je dosada istraživan u malom broju studija, a u jednoj od njih u kojoj su ispitivani bolesnici sa kliničkim nalazom internuklearne oftalmoplegije, oVEMP je pokazao patološki odgovor u 69% bolesnika.[60]

Naša skupina analizirala je latencije i korigirane amplitude P13-P23 cVEMP-a i N10-P13 latencije i amplitude oVEMPa u bolesnika sa RRMS-om u usporedbi sa zdravim kontrolama. U MS skupini zabilježeno je značajno produženje latencija svih SCM odgovora (P13 i N23) i N10 odgovora OM dok je korigirana P13-N23 amplituda bila značajno povišena u bolesnika s MS-om. Produžene latencije nađene su u 57%, a blok provođenja u 7% bolesnika u najmanje jednom SCM odgovoru u MS skupini, dok su produžene latencije nađene u 30%, a blok provođenja u 40% bolesnika na najmanje jednom okularnom odgovoru. Kad su oVEMP i cVEMP kombinirani zajedno čak 80% pacijenata s MS-om imalo je patološki nalaz. Koreliracijskom analizom kliničkog nalaza lezije moždanoga debla s MR-om verificiranih lezija moždanoga debla te cVEMP-om i oVEMP-a, nije nađena statistički značajna korelacija, no ista je utvrđena između kliničkog nalaza lezije moždanoga debla i oVEMP-a ($p=0.02$).[61] Metodološki slično istraživanje koje je uključilo oVEMP i cVEMP proveli su Gazioglu i suradnici koji su našli značajno produžene latencije oVEMP valova N10 i P13 te cVEMP vala P13 u bolesnika sa MS-om u usporedbi sa zdravim kontrolama. Iako je postotak abnormalnosti oVEMP-a i cVEMP-a bio veći u bolesnika s kliničkom ili MR lezijom moždanoga debla korelacija nije bila statistički značajna, dok su abnormalnosti oba VEMP-a značajno korelirale sa vrijednošću EDSS-a.[62] Iako ovi rezultati upućuju da VEMP može detektirati klinički ili MR asimptomatske lezije moždanoga debla, potrebne su studije na većem broju bolesnika kako bi se utvrdila uloga VEMP-a u dijagnostici, prognozi i praćenju bolesnika s MS-om te razlici u oVEMP i cVEMP odgovoru kod bolesnika s i bez klinički prisutne lezije moždanoga debla.

2. HIPOTEZA

VEMP bolje otkriva oštećenje moždanoga debla od neurološkog pregleda (gradiranog prema Kurtzke brainstem FS) u RRMS-u.

3. CILJEVI:

3.1. Glavni cilj istraživanja:

Pomoću VEMP-a odrediti udio bolenika s RRMS-om koji imaju subkliničko oštećenje moždanoga debla.

3.2. Ostali ciljevi istraživanja:

1. Odrediti razliku u učestalosti VEMP abnormalnosti u bolesnika s RRMS-om koji imaju BS EDSS 0 i bolesnika koji imaju BS EDSS $\geq$1.

2. Utvrditi ima li razlike u cervikalnim i okularnim VEMP-ovima u bolesnika s RRMS-om.

3. Procijeniti promjene latencije i korigirane amplitude VEMP-a u pacijenata sa RRMS-om, P13-N23 cVEMP-a i N10-P13 oVEMP-a.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna studija. Ukupno je uključeno 150 ispitanika koji su podjeljeni u tri skupine od po 50 ispitanika: 50 zdravih kontrola, 50 bolesnika s dijagnozom RRMS-a bez kliničkih znakova oštećenja moždanoga debla te 50 bolesnika s dijagnozom RRMS-a i kliničkim znakovima oštećenja moždanoga debla. Koristeći metodu *power* analize te jednostrane ANOVA analize dobiven je podatak da je za valjanu statističku analizu potrebno uključiti ukupno 132 isptanika, no odluka istraživača bila je uključiti ukupno 150 ispitanika, odnosno 50 po skupini. Dijagnoza MS-a postavljena je prema McDonaldovim kriterijima iz 2010. godine.[8] U ispitivanje su uključeni bolesnici s MS-om koji se liječe u Referentnom Centru za demijelinizacijske bolesti Klinike za neurologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Svi ispitanici su prije uključivanja u ispitivanje potpisali informirani pristanak odobren od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Svakom ispitaniku uzeta je kompletna anamneza i neurološki status te je za bolesnike s MS-om određen EDSS. Isključujući kriteriji bili su dob >45 godina, dijagnoza sekundarno progresivne (SP)MS-e, EDSS > 5.5, anamneza gubitka sluha, poremećaja srednjeg ili unutarnjeg uha, limitiran opseg kretnji u vratu, slabost SCM te uzimanje lijekova sa supresivnim učinkom na vestibularni sustav. Kontrolni ispitanici bili su nasumice izabrani zdravi pojedinci u dobi od 18 do 45 godina. Za sve bolesnike s MS-om prikupljeni su slijedeći podatci: dob, spol, EDSS, dio EDSS-a koji procijenjuje funkciju moždanoga debla *brainstem functional system score* (BSFS), MR mozga s neuroanatomskom lokalizacijom lezija u moždanom deblu (mezencefalon, pons,

produžena moždina), duljina trajanja bolesti te duljina i vrsta imunomodulacijskog liječenja, dok su za zdrave ispitanike prikupljeni podatci o dobi i spolu.

Za procijenu i objektivizaciju težine neurološkog ispada kod pacijenata s MS-om koristili smo EDSS skalu.[63] Uz pomoć ove skale procijenjuje se stupanj neurološkog oštećenja u 8 funkcionalnih sustava (FS):

- vidne funkcije
- funkcije moždanoga debla
- voljna motorika (piramidni sustav)
- funkcije malog mozga
- osjetne funkcije
- intelektualne funkcije
- funkcije sfinktera
- ostalo

Oštećenje svakog sustava boduje se određenim brojem bodova koji se na kraju zbrajaju u EDSS skalu, čija numerička vrijednost može biti od 0 do 10. (Skala 1)

Posebnu važnost u našem istraživanju imala je klinička procjena oštećenja moždanoga debla koja je učinjena koristeći funkcijski sustav moždanoga debla u kojem se ispituje prisutnost slijedećih kliničkih znakova:

- oštećenje ekstraokularnih pokreta
- nistagmus
- trigeminalno oštećenje
- slabost lične muskulature

- gubitak sluha
- dizartija
- disfagija
- ostali ispadi kranijskih živaca

Zdravi ispitanici činili su skupinu 0, bolesnici sa RRMS-om bez kliničkih znakova lezije moždanoga debla uključeni su u skupinu 1, dok su bolesnici sa RRMS-om i kliničkim znakovima lezije moždanoga debla (BSFS > 0) uključeni u skupinu 2.

4.2.MR parametri

Svi ispitanicima MR pregled učinjen je na uređaju Magnetom Vison, Siemens, Germany, jakosti magnetskog polja 1.5T. MR sekvence uključivale su multiplanarni FSE *proton density* (PD), T2 mjereno vrijeme kao i FLAIR sekvencu. Pulsne sekvence karakteristične za 1.5T MR uređaj bile su kako slijedi: svi snimci prikupljeni su koristeći 256 x 256 matricu sa poljem vida 25.6 cm sa rezolucijom u ravnini od 1 x 1 mm^2. Za sekvence specifični parametri bili su: za PD/T2 3-mm debeli slojevi bez razmaka *time echo1/time echo 2/time of repetition* (TE1/TE2/TR) =12/95/3000 ms, a za FLAIR sekvencu 3-mm debeli slojevi bez razmaka, TE/TI/TR=120/2100/8500 ms.

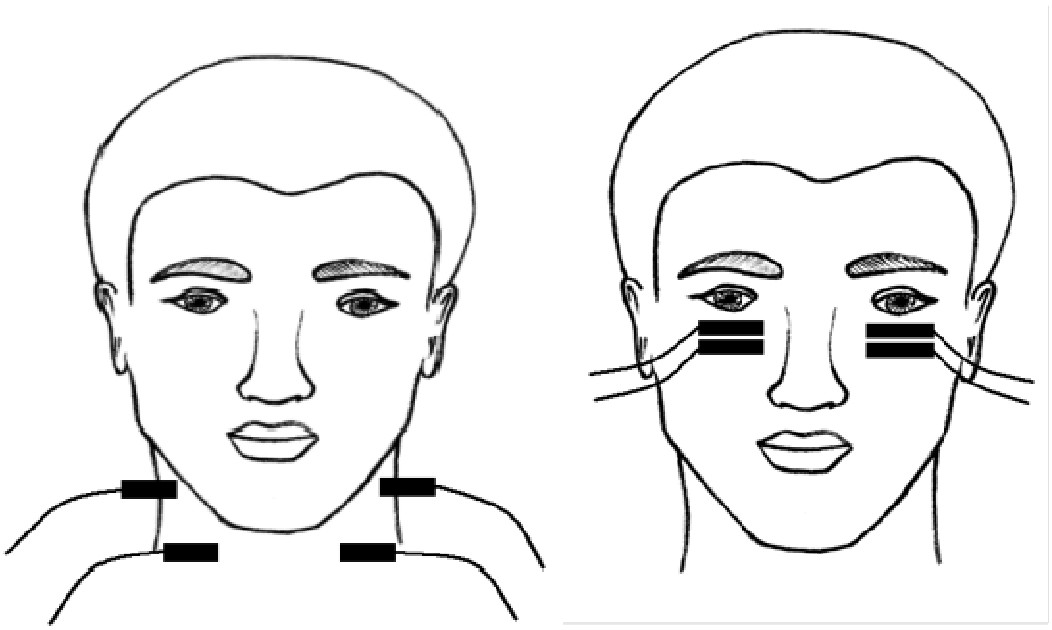
4.3. VEMP

Svim ispitanicima je prije početka pretrege objašnjen način izvođenja VEMP-a. Tijekom snimanja, ispitanici su sjedili u udobnoj stolici. Ispitanicima je objašnjeno da lagano odmaknu glavu od zaslona stolice i gurnu je naprijed protiv otpora elastične vrpce smještene preko čela ispitanika, a u cilju aktivacije SCM mišića. Kontinuirana kontrakcija mišića SCM održavana je suradnjom ispitanika koji je održavao istu poziciju glave tijekom izvođenja testa. Ispitanicima su također date upute da usmjere pogled prema stropu u cilju aktivacije OM-a. Mjesta na koži za

postavljanje elektroda pripremljena su za pretragu čišćenjem abrazivnom pastom, a otpor između kože i elektrode smanjen je postavljanjem kontaktnog elektrovodljivog gela. Evocirani odgovor SCM mišića snimljen je pomoću površinskih elektroda od kojih je aktivna elektroda smještena na trbuh SCM-a stimulirane strane dok je referentna elektrode postavljena na tetivu istog SCM-a uz sternum. Evocirani odgovor OM bio je snimljen pomoću dvije površinske elektrode smještene 2 cm ispod kontralateralnog oka. Elektroda uzemljenja bila je smještena na verteksu. Verteks je određen prema internacionalnom sustavu 10-20 smještaja elektroda. Aktivna elektroda bila je smještena blizu oku dok je referentna elektroda bila na udaljenosti 1cm od aktivne elektrode. (Slika 1)

Slika 1. Montaža elektroda u cVEMP-u i oVEMP-u

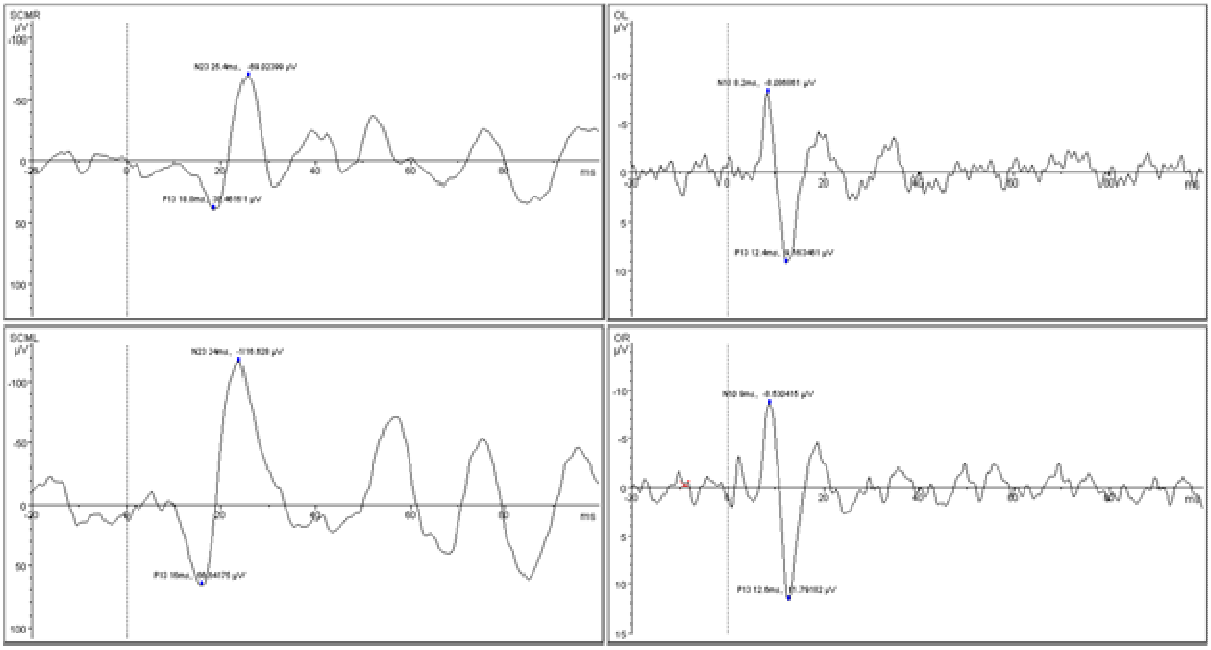
a) cVEMP b) oVEMP



Impendacija elektroda tijekom pretrage bila je manja od 5 kΩ. Podražaj je isporučen preko para slušalica u seriji od 50 ponavljanja na jedno uho i ponovljen dva puta za svako uho u cilju osiguranja ponovljivosti. Korišteni podražaj bio je akustički klik duljine trajanja 1 ms i jačine 130dB *sound pressure level* (SPL), stimulacijske frekvencije 1 Hz. SPL je logaritamska mjera učinkovitog zvučnog pritiska zvuka u odnosu na referentne vrijednosti. SPL se mjeri u decibelima (dB) iznad razine standardnog referentnog tlaka. Standardni referentni zvučni tlak u zraku ili drugih plinova je 20 μPa, što se obično smatra pragom čujnosti ljudskog sluha (1 kHz). Snimanje je provedeno koristeći programsku podršku Brain Products Brain Vision Recorder (Brain products GmbH Munich, Germany) dok je analiza snimljenih podataka provedena koristeći programsku podršku Brain Products Brain Vision Analyzer (Brain products GmbH Munich, Germany). Snimljeni signali filtrirani su sa pojasnim filterom od 5 Hz do 1000 Hz. Za potrebe analize signali su podjeljeni u segmente trajanja od 120 ms (20 ms prije pojave podražaja i 100 ms nakon pojave podražaja) i usrednjeni za svaki set od 50 ponavljanja. Od usrednjenih odgovora iz dva seta izračunata je srednja vrijednost koja je upotrijebljena za daljnje analize. Normalizirane vrijednosti amplitude SCM upotrijebljene su u analizi umjesto apsolutnih vrijednosti amplituda budući da apsolutne vrijednost amplituda evociranih odgovora ovise o amplitudi mišićne aktivnosti (mišićna kontrakcija) što nije pouzdana metoda mjerenja. Osnovna normalizirana vrijednost amplitude izračunata je dijeljenjem apsolutne "vrh do vrha" amplitude (P13-N23) sa srednjom vrijednošću aktivnosti mišića u periodu prije podražaja. Za amplitude OM-a korištene su apsolutne vrijednosti istih. Budući da je vrijednost amplituda u svim evociranim potencijalima pa tako i VEMP-u varijabilna, ista je smatrana patološkom kada je srednja vrijednost bila snižena za ≥ 1.0 standardne devijacije (SD) ili je vrijednost amplitude bila za ≥ 50% smanjena od amplitude detektirane nakon stimulacije kontralateralne strane. Temeljeno

na srednjim normativnim vrijednostima laboratorija, vrijednosti latencija VEMP-a klasificirane su kao patološke (produženih latencija) kada je latencija bila produžena ≥ 2.5 SD od standardnih vrijednosti laboratorija. VEMP je također smatran patološkim u slučaju odsutnog odgovora odnosno bloka provođenja. Primjer urednog VEMP-a kod jedne od zdravih kontrola prikazan je na Slici 2.

Slika 2. Uredan nalaz vestibularnih evociranih miogenih potencijala.



Slijedeći parametri zabilježeni su u unaprijed pripremljene tablice: prisutnost ili odsutnost odgovora, latencija prvog pozitivnog i prvog negativnog vala kod SCM-a, latencija prvog negativnog i prvog pozitivnog vala kod OM-a, *peak to peak* amplituda za SCM i OM, omjer asimetrije amplituda za SCM i OM.

4.4. Analiza VEMP varijabli

Za analizu odgovora na SCM koristili smo kao parametre latenciju vala P13, latenciju vala N23 te normaliziranu amplitudu odgovora P13-N23 dok smo za analizu odgovora na OM koristili kao parametre latenciju vala N10, latenciju vala P13 te amplitudu odgovora N10-P13. Za potrebe statističke analize korištene su kontinuirane i binarne vrijednosti gore navedenih parametara.

Za parametre latencija (P13, N23, N10, P13) binarne vrijednosti dobivene su na slijedeći način: a) 0 - uredna vrijednost latencije, b) 1- produžena latencija.

Za parametre amplituda (P13-N23, N10-P13) binarne vrijednosti dobivene su na slijedeći način: a) 0 - uredna vrijednost amplitude, b) 1- snižena amplituda. Ove varijable označene su nastavkom LOG – logički izraz binarne varijable, da se označi razlika u odnosu na kontinuirane VEMP varijable.

U cilju provođenja statističke analize po pojedinom ispitivanom mišiću i ispitivanoj strani uvedene su nove binarne varijable čije vrijednosti su označene u Tablici 1.

Tablica 1. Prikaz metodologije izračuna binarnih varijabli po ispitivanom mišiću.

		SCMR	OML	SCML	OMR	VEMP D	VEMP L	SCM	OM	VEMP
P13 SCMR	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	1	-	-	-	1	-	1	-	1
	blok	1	-	-	-	1	-	1	-	1
N23 SCMR	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	1	-	-	-	1	-	1	-	1
	blok	1	-	-	-	1	-	1	-	1
P13 N23 AMP SCMR	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	1	-	-	-	1	-	1	-	1
	blok	1	-	-	-	1	-	1	-	1
N10 OML	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	1	-	-	1	-	-	1	1
	blok	-	1	-	-	1	-	-	1	1
P13 OML	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	1	-	-	1	-	-	1	1
	blok	-	1	-	-	1	-	-	1	1
N10 P13 AMP OML	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	1	-	-	1	-	-	1	1
	blok	-	1	-	-	1	-	-	1	1
P13 SCML	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	-	1	-	-	1	1	-	1
	blok	-	-	1	-	-	1	1	-	1
N23 SCML	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	-	1	-	-	1	1	-	1
	blok	-	-	1	-	-	1	1	-	1
P13 N23 AMP SCML	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	-	1	-	-	1	1	-	1
	blok	-	-	1	-	-	1	1	-	1
N10 OMR	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	-	-	1	-	1	-	1	1
	blok	-	-	-	1	-	1	-	1	1
P13 OMR	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	-	-	1	-	1	-	1	1
	blok	-	-	-	1	-	1	-	1	1
N10 P13 AMP OMR	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	-	-	1	-	1	-	1	1
	blok	-	-	-	1	-	1	-	1	1

Skraćenice: SCM – sterokleidomastoidni mišić, R – desno, L – lijevo, AMP – amplituda, OM – okularni mišić

Za varijable navedene u tablici 1 ukoliko je latencija jednog od valova bila produžena ili amplituda smanjena ili je postojao blok provođenja ishod se označavao brojem 1 dok su brojem

0 označeni odgovori uredne latencije i amplitude te bez bloka provođenja. Varijabla VEMP D dobivena je analizom odgovora na SCMR i OML. Varijabla VEMP L dobivena je analizom odgovora na SCML i OMR. Varijabla SCM dobivena je analizom odgovora na SCMR i SCML. Varijabla OM dobivena je analizom odgovora na OMR i OML. Varijabla VEMP dobivena je analizom odgovora na SCM i OM.

Osim gore navedenih binarnih vrijednosti korišten je i VEMP zbroj koji je prvi put primjenjen u ovom istraživanju, a dobiven je na način tako da je svakom parametru navedenom u lijevom stupcu Tablice 2 pridružena odgovarajuća vrijednost iz desnog stupca Tablice 2.

Tablica 2. Prikaz izračuna VEMP zbroja

	Parametar	Vrijednost
A)	VEMP SCMR	0 = sve uredno
B)	VEMP OL	1 = produžena latencija
C)	VEMP SCML	2 = smanjena amplituda
D)	VEMP OR	3 = blok provođenja
	VEMP SCM	**A+C**
	VEMP OM	**B+D**
	VEMP zbroj	**A+B+C+D**

Skraćenice: VEMP – vestibularni evocirani miogeni potencijali, SCM – sternokleidomastoidni mišić, O – okularni mišić, L – lijevo, R – desno.

Minimalna vrijednost VEMP zbroja nastala zbrajanjem VEMP zbrojeva četiriju strana (četiri aktivirana mišića) je 0, dok je maksimalni mogući broj bodova dobiven zbrajanjem VEMP zbrojeva četiriju strana (četiri aktivirana mišića) 12.

U nastavku teksta umjesto izraza VEMP zbroj koristili smo engleski prijevod ovog izraza VEMP *score.*

Omjer asimetrije amplituda (A) za SCM i OM računao se prema formuli $AS=(A_{veća}-A_{manja})/=(A_{veća}+A_{manja})$.

4.5. Statistička analiza podataka

Statistička analiza podataka učinjena je pomoću IBM SPSS 19 sustava. Za usporedbu nezavisnih parametrijskih varijabli korišten je nezavisni t-test i ANOVA, a za uporedbu neprarametrijskih varijabli Mann Whitney test i Kruskal Wallis test. Kod korištenja ANOVA-e i Kruskal Wallis testa za post hoc test korišten je Bonferonijev test. Za usporedbu zavisnih parametrijskih varijabli korišten je zavisni t-test, a za usporednu neparametrijskih Wilcoxonov test. Za analizu zavisnih binarnih varijabli korišten je McNemarov test, a za analizu nezavisnih chi square test. Korelacija kod parametrijskih varijabli ispitivana je pomoću Pearsonove, a kod neparametrijskih pomoću Spearmanove korelacije. P vrijednosti <0.05 smatrane su statistički značajnima.

5. REZULTATI

5.1.Deskriptivna statistika

Zdravi ispitanici (skupina 0): prikaz ispitivanih varijabli VEMP-a i njihovog raspona, kao i dobi za skupinu 0 prikazani su u Tablici 3. Među zdravim kontrolama bilo je ukupno 29 žena (58%) i 21 muškarac (42%). Kod zdravih kontrola varijabla N10-P13 OR AMP nije pokazala normalnu razdiobu (p=0.007) dok je kod svih drugih varijabli verificirana normalna razdioba. Usporedbom lijeve i desne strane nije nađena statistički značajna razlika između VEMP varijabli.

Tablica 3: demografska obilježja latencija i amplituda ispitivanih VEMP odgovora te dobi u zdravih ispitanika (N=50)

Varijabla	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
P13 SCMR (ms)	11.40	16.80	13.97	1.18
N23 SCMR (ms)	18.20	27.20	22.56	1.87
P13-N23 SCMR AMP	0.52	2.88	1.69	0.59
N10 OL (ms)	7.40	12.00	9.34	1.06
P13 OL (ms)	11.20	17.80	13.87	1.55
N10-P13 OL AMP (μV)	0.80	29.00	9.15	7.05
P13 SCML (ms)	11.40	17.80	14.15	1.27
N23 SCML (ms)	17.80	31.00	22.66	2.34
P13-N23 SCML AMP	0.39	2.77	1.69	0.60
N10 OR (ms)	7.20	13.00	9.73	1.37
P13 OR (ms)	9.60	19.20	13.86	1.81
N10-P13 OR AMP (μV)	1.23	70.41	9.28	11.24
Dob (godine)	22	42	30.96	4.63

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O -okularni mišić, ms - milisekunda, μV - mikrovolt.

Bolesnici s MS-om, bez kliničkih znakova lezije moždanoga debla (skupina 1): demografska obilježja latencija i amplituda ispitivanih VEMP odgovora, dobi, trajanja bolesti, dužine liječenja i EDSS-a prikazani su u tablici 4. Varijable SCMR N23, SCML P13, SCML N23 te duljina trajanja bolesti nisu pokazali normalnu razdiobu, dok su ostale ispitivane varijable pokazale normalnu razdiobu. Usporedbom lijeve i desne strane statistički značajna razlika nađena je za

latenciju odgovora N23 SCM (p=0.038) sa dužom latencijom odgovora N23 SCML. Od ukupnog broja bolesnika u ovoj skupini 38 (76%) su bile žene, dok je muškaraca bilo 12 (24%). Medijan vrijednosti EDSS-a bio je 2.0 s rasponom EDSS-a od 0 do 4.0. Razdioba vrijednosti EDSS-a u skupini 1 prikazana je u Tablici 5 i Slici 3. Ukupno je 24 bolesnika (48%) iz skupine 1 imalo infratentorijsku leziju na MR-u mozga. Za 22 bolesnika bilo je moguće precizno neuroanatomski definirati lokaciju lezije, dok za 2 bolesnika nije bilo moguće precizno definirati lokaciju lezije zbog nedostupnosti podataka. Postotak i lokalizacija demijelinizacijskih lezija u bolesnika skupine 1 prikazani su u Tablici 6 i Slici 4. Od ukupnog broja bolesnika 2 (4%) je imalo anamnestički podatak o korištenju imunomodulacijske terapije dok 48 bolesnika (96%) nikada nije liječeno nikakvom imunomodulacijskom terapijom.

Tablica 4: demografska obilježja latencija i amplituda ispitivanih VEMP odgovora, dobi, trajanja bolesti, dužine liječenja i EDSS-a u bolesnika s MS-om bez kliničkih znakova lezije moždanoga debla (N=50)

Varijabla	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
P13 SCMR (ms)	11.60	19.20	14.20	1.47
N23 SCMR (ms)	18.60	33.20	23.19	2.97
P13-N23 SCMR AMP	0.46	3.20	1.91	0.66
N 10 OL (ms)	7.80	21.60	11.29	2.39
P13 OL (ms)	8.50	25.20	16.59	3.08
N10-P13 OL AMP (μV)	1.60	28.15	8.12	6.14
P13 SCML (ms)	12.20	26.00	14.78	2.76
N23 SCML (ms)	18.40	45.00	24.10	4.02
P13-N23 SCML AMP	0.60	3.55	1.83	0.63
N10 OR (ms)	8.00	16.00	11.33	2.12
P13 OR (ms)	11.60	21.80	16.40	2.79
N10-P13 OR AMP (μV)	1.40	37.48	8.54	6.77
Dob (godine)	18	44	31.40	6.68
Trajanje bolesti (godine)	0.1	11.0	1.44	1.96
Dužina liječenja (godine)	0	1	0.02	0.10
EDSS	0	4	1.74	0.94

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O -okularni mišić, EDSS - expanded disability status scale, ms - milisekunda, μV - mikrovolt.

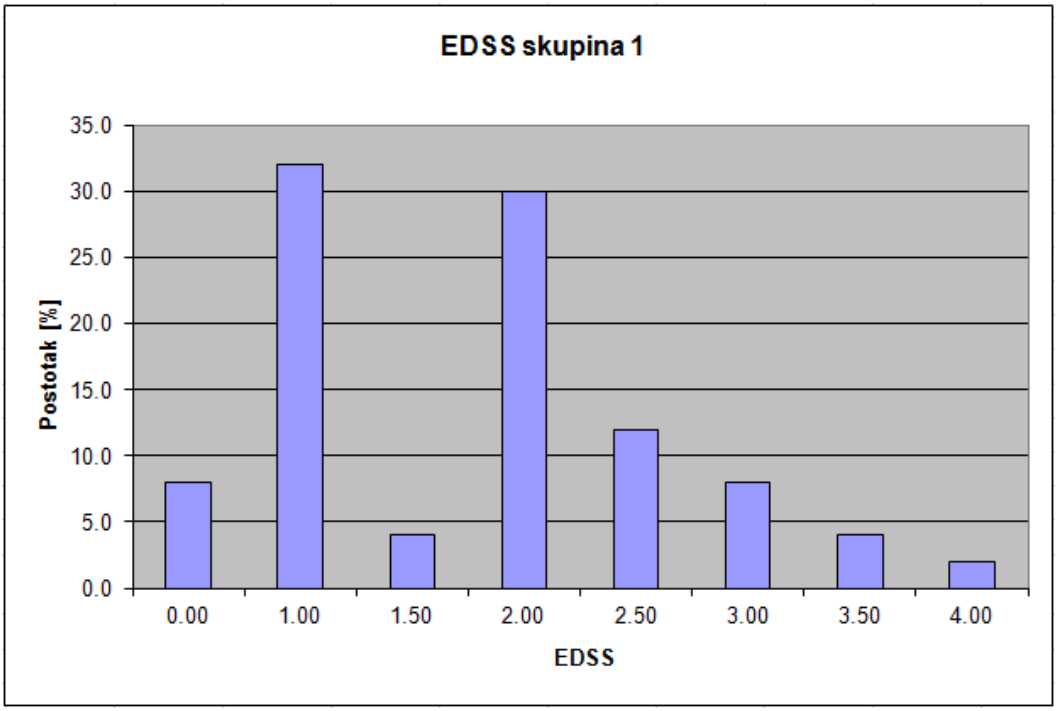
.

Tablica 5. Raspon EDSS vrijednosti kod bolesnika s MS-om u skupini 1.

EDSS vrijednost	Frekvencija	Postotak (%)
0	4	8.0
1.0	16	32.0
1.5	2	4.0
2.0	15	30.0
2.5	6	12.0
3.0	4	8.0
3.5	2	4.0
4.0	1	2.0
Ukupno	50	100.0

Skraćenice: EDSS - expanded disability status scale.

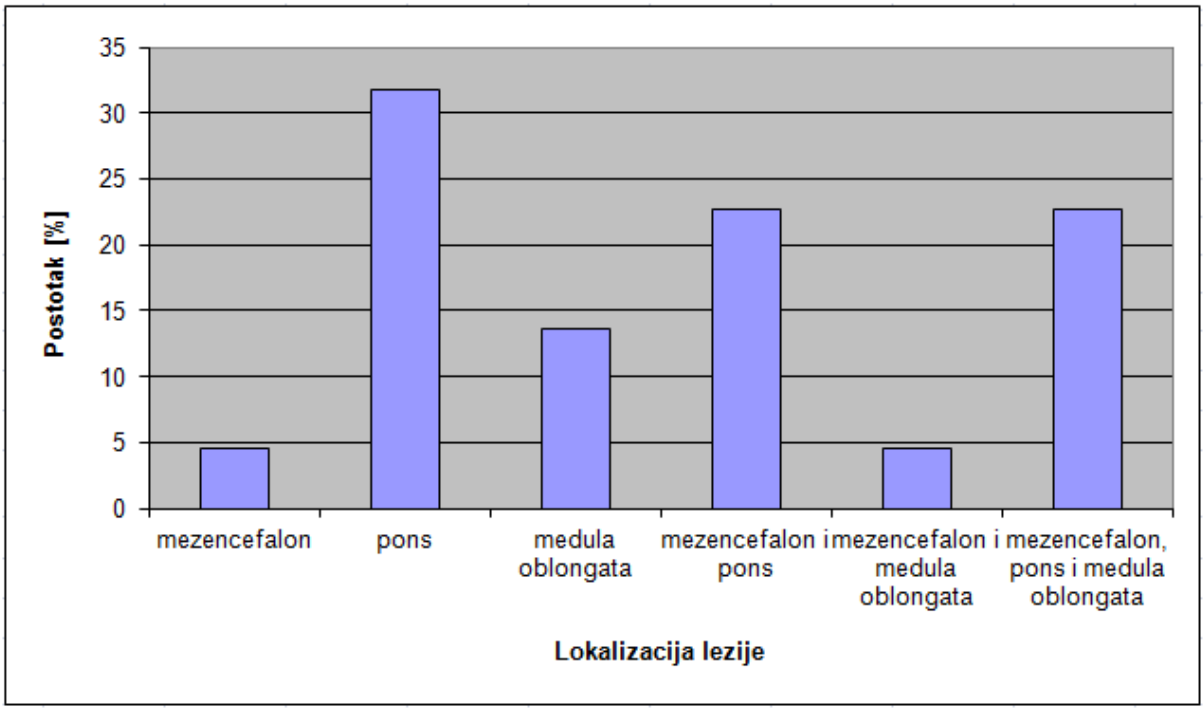
Slika 3: Grafički prikaz raspona EDSS-a kod bolesnika s MS-om u skupini 1.



Tablica 6: Postotak i lokalizacija demijelinizacijskih lezija u bolesnika s MS-om skupine 1.

Lokalizacija	Frekvencija	Postotak (%)
Mezencefalon	1	4.5
Pons	7	31.8
Medula oblongata	3	13.6
Mezencefalon i pons	5	22.7
Mezencefalon i medula oblongata	1	4.5
Mezencefalon, pons i medula oblongata	5	22.7
Ukupno	22	100.0

Slika 4: Neuroanatomska lokalizacija lezije moždanoga debla u bolesnika s MS-om skupine 1



Bolesnici s MS-om i kliničkim znakovima lezije moždanoga debla (skupina 2): demografska obilježja latencija i amplituda ispitivanih VEMP odgovora, dobi, trajanja bolesti, dužine liječenja i EDSS-a u skupini 2 prikazani su u tablici 7. Varijabla duljina trajanja bolesti nije pokazala normalnu razdiobu, dok su ostale ispitivane varijable pokazale normalnu razdiobu.

Usporedbom lijeve i desne strane statistički značajna razlika nađena je kod latencije vala N10 (p=0.016), sa dužom latencijom vala N10 OR. Od ukupnog broja bolesnika u ovoj skupini, 32 (64%) su bile žene, dok je muškaraca bilo 18 (36%). Median vrijednosti EDSS-a bio je 2.5 sa rasponom EDSS-a od 1.0 do 5.5. Distribucija vrijednosti EDSS-a u skupini 2 prikazana je u Tablici 8 i Slici 5. U skupini 2, BSFS 1 imalo je 10 (20%) bolesnika, BSFS 2 imalo je 35 (70%) bolesnika dok je BSFS 3 imalo 5 (10%) bolesnika. U bolesnika s MS-om skupine 2, ukupno je 30 bolesnika (60%) imalo evidentiranu infratentorijsku leziju na MR-u mozga. Od ukupnog broja bolesnika, za 24 je bilo moguće precizno neuroanatomski definirati lokaciju lezije dok za 6 bolesnika nije bilo moguće precizno definirati lokaciju lezije zbog nedostupnosti podataka. Postotak i lokalizacija demijelinizacijskih lezija u bolesnika sa MS-om skupine 2 prikazani su u Tablici 9 i Slici 6. Od ukupnog broja bolesnika skupine 18 (36%) je imalo anamnestički podatak o korištenju imunomodulacijske terapije dok 32 (64%) bolesnika nikada nije liječeno imunomodulacijskom terapijom. Distribucija i postotak imunomodulacijske terapije u bolesnika skupine 2 prikazana je na Slici 7.

Tablica 7. Demografska obilježja latencija i amplituda ispitivanih VEMP odgovora, dobi, dužine bolesti, dužine liječenja i EDSS-a u bolesnika sa MS-om sa kliničkim znakovima lezije moždanoga debla (N=50)

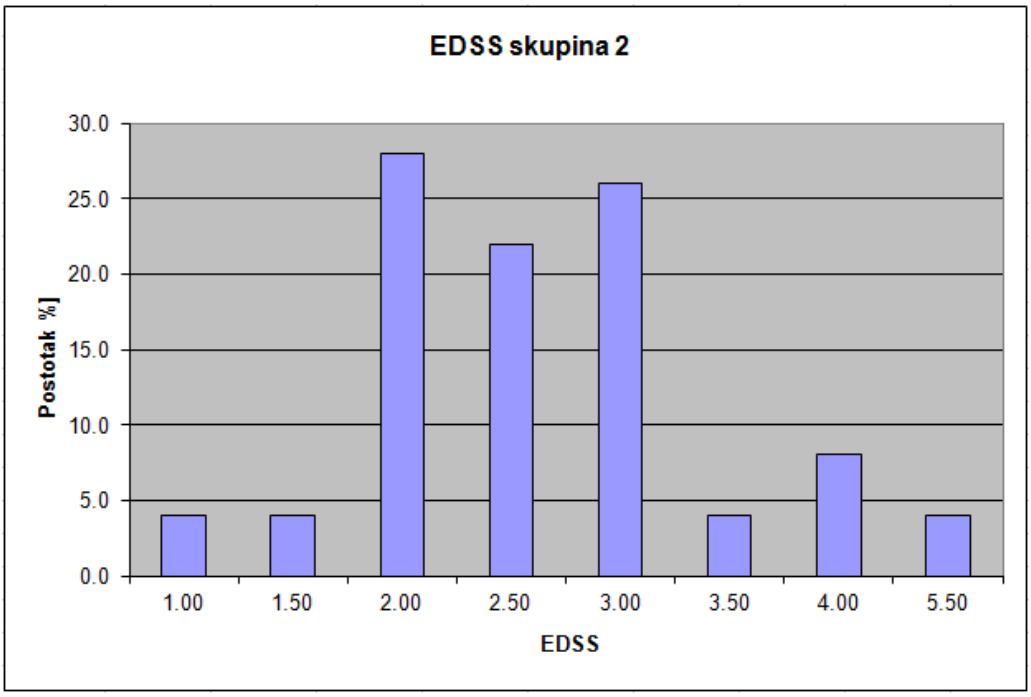
Varijabla	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
P13 SCMR (ms)	47	10.00	22.40	14.53	2.10
N23 SCMR (ms)	47	19.60	33.20	23.74	2.78
P13-N23 SCMR AMP	46	0.41	3.47	1.82	0.79
N10 OL (ms)	41	7.40	14.40	10.93	1.84
P13 OL (ms)	41	11.00	19.40	15.77	2.20
N10-P13 OL AMP (μV)	41	0.70	18.68	7.58	5.25
P13 SCML (ms)	45	11.20	20.00	15.01	2.05
N23 SCML (ms)	45	20.20	34.00	24.24	2.64
P13-N23 SCML AMP	45	0.33	3.19	1.70	0.78
N10 OR (ms)	41	8.20	17.20	11.48	2.07
P13 OR (ms)	41	11.40	20.60	16.42	2.50
N10-P13 OR AMP (μV)	41	1.50	27.97	8.75	6.51
Dob (godine)	50	19	44	32.82	6.46
Dužina bolesti (godine)	50	0.1	18.0	3.54	3.75
Dužina liječenja (godine)	50	0	5	0.66	1.203
EDSS	50	1.0	5.5	2.67	0.91

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O - okularni mišić, EDSS - expanded disability status scale, ms - milisekunda, μV - mikrovolt.

Tablica 8: Raspon EDSS vrijednosti kod bolesnika sa MS-om u skupini 2.

Vrijednost	Frekvencija	Postotak (%)
1.00	2	4.0
1.50	2	4.0
2.00	14	28.0
2.50	11	22.0
3.00	13	26.0
3.50	2	4.0
4.00	4	8.0
5.50	2	4.0
Ukupno	50	100.0

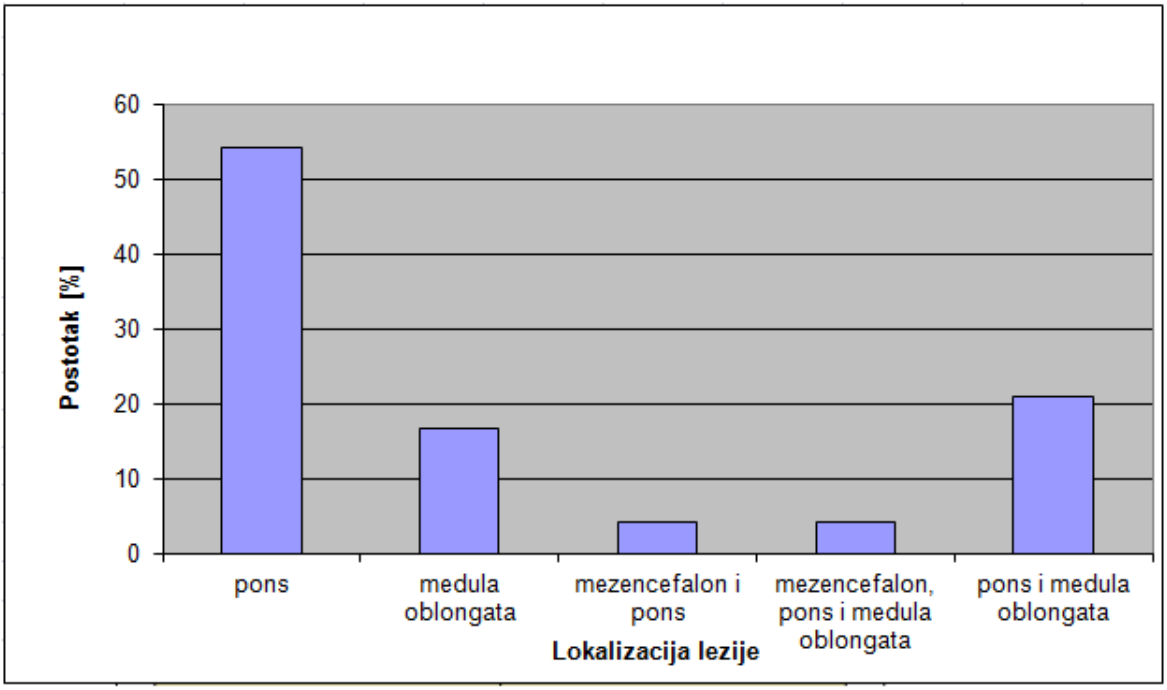
Slika 5: Grafički prikaz raspona EDSS-a u bolesnika sa MS-om u skupini 2.



Tablica 9: Postotak i lokalizacija demijelinizacijskih lezija u bolesnika s MS-om skupine 2.

Lokalizacija	**Frekvencija**	**Postotak (%)**
Pons	13	54.2
Medula oblongata	4	16.7
Mezencefalon i pons	1	4.2
Mezencefalon, pons i medula oblongata	1	4.2
Pons i medula oblongata	5	20.8
Ukupno	22	100.0

Slika 6: Anatomska lokalizacija lezija u bolesnika sa MS-om skupine 2.



5.2. Usporedba ispitivanih varijabli između skupina

Usporedbom tri ispitivane skupine nije nađena statistički značajna razlika u dobi kao ni spolnoj distribuciji. Usporedbom skupine 1i skupine 2 dobivena je statistički značajno duže trajanje bolesti za skupinu 2 (1.44 nasuprot 3.54 godine, p=0.001), no niti u jednoj od navedenih skupina nije utvrđena statistički značajna korelacija između bilo koje od VEMP varijabli i dužine trajanja bolesti (sve p vrijednosti >0.05). U ANOVA analizi VEMP varijabli s parametrijskom distribucijom između tri skupine dokazano je postojanje statistički značajne razlike ($p<0.0001$) za slijedeće varijable: N10 OL, P13 OL, N10 OR, P13 OR (Tablica 10). Za iste varijable učinjena je post hoc analiza koja je potvrdila statistički značajnu razliku ($p<0.0001$) između skupina 0 i 1 (duže latencije u skupini 1) i skupina 0 i 2 (duže latencije u skupini 2) za varijable N10 OL, N10 OR, P13 OR, te varijable P13 OL za usporedbu skupine 0 i 1, dok je ista varijabla pokazala statističku značajnost p=0.001 za usporedbu skupine 0 i 2. Između skupina 1 i 2 nije

utvrđena statistički značajna razlika za niti jednu od ispitivanih varijabli. Rezultati post hoc analize prikazani su u Tablici 11. Za neparamtrijski distribuirane varijable statistička značajnost dobivena je među skupinama za varijablu N23 SCML (Tablica 12a). Post hoc analiza sa Bonferonijevom korekcijom pokazala je statistički značajnu razliku između skupine 0 i 2 za istu varijablu (korigirani p=0.003) uz graničnu značajnost (p=0.057) za usporedbu između skupina 0 i 1. Rezultati analize za neparametrijske varijable prikazani su u Tablici 12a i 12b.

Tablica 10. ANOVA za VEMP varijable s parametrijskom distribucijom.

Varijabla		Zbroj kvadrata	df	Srednja vrijednost	F	p vrijednost
P13 SCMR	Ukupno	384,902	146			
	Između skupina	7.548	2	3.774	1.440	0.240
	U skupini	377.354	144	2.621		
	Ukupno	384.902	146			
P13-N23 SCMR AMP	Između skupina	1.223	2	0.612	1.308	0.274
	U skupini	66.888	143	0.468		
	Ukupno	68.111	145			
N10 OL	Između skupina	104.569	2	52.284	15.612	0.000*
	U skupini	452.112	135	3.349		
	Ukupno	556.681	137			
P13 OL	Između skupina	188.106	2	94.053	16.930	0.000*
	U skupini	749.964	135	5.555		
	Ukupno	938.070	137			
P13-N23 SCML AMP	Između skupina	0.620	2	0.310	0.687	0.505
	U skupini	64.050	142	0.451		
	Ukupno	64.670	144			
N10 OR	Između skupina	89.513	2	44.757	12.892	0.000*
	U skupini	465.196	134	3.472		
	Ukupno	554.709	136			
P13 OR	Između skupina	206.066	2	103.033	18.093	0.000*
	U skupini	763.099	134	5.695		
	Ukupno	969.164	136			
N10-P13 OR AMP	Između skupina	14.215	2	7.108	0.096	0.909
	U skupini	9958.771	134	74.319		
	Ukupno	9972.987	136			

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O - okularni mišić.
*statistički značajna razlika između tri skupine.

Tablica 11. Post hoc analiza po Bonferoniju za varijable koje su pokazale statistički značajnu razliku u ANOVA testu.

Varijabla	Grupa		Srednja razlika	Standardna pogreška	p vrijednost	95% interval pouzdanosti Donja granica	Gornja granica
N10 OL	0	1	-10.95549*	0.37180	0.000*	-20.8568	-10.0542
		2	-10.59083*	0.38557	0.000*	-20.5255	-0.6561
	1	0	10.95549*	0.37180	0.000*	10.0542	20.8568
		2	0.36466	0.39107	10.000	-0.5834	10.3127
	2	0	10.59083*	0.38557	0.000*	0.6561	20.5255
		1	-0.36466	0.39107	10.000	-10.3127	0.5834
P13 OL	0	1	-20.71476*	0.47886	0.000*	-30.8756	-10.5539
		2	-10.89125*	0.49659	0.001*	-30.0951	-0.6874
	1	0	20.71476*	0.47886	0.000*	10.5539	30.8756
		2	0.82351	0.50368	0.313	-0.3975	20.0445
	2	0	10.89125*	0.49659	0.001*	0.6874	30.0951
		1	-0.82351	0.50368	0.313	-20.0445	0.3975
N10 OR	0	1	-10.60243*	0.38066	0.000*	-20.5253	-0.6796
		2	-10.75493*	0.39256	0.000*	-20.7067	-0.8032
	1	0	10.60243*	0.38066	0.000*	0.6796	20.5253
		2	-0.15249	0.40018	10.000	-10.1227	0.8177
	2	0	10.75493*	0.39256	0.000*	0.8032	20.7067
		1	0.15249	0.40018	10.000	-0.8177	10.1227
P13 OR	0	1	-20.54035*	0.48754	0.000*	-30.7223	-10.3584
		2	-20.55551*	0.50278	0.000*	-30.7745	-10.3366
	1	0	20.54035*	0.48754	0.000*	10.3584	30.7223
		2	-0.01516	0.51254	10.000	-10.2578	10.2274
	2	0	20.55551*	0.50278	0.000*	10.3366	30.7745
		1	0.01516	0.51254	10.000	-10.2274	10.2578

Skraćenice: R - desno, L - lijevo, O - okularni mišić, * varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Tablica 12a. Analiza VEMP varijabli koje nemaju parametrijsku distribuciju.

Varijabla		N	*Mean Rank*
N10-P13 OL AMP	0	50	73.91
	1	47	68.03
	2	41	65.80
	Ukupno	138	
N23 SCMR	0	50	67.42
	1	50	70.42
	2	47	84.81
	Ukupno	147	
P13 SCML	0	50	65.60
	1	50	70.72
	2	45	83.76
	Ukupno	145	
N23 SCML	0	50	57.21
	1	50	77.49
	2	45	85.56
	Ukupno	145	

Tablica 12b. Post hoc analiza po Bonferoniju za statistički značajne varijable

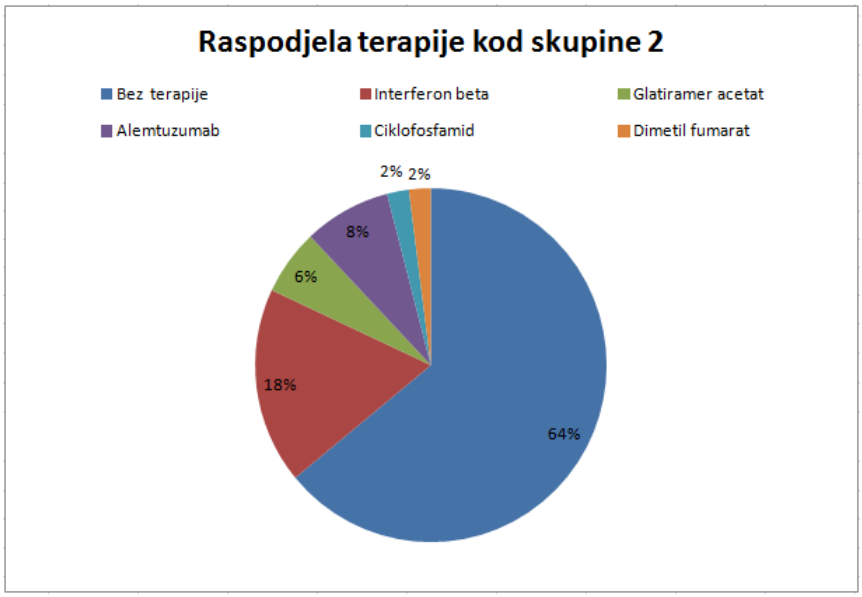
	N10-P13 OL AMP	N23 SCMR	P13 SCML	N23 SCML
Chi-Square	1.022	4.581	4.663	11.672
Df	2	2	2	2
p vrijednost	0.600	0.101	0.097	0.003*

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O -okularni mišić, *varijabla koja je u Kruskal Wallis testu pokazala statistički značajnu razliku između skupina.

Vrijednosti EDSS-a pokazale su statistički značajnu razliku između skupina 1 i 2 (srednja vrijednost 1.74 nasuprot 2.67, $p<0.0001$). Nije nađeno statistički značajne razlike između skupina 1 i 2 u broju MR lezija ($p=0.316$) kao ni neuroanatomskoj lokaciji lezija moždanoga debla na MR-u ($p=0.572$). Statistički značajna razlika pokazana je u skupini 2 u usporedbi s grupom 1 (Tablica 13) u broju bolesnika sa MS-om koji su liječeni imunomodulacijskih liječenjem (18 nasuprot 2, $p<0.0001$), no danjom analizom unutar skupine 2 nije nađena statistički značajna razlika ni u jednoj VEMP varijabli između onih koji su primali i onih koji

nisu primali imunomodulacijsku terapiju (sve p vrijednosti >0.05). Raspodjela imunomodulacijske terapije prikazana je na Slici 7.

Slika 7. Raspodjela terapija u bolesnika sa MS-om u skupini 2.



Tablica 13. Usporedba skupine 1 i 2 u broju bolesnika s MS-om koji su liječeni imunomodulacijskom terapijom.

			Terapija		
			0	**1**	**Ukupno**
skupina	1	broj	48	2	50
		%	96.0	4.0	50.0
	2	broj	32	18	50
		%	64.0	36.0	50.0
Ukupno		broj	80	20	100
		%	100.0	100.0	100.0
Fisher's exact test			p<0.0001*		

0 - bez terapije, 1- sa terapijom, *statistički značajna razlika

5.3.Blokovi provođenja

Među zdravim kontrolama nije registriran blok provođenja za SCM kao niti za OM. U skupini 1 na OM registrirano je 5 blokova provođenja, dok na SCM nisu registrirani blokovi provođenja. U skupini 2 ukupno je bilo 17 blokova provođenja (13 na OM i 6 na SCM). Statističkom analizom između skupina 0 i 1 dobivene su statistički granične vrijednosti za ukupni i gornji blok provođenja (p=0.056) dok su za analizu između skupina 0 i 2 dobivene statistički značajne vrijednosti za učestalost ukupnog bloka, gornjeg i donjeg bloka u skupini 2 (p vrijednosti <0.0001, <0.0001 te 0.027). Rezultati analize prikazani su u Tablicama 14-18.

Tablica 14. Usporedba ukupnog bloka provođenja između skupine 0 i 1

BLOK UKUPNI			**0**	**1**
Skupina	0	broj	50	0
		%	100.0	0
	1	broj	45	5
		%	90.0	10.0
Ukupno		broj	95	5
		%	95.0	5.0
Fisher's exact test (p vrijednost)			0.056	

0 - nema bloka provođenja, 1 - blok provođenja

Tablica 15. Usporedba gornjeg bloka provođenja (OM) između skupine 0 i 1

BLOK OM			**0**	**1**
Skupina	0	broj	50	0
		%	100.0	0
	1	broj	45	5
		%	90.0	10.0
Ukupno		broj	95	5
		%	95.0	5.0
Fisher's exact test (p vrijednost)			0.056	

0 - nema bloka provođenja, 1 - blok provođenja, OM – okularni mišić

Tablica 16. Usporedba ukupnog bloka provođenja između skupine 0 i 2

BLOK UKUPNI			**0**	**1**
Skupina	0	broj	50	0
		%	100.0	0
	2	broj	33	17
		%	66.0	34.0
Ukupno		broj	83	17
		%	83.0	17.0
Fisher's exact test (p vrijednost)			<0.0001*	

0 - nema bloka provođenja, 1 - blok provođenja, *statistički značajna razlika

Tablica 17. Usporedba gornjeg bloka provođenja (OM) između skupine 0 i 2

BLOK OM			**0**	**1**
Skupina	0	broj	50	0
		%	100.0	0
	2	broj	37	13
		%	74.0	26.0
Ukupno		broj	87	13
		%	87.0	13.0
Fisher's exact test (p vrijednost)			<0.0001*	

0 - nema bloka provođenja, 1- blok provođenja, OM – okularni mišić, *statistički značajna razlika

Tablica 18. Usporedba donjeg bloka provođenja (SCM) između skupine 0 i 2

BLOK SCM			**0**	**1**
Skupina	0	broj	50	0
		%	100.0	0
	2	broj	44	6
		%	88.0	12.0
Ukupno		broj	94	6
		%	94.0	6.0
Fisher's exact test (p vrijednost)			0.027*	

0 - nema bloka provođenja, 1- blok provođenja, SCM – sternokleidomastoidni mišić, *statistički značajna razlika

Distribucija blokova provođenja između ukupnog bloka, donjeg (SCM) i gornjeg (OM) bloka provođenja između skupina 1 i 2 prikazana je u Tablici 19, Tablici 20 i Tablici 21. Statistički značajna razlika pokazana je za skupinu 2 u odnosu na skupinu 1 za učestalost ispitivanih blokova: ukupni blokovi provođenja, blokovi SCM te blokovi OM (p vrijednosti 0.004, 0.027 te

0.037). U skupini 1 kao i u skupini 2 nije nađena statistički značajna povezanost između bloka provođenja i prisustva ili odsutstva lezije moždanoga debla na MR-u mozga (sve p vrijednosti>0.05).

Tablica 19. Usporedba ukupnih blokova provođenja između skupine 1 i 2

BLOK UKUPNI			**0**	**1**
Skupina	1	broj	45	5
		%	90.0	10.0
	2	broj	33	17
		%	66.0	34.0
Ukupno		broj	78	22
		%	78.0	22.0
Pearson chi square (p vrijednost)			0.004*	

0 - bez bloka provođenja, 1- blok provođenja, *statistički značajna razlika

Tablica 20. Usporedba donjih blokova provođenja (SCM) između skupine 1 i 2

BLOK SCM			**0**	**1**
Skupina	1	broj	50	0
		%	100.0	0
	2	broj	44	6
		%	88.0	12.0
Ukupno		broj	94	6
		%	94.0	6.0
Fisher's exact test (p vrijednost)			0.027*	

0-bez bloka provođenja, 1-blok provođenja, SCM – sternokleidomastoideus, *statistički značajna razlika

Tablica 21. Usporedba gornjih blokova provođenja (OM) između skupine 1 i 2

BLOK OM			**0**	**1**
Skupina	1	broj	45	5
		%	90.0	10.0
	2	broj	37	13
		%	74.0	26.0
Ukupno		broj	82	18
		%	82.0	18.0
Fisher's exact test (p vrijednost)			0.037*	

0 - bez bloka provođenja, 1 - blok provođenja, OM – okularni mišić, *statistički značajna razlika

5.4. Analiza binarnih VEMP varijabli

Distribucija patoloških nalaza pojedinih valova i amplituda VEMP odgovora kod korištenja binarnih vrijednosti ispitivanih parametara u skupini 1 i 2 prikazana je u Tablici 22.

Statistička analiza nije pokazala značajnu razliku između binarnih vrijednosti parametara skupine 1 i 2 osim u vrijednosti P13-N23 SCML AMP (patološki odgovor amplitude registriran u 14 ispitanika skupine 2 u usporedbi sa 6 ispitanika skupine 1, p=0.023)

Tablica 22. Usporedba produženih latencije VEMP-a i smanjene amplitude (binarne varijable) između skupina 1 i 2.

Varijabla	**Skupina 1**		**Skupina 2**		**p vrijednost**
	0 n (%)	1 n (%)	0 n (%)	1 n (%)	
P13 SCMR LOG	46 (92)	4 (8)	42 (89.4)	5 (10.6)	0.736
N23 SCMR LOG	46 (92)	4 (8)	44 (93.6)	3 (6.4)	1.000
P13-N23 SCMR AMP LOG	43 (86)	7 (14)	37 (78.7)	10 (21.3)	0.427
N10 OL LOG	31 (66)	16 (34)	28 (68.3)	13 (31.7)	1.000
P13 OL LOG	28 (59.6)	19 (40.4)	30 (73.2)	11 (26.8)	0.260
N10-P13 OL AMP LOG	29 (61.7)	18 (38.3)	23 (56.1)	18 (43.9)	0.666
P13 SCML LOG	46 (92)	4 (8)	38 (84.4)	7 (15.6)	0.340
N23 SCML LOG	46 (92)	4 (8)	42 (93.3)	3 (6.7)	1.000
P13-N23 SCML AMP LOG	44 (88)	6 (12)	31 (68.9)	14 (31.1)	0.023*
N10 OR LOG	35 (76.1)	11 (23.9)	34 (82.9)	7 (17.1)	0.597
P13 OR LOG	35 (76.1)	11 (23.9)	31 (75.6)	10 (24.4)	1.000
N10-P13 OR AMP LOG	31 (67.4)	15 (32.6)	25 (61)	16 (39)	0.655

0 - bez produžene latencije/smanjene amplitude, 1 - produžena latencija/smanjena amplituda, *statistički značajna razlika

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O -okularni mišić, LOG- logički izraz binarne varijable

Distribucija patoloških nalaza po pojedinom ispitivanom mišiću za skupinu 1 i 2 prikazana je u Tablici 23. Analiza podataka pokazala je statistički značajnu razliku u skupini 2 za varijablu SCML – patologija na istom mišiću registrirana je u 26 bolesnika u skupini 2 nasuprot 11 bolesnika u skupini 1, p=0.002. U skupini 1 varijabla VEMP pokazala je patološki nalaz u

ukupno 94% ispitanika, dok je za istu varijablu u skupini 2 varijabla VEMP pokazala patološki nalaz u 90% ispitanika.

Tablica 23. Usporedba patoloških vrijednosti VEMP varijabli po pojedinom mišiću između skupina 1 i 2 (latencije, amplitude, blokovi provođenja)

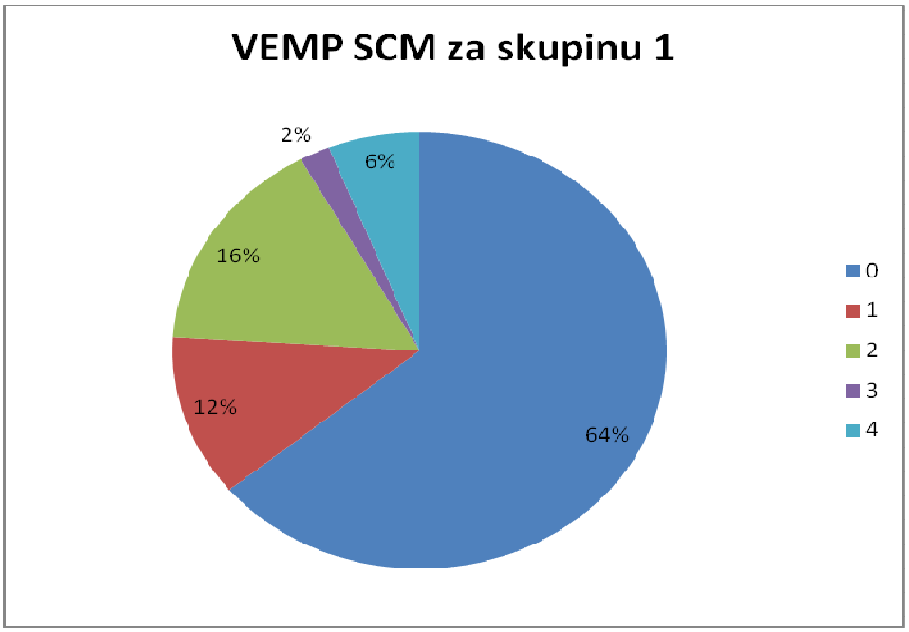
Varijabla	**Skupina 1**		**Skupina 2**		**p vrijednost**
	0	1	0	1	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
SCMR	37 (74)	13 (26)	31 (62)	19 (38)	0.284
OML	15 (30)	35 (70)	17 (34)	33 (66)	0.830
VEMP D	8 (16)	42 (84)	12 (24)	38 (76)	0.454
SCML	39 (78)	11 (22)	24 (48)	26 (52)	0.002*
OMR	22 (44)	28 (56)	19 (38)	31 (62)	0.685
VEMP L	17 (34)	33 (66)	10 (20)	40 (80)	0.176
SCM	32 (64)	18 (36)	23 (46)	27 (54)	0.107
OM	10 (20)	40 (80)	9 (18)	41 (82)	1.000
VEMP	3 (6)	47 (94)	5 (10)	45 (90)	0.715

0 - bez produžene latencije/smanjene amplitude/bloka provođenja, 1 - produžena latencija/smanjena amplituda/blok provođenja
Varijabla VEMP D dobivena je analizom odgovora na SCMR i OML. Varijabla VEMP L dobivena je analizom odgovora na SCML i OMR. Varijabla SCM dobivena je analizom odgovora na SCMR i SCML. Varijabla OM dobivena je analizom odgovora na OMR i OML. Varijabla VEMP dobivena je analizom odgovora na SCM i OM. Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, OM - okularni mišić, VEMP - vestibularni evocirani miogeni potencijal. *statistički značajna razlika

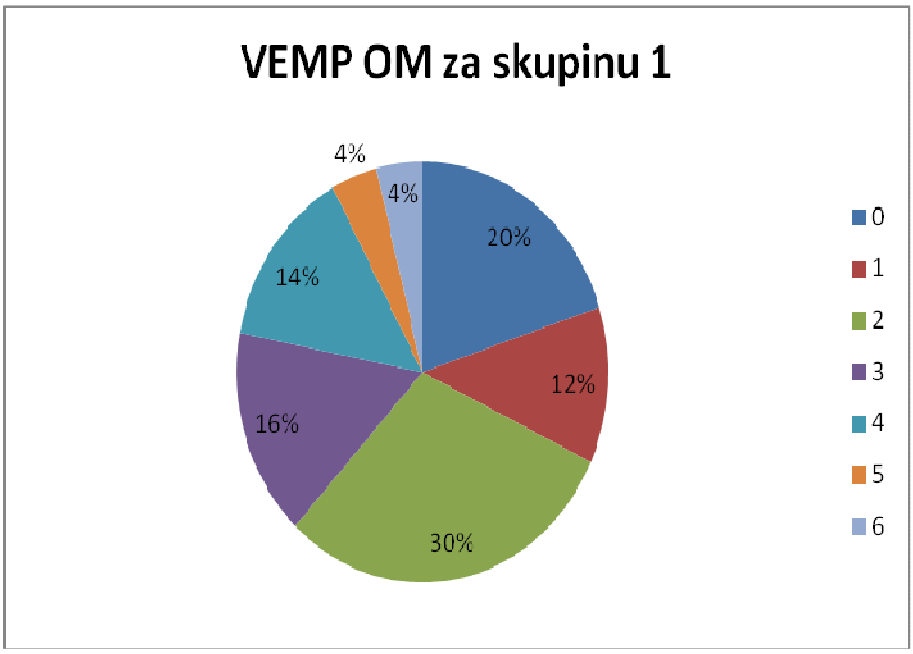
5.5. VEMP score

Na slikama 8a i 8b grafički je prikazana distribucija vrijednosti VEMP *scora* za SCM i OM mišiće za skupinu 1.

Slika 8a. distribucija vrijednosti VEMP *scora* za SCM za skupinu 1.

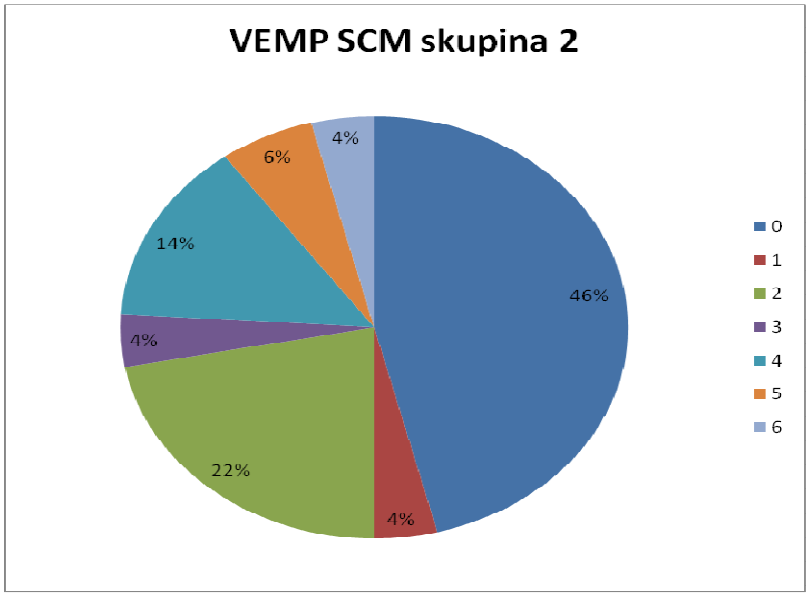


Slika 8b) distribucija vrijednosti VEMP *scora* za OM za skupinu 1

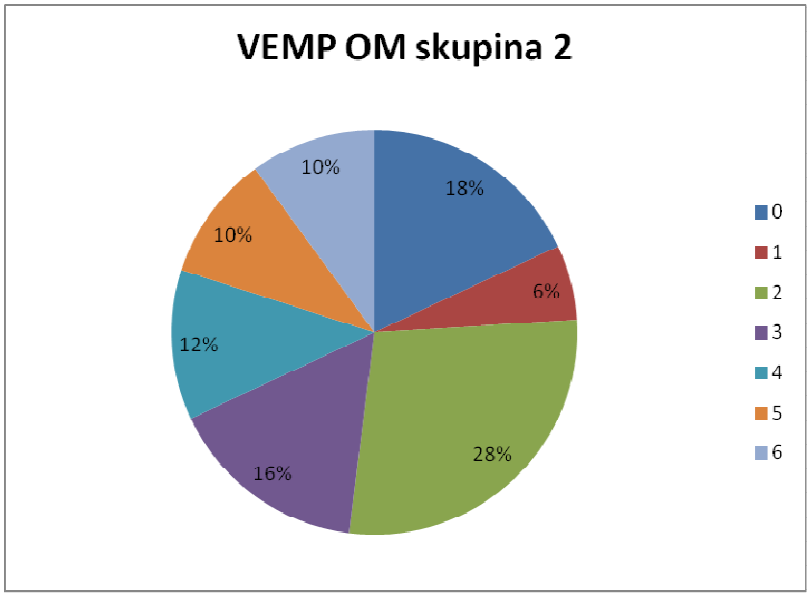


Na slikama 9a i 9b grafički je prikazana distribucija vrijednosti VEMP *scora* za pojedine mišiće za skupinu 2.

Slika 9a) distribucija vrijednosti VEMP *scora* za SCM za skupinu 2.

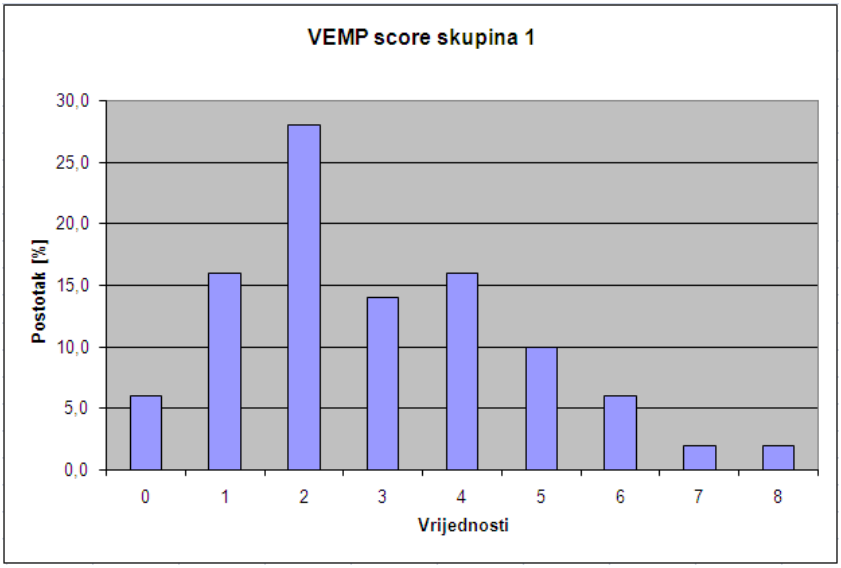


Slika 9b) distribucija vrijednosti VEMP *scora* za OM za skupinu 2.



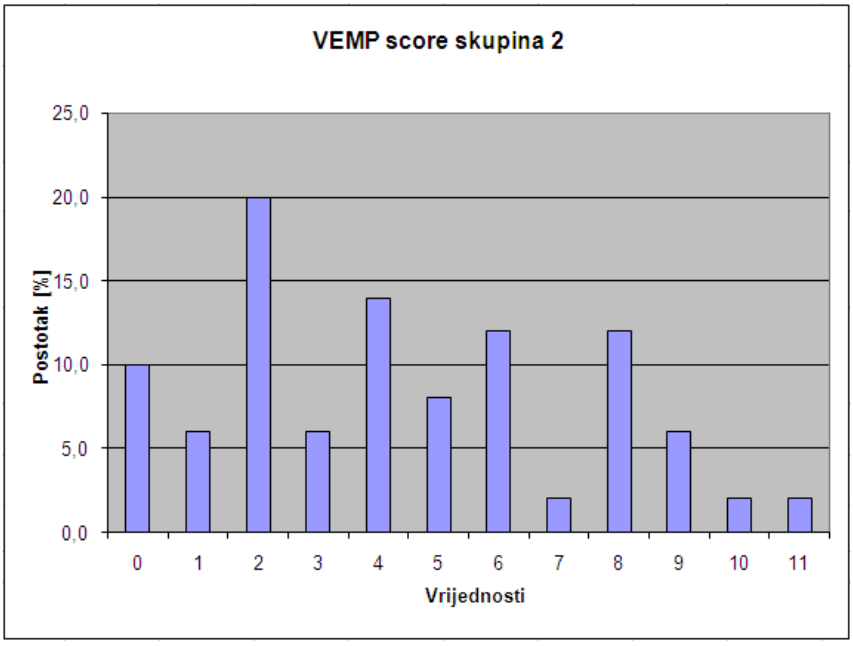
Na slici 10 prikazana je ukupna vrijednost VEMP *scora* za skupinu 1.

Slika 10. Ukupna vrijednost VEMP *scora* za bolesnike sa MS-om u skupini 1.



Na slici 11 prikazana je ukupna vrijednost VEMP *scora* za skupinu 2.

Slika 11. Ukupna vrijednost VEMP *scora* u bolesnika sa MS-om skupine 2.



Statističkom analizom VEMP *score* varijabli između skupine 1 i 2 dobivena je za skupinu 2 statistički značajna razlika za varijablu VEMP SCM (0.012) te ukupni VEMP *score* (p=0.018) uz veće vrijednosti navedenih varijabli u skupini 2. Srednje vrijednosti zbroja prikazane su u Tablici 24 dok je statistička analiza podataka prikazana u Tablici 25.

Tablica 24. Prikaz zbroja VEMP *score* varijabli za skupinu 1 i 2.

Varijabla	**Skupina**	***Mean rank***
VEMP OM	1	46.94
	2	54.06
VEMP SCM	1	43.85
	2	57.15
VEMP *SCORE*	1	43.69
	2	57.31

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, OM - okularni mišić, VEMP – vestibularni evocirani miogeni potencijali

Tablica 25. Statistička analiza VEMP *score* varijabli između skupine 1 i 2.

	VEMP OM	VEMP SCM	VEMP *SCORE*
Mann-Whitney U	1072.000	917.500	909.500
Wilcoxon W	2347.000	2192.500	2184.500
Z	-1.252	-2.523	-2.373
p vrijednost	0.211	0.012*	0.018*

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, OM - okularni mišić, VEMP - vestibularni evocirani miogeni potencijali, *statistički značajna razlika

Korelacijska analiza VEMP *scora* u skupini 1 pokazala je statistički značajnu korelaciju između dužine trajanja bolesti i VEMP OM varijable (p=0.010) te između dužine trajanja bolesti i ukupne VEMP *score* varijable (p=0.004). Rezultati korelacijske analize prikazani su u Tablici 26. U skupini 2 nije nađena statistički značajna korelacija između VEMP *score* varijabli i EDSS-a odnosno dužine trajanja bolesti (p vrijednosti >0.05).

Tablica 26. Korelacijska analiza VEMP *score* varijabli i EDSS-a te dužine trajanja bolesti u bolesnika sa MS-om u skupini 1.

Varijabla	**EDSS**		**Dužina trajanja bolesti**	
	korelacijski koeficijent	p vrijednost	korelacijski koeficijent	p vrijednost
VEMP SCM	0.088	0.542	0.140	0.332
VEMP OM	0.204	0.156	0.361	0.010*
VEMP *SCORE*	0.251	0.078	0.401	0.004*

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, OM - okularni mišić, VEMP - vestibularni evocirani miogeni potencijali, *statistički značajna korelacija

Za sve VEMP *score* varijable nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika s ili bez lezije moždanoga debla na MR-u mozga unutar skupine 1 i 2 (sve p vrijednosti >0.05).

5.6. EDSS

U skupini 1 nije pokazana statistički značajna razlika u vrijednostima EDSS-a između bolesnika koji su imali patološki odgovor na VEMP binarnim varijablama u usporedbi sa onima urednih VEMP varijabli (Tablica 27), no korelacijska analiza sa kontinuiranim VEMP varijablama (Tablica 28) pokazala je statistički značajnu korelaciju EDSS-a sa varijablom P13 SCMR (p=0.017).

Tablica 27. Usporedba vrijednosti EDSS-a po binarnim VEMP varijablama u bolesnika sa MS-om u skupini 1.

Varijabla	**Varijabla=0 (EDSS - *mean rank*)**	**Varijabla =1 (EDSS - *mean rank***	**p vrijednost**
P13 SCMR LOG	24.92	32.13	0.328
N23 SCMR LOG	24.52	36.75	0.097
P13-N23 SCMR AMP LOG	25.19	27.43	0.697
N10 OL LOG	24.66	22.72	0.634
P13 OL LOG	25.11	22.37	0.486
N10-P13 OL AMP LOG	21.34	28.28	0.081
P13 SCML LOG	26.25	16.88	0.203
N23 SCML LOG	25.30	27.75	0.740
P13-N23 SCML AMP LOG	24.90	29.92	0.414
N10 OR LOG	23.66	23.00	0.884
P13 OR LOG	22.34	27.18	0.281
N10-P13 OR AMP LOG	22.05	26.50	0.275

0 - bez produžene latencije/smanjene amplitude, 1 - produžena latencija/smanjena amplituda
Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O -okularni mišić, LOG - logički izraz binarne varijable

Tablica 28. Korelacija EDSS-a sa kontinuiranim VEMP varijablama u bolesnika sa MS-om skupine 1.

Varijabla	EDSS (korelacijski koeficijent)	p vrijednost
P13 SCMR (ms)	0.336	0.017*
N23 SCMR (ms)	0.146	0.311
P13-N23 SCMR AMP	-0.011	0.941
N10 OL (ms)	0.035	0.813
P13 OL (ms)	-0.100	0.503
N10-P13 OL AMP(μV)	-0.206	0.164
P13 SCML (ms)	-0.074	0.611
N23 SCML (ms)	0.050	0.728
P13-N23 SCML AMP	0.065	0.654
N10 OR (ms)	-0.077	0.613
P13 OR (ms)	0.008	0.959
N10-P13 OR AMP (μV)	-0.035	0.818

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O -okularni mišić, ms – milisekunda, μV - mikrovolt, *statistički značajna korelacija

U skupini 2 također nije pokazana statistički značajna razlika u vrijednostima EDSS-a između bolesnika koji su imali patološki odgovor na VEMP binarnim varijablama u usporedbi sa onima urednih VEMP binarnih varijabli (Tablica 29). Korelacijska analiza sa kontinuiranim VEMP varijablama (Tablica 30) pokazala je negativnu statistički značajnu korelaciju EDSS-a sa varijablom P13-N23 SCMR AMP (p=0.005).

Tablica 29. Usporedba vrijednosti EDSS-a po binarnim VEMP varijablama u bolesnika sa MS-om skupine 2.

Varijabla	Varijabla=0 EDSS-„mean rank“)	Varijabla=1 (EDSS -„mean rank“)	p vrijednost
P13 SCMR LOG	24.33	21.20	0.620
N23 SCMR LOG	23.74	27.83	0.607
P13-N23 SCMR AMP LOG	22.78	28.50	0.230
N10 OL LOG	20.11	22.92	0.468
P13 OL LOG	20.80	21.50	0.867
N10-P13 OL AMP LOG	20.39	21.78	0.703
P13 SCML LOG	22.53	22.57	0.562
N23 SCML LOG	22.67	27.67	0.512
P13-N23 SCML AMP LOG	21.10	27.21	0.137
N10 OR LOG	21.44	18.86	0.592
P13 OR LOG	21.31	20.05	0.766
N10-P13 OR AMP LOG	23.14	17.66	0.140

0 - bez produžene latencije/smanjene amplitude, 1 - produžena latencija/smanjena amplituda, Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O -okularni mišić, LOG - logički izraz binarne varijable, ms – milisekunda, μV - mikrovolt

Tablica 30. Korelacija EDSS-a sa kontinuiranim VEMP varijablama u bolesnika sa MS-om skupine 2.

Varijabla	EDSS (korelacijski koeficijent)	p vrijednost
P13 SCMR (ms)	0.090	0.547
N23 SCMR (ms)	0.211	0.156
P13-N23 SCMR AMP	-0.405	0.005*
N10 OL (ms)	-0.024	0.884
P13 OL (ms)	0.035	0.827
N10-P13 OL AMP (μV)	-0.032	0.841
P13 SCML (ms)	-0.051	0.841
N23 SCML (ms)	0.216	0.153
P13-N23 SCML AMP	-0.246	0.103
N10 OR (ms)	0.015	0.924
P13 OR (ms)	-0.007	0.966
N10-P13 OR AMP (μV)	0.098	0.544

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O -okularni mišić, ms – milisekunda, μV – mikrovolt, *statistički značajna korelacija

5.7. MR moždanoga debla

Statistička analiza učinjena je između kontinuiranih VEMP varijabli te prisustva ili odustva MR lezije moždanoga debla u skupini 1 i 2. U obje skupine nije nađena statistički značajna razlika u VEMP varijablama između MR pozitivnih i MR negativnih nalaza. Rezultati analize prikazani su u Tablicama 31 i 32.

Tablica 31. Usporedba VEMP varijabli (kontiunirane variable) i MR nalaza lezije moždanoga debla u bolesnika sa MS-om skupine 1.

Varijabla	**MR=0 (*mean*+/-SD, *mean rank*)**	**MR=1 (mean+/-SD, *mean rank*)**	**p vrijednost**
P13 SCMR (ms)	14.37+/-1.61	14.0+/-1.3	0.370
N23 SCMR (ms)	24.69	26.38	0.683
P13-N23 SCMR AMP	1.93+/-0.64	1.88+/-0.69	0.800
N10 OL (ms)	10.99+/-1.80	11.65+/-2.96	0.351
P13 OL (ms)	16.74+/-2.50	16.39+/-3.73	0.703
N10-P13 OL AMP (μV)	9.11+/-6.95	6.90+/-4.84	0.224
P13 SCML (ms)	27.87	22.94	0.232
N23 SCML (ms)	24.60	26.48	0.648
P13-N23 SCML AMP	1.91+/-0.59	1.73+/-0.67	0.335
N10 OR (ms)	11.42+/-1.89	11.21+/-2.39	0.748
P13 OR (ms)	16.63+/-2.50	16.13+/-3.13	0.552
N10-P13 OR AMP (μV)	8.65+/-7.32	8.39+/-6.22	0.895

0-bez lezije moždanoga debla, 1-lezija moždanoga debla
Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O -okularni mišić, ms – milisekunda, μV - mikrovolt.

Tablica 32. Usporedba VEMP varijabli (kontiunirane variable) i MR nalaza lezije moždanoga debla u bolesnika sa MS-om skupine 2.

Varijabla	**MR=0 (*mean*+/-SD)**	**MR=1 (*mean*+/-SD)**	**p vrijednost**
P13 SCMR (ms)	14.49+/-1.28	14.55+/-2.53	0.931
N23 SCMR (ms)	23.96+/-2.53	23.57+/-2.97	0.643
P13-N23 SCMR AMP	1.93+/-0.81	1.71+/-0.77	0.343
N10 OL (ms)	11.10+/-1.66	10.80+/-1.97	0.606
P13 OL (ms)	15.85+/-1.96	15.70+/-2.39	0.823
N10-P13 OL AMP (μV)	8.27+/-6.08	7.07+/-4.64	0.479
P13 SCML (ms)	14.58+/-1.63	15.28+/-2.26	0.266
N23 SCML (ms)	23.88+/-1.88	24.48+/-3.05	0.468
P13-N23 SCML AMP	1.65+/-0.75	1.72+/-0.80	0.790
N10 OR (ms)	11.23+/-1.95	11.64+/-2.16	0.551
P13 OR (ms)	15.86+/-2.33	16.77+/-2.58	0.260
N10-P13 OR AMP (μV)	9.88+/-7.38	8.01+/-5.93	0.376

0-bez lezije moždanoga debla, 1-lezija moždanoga debla. Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L - lijevo, AMP - amplituda, O -okularni mišić, ms – milisekunda, μV - mikrovolt.

Za usporedbu učinkovitosti otkrivanja patoloških lezija u skupini 1 usporedili smo MR moždanoga debla sa nalazima bilo koje patologije VEMP-a (latencije, amplitude, blokovi provođenja). Rezultati analize pokazali su da je za varijable OM i VEMP ukupni metoda VEMP otkrila više patoloških nalaza od MR-a (p vrijednosti 0.001 i $p<0.0001$). Rezultati analize prikazani su u Tablici 33.

Tablica 33. Usporedba učinkovitosti VEMP-a i MR-a u otkrivanju MR asimptomatskih bolesnika u bolesnika sa MS-om skupine 1.

Varijabla		MR lezija moždanoga debla		p vrijednost
		0	1	
SCM	0	17	15	0.307
	1	9	9	
OM	0	7	3	0.001*
	1	19	21	
VEMP	0	2	1	<0.0001*
	1	24	23	

Varijabla SCM dobivena je analizom odgovora na SCMR i SCML.
Varijabla OM dobivena je analizom odgovora na OMR i OML.
Varijabla VEMP dobivena je analizom odgovora na SCM i OM.
Skraćenice: SCM-sterokleidomastoidni mišić, R-desno, L-lijevo, OM-okularni mišić,VEMP-vestibularni evocirani miogeni potencijal, *statistički značajna razlika

Ista analiza učinjena je u skupini 2 gdje je također sa statistički značajnom razlikom VEMP u varijablama OM (p=0.035) i VEMP ukupni (p=0.001) pokazao prednost u otkrivanju MR asimptomatskih bolesnika. Rezultati analize prikazani su u Tablici 34.

Tablica 34. Usporedba učinkovitosti VEMP-a i MR-a u otkrivanju MR asimptomatskih bolesnika u bolesnika sa MS-om skupine 2.

Varijabla		MR lezija moždanoga debla		p vrijednost
		0	1	
SCM	0	11	9	0.664
	1	9	18	
OM	0	3	6	0.035*
	1	17	24	
VEMP	0	2	3	0.001*
	1	18	27	

Varijabla SCM dobivena je analizom odgovora na SCMR i SCML. Varijabla OM dobivena je analizom odgovora na OMR i OML. Varijabla VEMP dobivena je analizom odgovora na SCM i OM. Skraćenice: SCM-sterokleidomastoidni mišić, R-desno, L-lijevo, OM-okularni mišić, VEMP- vestibularni evocirani miogeni potencijal, *statistički značajna razlika

Analiza s VEMP *score* varijablama i omjerom asimetrije učinjena je također kada su MR lezije podjeljenje neuroanatomski u tri regije: mezencefalon, pons, produžena moždina. Analiza je učinjena za skupinu 1 i skupinu 2. U skupini 1 statistički značajna razlika u VEMP *scoru* (p=0.016) nađena je za postojanje MR lezije u ponsu. Za ostale lokalizacije lezije u skupini 1, kao i u cijeloj skupini 2 nije utvrđena statistički značajna razlika. Rezultati analize prikazani su u Tablicama 35 i 36.

Tablica 35. Razlika u VEMP *score* varijablama i omjeru asimetrije s obzirom na neuroanatomsku lokalizaciju lezije u bolesnika sa MS-om skupine 1.

a) mezencefalon

	Vrijednost	**Broj (N)**	**Srednji zbroj/srednja vrijednost**	**p vrijednost**
Mezencefalon				
VEMP SCM	0	38	24.50	0.313
	1	12	28.67	
VEMP OM	0	38	26.71	0.285
	1	12	21.67	
VEMP *SCORE*	0	38	25.66	0.890
	1	12	25.00	
AS SCM	0	38	0.1376	0.654
	1	12	0.1594	
AS OM	0	35	0.2707	0.726
	1	10	0.2470	

Skraćenice: VEMP – vestibularni evocirani miogeni potencijali, SCM – stenokleidomastoidni mišić, OM – okularni mišić, AS – omjer asimetrije.

b) pons

	Vrijednost	Broj (N)	Srednji zbroj/srednja vrijednost	p vrijednost
		Pons		
VEMP SCM	0	33	23.73	0.161
	1	17	28.94	
VEMP OM	0	33	23.29	0.126
	1	17	29.79	
VEMP *SCORE*	0	33	22.00	0.016*
	1	17	32.29	
AS SCM	0	33	0.1377	0.732
	1	17	0.1527	
AS OM	0	31	0.2603	0.789
	1	14	0.2766	

Skraćenice: VEMP – vestibularni evocirani miogeni potencijali, SCM – stenokleidomastoidni mišić, OM – okularni mišić, AS – omjer asimetrije, *statistički značajna razlika

c) medula oblongata

	Vrijednost	Broj (N)	Srednji zbroj/srednja vrijednost	p vrijednost
		Medula oblongata		
VEMP SCM	0	41	26.22	0.384
	1	9	22.22	
VEMP OM	0	41	25.17	0.727
	1	9	27.00	
VEMP *SCORE*	0	41	25.22	0.785
	1	9	26.78	
AS SCM	0	41	0.1469	0.677
	1	9	0.1243	
AS OM	0	37	0.2730	0.559
	1	8	0.2301	

Skraćenice: VEMP – vestibularni evocirani miogeni potencijali, SCM – stenokleidomastoidni mišić, OM – okularni mišić, AS – omjer asimetrije.

Tablica 36. Razlika u VEMP *score* varijablama i omjeru asimetrije s obzirom na neuroanatomsku lokalizaciju lezije u bolesnika sa MS-om skupine 2.

a) mezencefalon

	Vrijednost	Broj (N)	Srednji zbroj/srednja vrijednost	p vrijednost
Mezencefalon				
VEMP SCM	0	48	25.27	0.564
	1	2	31.00	
VEMP OM	0	48	26.05	0.182
	1	2	12.25	
VEMP *SCORE*	0	48	25.76	0.533
	1	2	19.25	
AS SCM	0	42	0.1535	0.244
	1	2	0.2550	
AS OM	0	35	0.2497	0.948
	1	2	0.2412	

Skraćenice: VEMP – vestibularni evocirani miogeni potencijali, SCM – stenokleidomastoidni mišić, OM – okularni mišić, AS – omjer asimetrije.

b) pons

	Vrijednost	Broj (N)	Srednji zbroj/srednja vrijednost	p vrijednost
Pons				
VEMP SCM	0	30	24.55	0.550
	1	20	26.93	
VEMP OM	0	30	26.97	0.375
	1	20	23.30	
VEMP *SCORE*	0	30	25.90	0.811
	1	20	24.90	
AS SCM	0	34	0.1590	0.930
	1	10	0.1552	
AS OM	0	29	0.2747	0.093
	1	8	0.1571	

Skraćenice: VEMP – vestibularni evocirani miogeni potencijali, SCM – stenokleidomastoidni mišić, OM – okularni mišić, AS – omjer asimetrije.

c) medula oblongata

	Vrijednost	Broj (N)	Srednji zbroj/srednja vrijednost	p vrijednost
Medula oblongata				
VEMP SCM	0	40	24.73	0.425
	1	10	28.60	
VEMP OM	0	40	25.78	0.786
	1	10	24.40	
VEMP *SCORE*	0	40	25.35	0.883
	1	10	26.10	
AS SCM	0	34	0.1590	0.088
	1	10	0.1552	
AS OM	0	29	0.2747	0.093
	1	8	0.1571	

Skraćenice: VEMP – vestibularni evocirani miogeni potencijali, SCM – stenokleidomastoidni mišić, OM – okularni mišić, AS – omjer asimetrije.

Za blok provođenja kao i VEMP varijable analizirane po pojedinom mišiću nije nađena statistički značajna razlika u obje skupine s obzirim na neuroanatomsku lokalizaciju lezije (sve p vrijednosti >0.05).

5.8. Analiza BSFS-a (Skupina 2)

Slijedeće analize učinjene su u skupini 2 sa ciljem utvrđivanja razlike između bolesnika sa različitim vrijednostima BSFS-a. U korelacijskoj analizi vrijednosti BSFS-a nije utvrđena statistički značajna povezanost s VEMP varijablama, dok je vrijednost EDSS-a pokazala statistički značajnu korelaciju sa vrijednosti BSFS-a ($p<0.0001$). (Tablica 37)

Tablica 37. Korelacija BSFS-a sa kontinuiranim VEMP varijablama i deskriptivnim podacima u bolesnika sa MS-om u skupini 2.

Varijabla	BSFS (korelacijski koeficijent)	p vrijednost
P13 SCMR (ms)	-0.067	0.657
N23 SCMR (ms)	-0.038	0.800
P13-N23 SCMR AMP	-0.127	0.394
N10 OL (ms)	0.107	0.505
P13 OL (ms)	0.125	0.434
N10-P13 OL AMP (μV)	-0.139	0.385
P13 SCML (ms)	0.023	0.883
N23 SCML (ms)	0.069	0.652
P13-N23 SCML AMP	-0.089	0.562
N10 OR (ms)	-0.002	0.990
P13 OR (ms)	0.114	0.477
N10-P13 OR AMP (μV)	-0.103	0.520
EDSS	0.554	<0.0001*
Lokacija lezije	0.049	0.822
Dužina bolesti	0.022	0.878
MS terapija	0.279	0.050

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, R - desno, L –lijevo, AMP - amplituda, O - okularni mišić, EDSS – expanded disability status scale, BSFS - brainstem functional system score, *statistički značajna korelacija

U usporedbi vrijednosti BSFS-a po binarnim VEMP varijablama u skupini 2 nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima BSFS-a između bolesnika koji su imali patološki odgovor u usporedbi sa onima urednih VEMP varijabli.

Tablica 38. Usporedba vrijednosti BSFS-a po binarnim VEMP varijablama skupine 2.

Varijabla	Varijabla=0 (BSFS - *mean rank*)	Varijabla=1 (BSFS - *mean rank*)	p vrijednost
P13 SCMR LOG	24.76	17.60	0.170
N23 SCMR LOG	23.86	26.00	0.745
P13-N23 SCMR AMP LOG	24.08	23.70	0.923
N10 OL LOG	19.93	23.31	0.278
P13 OL LOG	20.80	21.55	0.820
N10-P13 OL AMP LOG	20.91	21.11	0.946
P13 SCML LOG	23.29	21.43	0.665
N23 SCML LOG	22.45	30.67	0.189
P13-N23 SCML AMP LOG	21.77	25.71	0.242
N10 OR LOG	20.74	22.29	0.688
P13 OR LOG	20.61	22.20	0.639
N10-P13 OR AMP LOG	20.16	22.31	0.470

0 – bez produžene latencije/smanjene amplitude, 1 - produžena latencije/smanjena amplituda Skraćenice: SCM-sterokleidomastoidni mišić, R-desno, L-lijevo, AMP-amplituda, O-okularni mišić, BSFS - brainstem functional system score, LOG - logički izraz binarne varijable

Korelacijska analiza BSFS-a sa VEMP *score* varijablama nije pokazala statistički značajnu korelaciju niti s jednom od ispitivanih varijabli. Rezultati analize prikazani su u Tablici 39.

Tablica 39. Korelacija BSFS-a sa VEMP *score* varijablama u bolesnika sa MS-om skupine 2.

Varijabla	BSFS (korelacijski koeficijent)	p vrijednost
VEMP SCM	-0.031	0.832
VEMP OM	0.030	0.837
VEMP *SCORE*	-0.032	0.828

Skraćenice: SCM - sterokleidomastoidni mišić, O-okularni mišić, BSFS - brainstem functional system score, VEMP – vestibularni evocirani miogeni potencijali

Usporedbom bilo koje patologije VEMP-a (latencije, amplitude, blokovi) sa vrijednosti BSFS-a nije dobivena statistički značajna razlika među ispitanicima skupine 2 različitim BSFS vrijednosti.

Tablica 40. Usporedba bilo koja patologije VEMP-a sa vrijednosti BSFS-a u skupini 2 (latencije, amplitude, blokovi).

Varijabla	Varijabla=0 (BSFS - *mean rank*)	Varijabla=1 (BSFS - *mean rank*)	p vrijednost
SCMR	26.95	23.13	0.264
OML	25.21	25.65	0.899
VEMP D	27.79	24.78	0.438
SCML	24.98	25.98	0.763
OMR	25.50	25.50	1.000
VEMP L	25.50	25.50	1.000
SCM	24.85	26.06	0.717
OM	30.22	24.46	0.183
VEMP	32.00	24.78	0.192

Skraćenice: SCM-sterokleidomastoidni mišić, R-desno, L-lijevo, AMP-amplituda, O-okularni mišić, VEMP – vestibularno evocirani miogeni potencijali, BSFS - brainstem functional system score
Varijabla VEMP D dobivena je analizom odgovora na SCMR i OML. Varijabla VEMP L dobivena je analizom odgovora na SCML i OMR. Varijabla SCM dobivena je analizom odgovora na SCMR i SCML. Varijabla OM dobivena je analizom odgovora na OMR i OML. Varijabla VEMP dobivena je analizom odgovora na SCM i OM.

5.9.Omjer asimetrije

Analiza omjera asimetrije učinjena je ANOVA analizom te je između tri skupine dokazano postojanje statističke značajnosti za omjer asimetrije SCM-a (AS SCM) p=0.041 te za omjer asimetrije OM-a (AS OM) p=0.002 (Tablica 41).

Za iste varijable učinjena je post hoc analiza koja je potvrdila graničnu statističku značajnost (p=0.055) za AS SCM između skupina 0 i 2 (veći omjer asimetrije u skupini 2), dok je u za AS OM dokazana statistički značajno veći omjer asimetrije u skupini 1 (p=0.004) i u skupini 2 (p=0.016) u komparaciji sa grupom zdravih ispitanika (skupina 0).

Između skupina 1 i 2 nije dokazana statistički značajna razlika u omjeru asimetrije. Rezultati statističke analize prikazani su u Tablici 42.

Za omjer asimetrije AS SCM i AS OM u skupini 1 i skupini 2 nije utvrđena statistički značajna razlika između bolesnika koji su imali i koji nisu imali MR leziju moždanoga debla (sve p vrijednosti >0.05).

Tablica 41. Analiza omjera asimetrije za AS SCM i AS OM između tri skupine.

Varijabla		Zbroj kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	p vrijednost
AS SCM	Između skupina	0.140	2	0.070	3.255	0.041*
	Unutar skupina	3.039	141	0.022		
	Ukupno	3.179	143			
AS OM	Između skupina	0.959	2	0.480	6.503	0.002*
	Unutar skupina	9.516	129	0.074		
	Ukupno	10.475	131			

Skraćenice: AS SCM - omjer asimetrije na sternocleidomastoidnom mišiću, AS OM – omjer asimetrije na okularnom mišiću, *statistički značajna razlika

Tablica 42. Post hoc analiza između pojedinih skupina za AS SCM i AS OM.

Zavisna varijabla			Srednja razlika	Standardna pogreška	p vrijednost	95% interval pouzdanosti Donja granica	95% interval pouzdanosti Gornja granica
AS SCM Bonferroni	0	1	-0.05711	0.02936	0.161	-0.1283	0.0140
		2	-0.07242	0.03035	0.055	-0.1459	0.0011
	1	0	0.05711	0.02936	0.161	-0.0140	0.1283
		2	-0.01531	0.03035	1.000	-0.0888	0.0582
	2	0	0.07242	0.03035	0.055	-0.0011	0.1459
		1	0.01531	0.03035	1.000	-0.0582	0.0888
AS OM Bonferroni	0	1	-0.18255*	0.05581	0.004*	-0.3179	-0.0472
		2	-0.16640*	0.05890	0.016*	-0.3093	-0.0235
	1	0	0.18255*	0.05581	0.004*	0.0472	0.3179
		2	0.01615	0.06027	10.000	-0.1301	0.1623
	2	0	0.16640*	0.05890	0.016*	0.0235	0.3093
		1	-0.01615	0.06027	10.000	-0.1623	0.1301

Skraćenice: AS SCM - omjer asimetrije na sternocleidomastoidnom mišiću, AS OM – omjer asimetrije na okularnom mišiću, *statistički značajna razlika

Omjer asimetrije na SCM i OM koreliran je sa vrijednostima VEMP *score* varijabli u skupini 1. Za omjer asimetrije (AS) na SCM nađena je statistički značajna povezanost sa sa VEMP SCM varijablom ($p=0.005$) dok je AS za OM statistički značajno korelirao sa VEMP OM ($p<0.0001$), ukupnim VEMP *scorom* ($p<0.0001$) te s trajanjem bolesti ($p=0.008$). Rezultati analize prikazani su u Tablici 43.

Tablica 43. Korelacija omjera asimetrije sa VEMP *score* varijablama i deskriptivnim varijablama u skupini 1.

Varijabla	AS SCM (korelacijski koeficijent)	p vrijednost	AS OM (korelacijski koeficijent)	p vrijednost
VEMP SCM	0.393	0.005*	0.137	0.369
VEMP OM	-0.212	0.140	0.513	<0.0001*
VEMP *SCORE*	0.024	0.866	0.531	<0.0001*
EDSS	0.070	0.628	0.049	0.747
Trajanje bolesti	0.106	0.463	0.388	0.008*

Skraćenice: SCM-sterokleidomastoidni mišić, R-desno, L-lijevo, AMP-amplituda, O-okularni mišić, EDSS-expanded disability status scale, AS – omjer asimetrije, *statistički značajna korelacija

U skupini 2 statistički značajna korelacija za omjer asimetrije SCM postignuta je za varijablu VEMP SCM ($p<0.0001$) te ukupni VEMP *score* ($p=0.008$). Za omjer asimetrije na OM negativna korelacija dobivena je sa statističkom značajnošću za vrijednost BSFS. Rezultati analize prikazani su u tablici 44.

Tablica 44. Korelacija omjera asimetrije sa VEMP *score* varijablama i deskriptivnim varijablama u skupini 2.

Varijabla	AS SCM (korelacijski koeficijent)	p vrijednost	AS OM (korelacijski koeficijent)	p vrijednost
VEMP SCM	0.509	<0.0001*	-0.060	0.722
VEMP OM	0.215	0.160	0.159	0.349
VEMP *SCORE*	0.397	0.008*	0.101	0.552
EDSS	0.212	0.167	-0.051	0.763
BSFS	-0.043	0.779	-0.397	0.015*
Trajanje bolesti	0.138	0.370	0.072	0.673

Skraćenice: SCM-sterokleidomastoidni mišić, R-desno, L-lijevo, AMP-amplituda, O-okularni mišić, EDSS-expanded disability status scale, AS – omjer asimetrije, BSFS- brainstem functional system, *statistički značajna korelacija

Testiranje hipoteze:

U bolesnika sa MS-om u skupini 1 VEMP je otkrio patološki nalaz u 47 bolesnika dok su 3 bolesnika imala uredan nalaz. U bolesnika skupine 2 VEMP bio uredan u svega 5 bolesnika, a patološki nalaz zabilježen je u 45 bolesnika što je postiglo statistički značajnu razliku $p<0.0001$. Rezultati analize prikazani su u Tablici 45.

Tablica 45. Usporedba učinkovitosti VEMP-a i neurološkog statusa u otkrivanju lezija moždanoga debla.

	grupa	**VEMP**		**p vrijednost**
		0	1	
Bolesnici s MS-om	1	3	47	<0.0001
	2	5	45	

VEMP – vestibularni evocirani miogeni potencijali

Usporedili smo također i nalaze MR-a moždanoga debla s neurološkim statusom bolesnika sa MS-om. Statistički značajna razlika nije utvrđena. Rezultati analize prikazani su u Tablici 46.

Tablica 45. Usporedba učinkovitosti MR-a i neurološkog statusa u otkrivanju lezija moždanoga debla.

	grupa	**MR moždanoga debla**		**p vrijednost**
		0	1	
Bolesnici s MS-om	1	26	24	0.651
	2	20	30	

6. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je pomoću VEMP-a odrediti udio bolesnika s RRMS-om koji imaju subkliničko oštećenje moždanoga debla te istražiti razliku latencija i amplituda oVEMP-a i cVEMP-a u bolesnika bez (skupina 1) i s kliničkim znakovima lezije moždanoga debla (skupina 2). U istraživanje je uključeno ukupno 100 bolesnika s RRMS-om, što je po do sada objavljenim radovima najveći broj bolesnika uključen u jedno istraživanje ove dijagnostičke metode. Kako bi osigurali homogenost skupine primjenili smo stroge kriterije uključivanja bolesnika samo s RRMS-om te onih u dobi od 18-45 godina kako bi isključili mogući utjecaj dobi na rezultate VEMP-a.[43,44]

U statističkoj analizi podataka među skupinama, bolesnici s MS-om i kliničkom lezijom moždanoga debla imali su veći EDSS od bolesnika s MS-om bez kliničke lezije moždanoga debla (srednja vrijednost EDSS-a 2.67 nasuprot 1.74) što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja su pokazala da je prisutnost infratentorijske lezije vezana uz klinički nepovoljniji tijek bolesti te veću onesposobljenost.[13,27,58] Skupina 2 imala je također duže trajanje bolesti (3.54 nasuprot 1.44 godine), no niti u jednoj od navedenih skupina nije utvrđena statistički značajna korelacija između bilo koje od VEMP varijabli i dužine trajanja bolesti. S obzirom na lošiji klinički tijek bolesti kao i duže trajanje bolesti, bolesnici skupine 2 očekivano su u statistički većem broju od bolesnika sa MS-om skupine 1 liječeni imunomodulacijskom terapijom (18 nasuprot 2), no nije bilo razlike u VEMP varijablama između onih koju su liječeni i onih koji nisu liječeni imunomodulacijskom terapijom. Skupina 1 i 2 međusobno se također nisu razlikovale u broju MR lezija kao ni neuroanatomskoj lokaciji lezija moždanoga debla na MR-u mozga.

U analizi latencija statistički značajna razlika dobivena je između skupina 0 i 1 (duže latencije u skupini 1) i skupina 0 i 2 (duže latencije u skupini 2) za oVEMP varijable N10 OL, N10 OR, P13 OR, te varijablu P13 OL. Za cVEMP varijabla N23 SCML pokazala je statistički značajnu razliku između skupine 0 i 2 uz graničnu značajnost za usporedbu između skupina 0 i 1. U analizi latencija kao i amplituda između skupina 1 i 2 nije utvrđena statistički značajna razlika. Iako su dosadašnja istraživanja pokazala produžene latencije cVEMP-a u bolesnika sa MS-om i to najčešće vala P13 SCM, [52,55,56,57,58, 61,62] u našem je istraživanju statističku značajnost postigao samo val N23 SCML između skupina 0 i 2. Za latencije oVEMP-a rezultati našeg istraživanja u skladu su sa dosadašnjim, po broju značajno manjim studijama nego sa cVEMP-om.[61,62] U ovom istraživanju među zdravim kontrolama nije registriran blok provođenja za SCM kao niti za OM, u skupini 1 ukupno je bilo 5 blokova provođenja od kojih su svi bili za OM, dok je u skupini 2 ukupno bilo 17 blokova provođenja (13 OM i 6 SCM). Između skupina 0 i 1 dobivene su statistički granične vrijednosti za ukupni i gornji (OM) blok provođenja dok su za analizu između skupina 0 i 2 dobivene statistički značajne vrijednosti za ukupni blok, blok gornji i blok donji (SCM). Dosadašnja istraživanja također su pokazala postojanje bloka provođenja kao jednu od VEMP patologija među bolesnicima sa MS-om,[52,54,55,61,62,64,65] dok je u istraživanjima Patka i suradnika te Guvena i suradnika blok provođenja bio najčešći patološki nalaz u VEMP-u.[56,59] U usporedbi blokova provođenja između skupine 1 i 2 statistički značajna razlika pokazana je za skupinu 2 u odnosu na skupinu 1 za sve ispitivane blokove: ukupni blokovi provođenja, blokovi SCM te blokovi OM. Naše istraživanje prvo je na ovoliko velikom broju bolesnika potvrdilo značajne razlike u bloku provođenja u bolesnika sa MS-om koji klinički imaju leziju moždanoga debla. Guven i suradnici na dvostruko manjem broju ispitanika pokazali su češći blok provođenja u cVEMP-u kod bolesnika sa vestibularnim simptomima te većim EDSS-om.[59] Blok provođenja

uvijek označava teško demijelinizacijsko oštećenje ovojnice živca. U skupini 1 kao i u skupini 2 nije nađena statistički značajna povezanost između bloka provođenja i prisustva ili odsutstva lezije moždanoga debla na MR-u mozga. Osim što su latencije i amplitude uspoređene po apsolutnim vrijednostima, analiza je učinjena i s binarnim vrijednostima istih u kojih je abnormalan odgovor po pojedinom valu bio smatran onaj koji je u latenciji bio duži od 2.5 SD, a u amplitude manji od 1 SD u odnosu na kontrole. Statistička analiza pokazala je značajnu razliku između binarnih vrijednosti parametara skupine 1 i 2 u vrijednosti P13-N23 SCML AMP za skupinu 2 (patološki odgovor amplitude registriran u 14 ispitanika skupine 2 u usporedbi sa 6 ispitanika skupine 1). U evociranim potencijalima analiza amplitude za razliku od latencije pokazala je varijabilan i time nepouzdan odgovor te se više izražavala u vidu omjera asimetrije lijevo-desno. Ipak u nekoliko radova u kojima je istraživana cVEMP P13-N23 amplituda, ista je najčešće bila snižena u bolesnika sa MS-om,[55-57,59] iako je u nekim radovima nađena i povišena amplituda u oboljelih.[61,64] U spomenutim radovima u kojima je nađena snižena amplitude kao i u radu Aidara i suradnika s nalazom povišene amplitude iste su računate kao apsolutne *peak to peak* amplitude i nije izvršena korekcija istih, odnosno nisu normirane prema osnovnoj kontrakciji mišića što umanjuje značaj ovih nalaza i čini interpretaciju otežanom.

Osim analize po valovima učinjena je i analiza po pojednim mišićnim odgovorima u kojem je u obzir uzeta bilo koja patologija po pojedinom mišiću (latencija, amplitude, blok provođenja). Učinjena na ovakav metodološki način statistički značajna razlika u skupini 2 pokazana je za varijablu SCML – patologija na istom mišiću registrirana je u 26 bolesnika u skupini 2 nasuprot 11 bolesnika u skupini 1. Još interesantniji rezultat bio je ukupni broj patoloških nalaza u skupini 1 i 2. Bolesnici skupine 1 imali su u čak 94%, a bolesnici skupine 2 u 90% patološki promijenjen nalaz VEMP-a. Dosadašnja istraživanja pokazala su dijagnostičku osjetljivost VEMP-a od 31%

do 71%,[54-58] no u ovim istraživanjima korišten je samo cVEMP. U radovima u kojima su skupa analizirani cVEMP i oVEMP stopa abnormalnosti bila je od 50%[62] do 80%.[61] Ovi rezultati pokazuju nužnost proširenja VEMP analize izvan apsolutnih vrijednosti amplitude i latencija. Osim ovakve analize po prvi put u jednom istraživanju uvedena je i varijabla VEMP *scora* u kojoj su pojedinoj patologiji po mišiću, slijedeći metodologiju rada Inverazzija i suradnika sa klasičnim EP,[33] pridružene matematičke vrijednosti koje zbrojene daju vrijednost ukupnog VEMP *scora*. Statističkom analizom ovako dobivenih VEMP *score* varijabli između skupine 1 i 2 dobivena je za skupinu 2 statistički značajna razlika za varijablu VEMP SCM te ukupni VEMP *score*. Kao i u analizi po pojedinom mišiću ovako učinjena analiza otkriva patološki nalaz u cVEMP-u koji nije bio evidentan kod evaluacije apsolutnih vrijednosti latencija i normiranih amplituda. Korelacijska analiza VEMP *scora* u skupini 1 pokazala je statistički značajnu korelaciju između dužine trajanja bolesti i VEMP OM varijable te između dužine trajanja bolesti i ukupne VEMP *score* varijable. U skupini 2 nije nađena statistički značajna korelacija između VEMP *score* varijabli i EDSS-a odnosno dužine trajanja bolesti. Iako je skupina 2 imala statistički duže trajanje bolesti, moguće je da je senzitivnost ovih varijabli veća u ranijem stadiju bolesti u kojima prevladavaju upalne promjene koje češće izazivaju blok provođenja i smetnje provođenja te pridonose većem VEMP *score* zbroju, dok su sa većom dužinom bolesti izraženije promjene koje se više odnose na pad amplitude zbog gubitka aksona. Za sve VEMP *score* varijable nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika sa ili bez lezije moždanoga debla na MR-u mozga unutar skupine 1 i 2.

U našem istraživanju u skupini 1 nije pokazana statistički značajna razlika u vrijednostima EDSS-a između bolesnika koji su imali patološki odgovor na VEMP binarnim varijablama u usporedbi sa onima urednih VEMP varijabli, no korelacijska analiza sa kontinuiranim VEMP

varijablama pokazala je statistički značajnu korelaciju EDSS-a sa varijablom P13 SCMR. Naši rezultati u korelaciji su s rezultatima Gazioglua i suradnika koji su našli značajnu korelaciju P13 i N23 SCM latencija kao i korelaciju N10 i P13 oVEMP-a sa vrijednostima EDSS-a.[62] Bandini i suradnici također su kao u našem istraživanju našli korelaciju P13 SCM i EDSS-a.[58]

U skupini 2 također nije pokazana statistički značajna razlika u vrijednostima EDSS-a između bolesnika koji su imali patološki odgovor na VEMP binarnim varijablama u usporedbi sa onima urednih vrijednosti dok je korelacijska analiza sa kontinuiranim VEMP varijablama u skupini 2 pokazala negativnu statistički značajnu korelaciju EDSS-a sa varijablom P13-N23 SCMR AMP. U radu Guvena i suradnika negativna korelacija sa amplitudom nađena je sa varijablom trajanja bolesti, a u istom radu latencija P13 SCM korelirala je sa BSFS>1 i prisustvom lezije moždanoga debla na MR-u mozga.[59]

Statistička analiza učinjena je između kontinuiranih VEMP varijabli te prisustva ili odustva MR lezije moždanoga debla u skupini 1 i 2. U obje skupine nije nađena statistički značajna razlika u VEMP varijablama između MR pozitivnih i MR negativnih nalaza. U istraživanju Patka i suradnika podudarnost cVEMP-a i MR lezije bila je 60%, dok je još 20% bolesnika imalo abnormalan cVEMP uz uredan nalaz MR-a što je bilo statistički značajno.[56] Guven i suradnici našli su statistički produžene latencije P13 SCM u bolesnika sa MR lezijom moždanoga debla,[59] dok su Bandini i suradnici našli da je abnormalni nalaz na cVEMP-u bio neovisan o postojanju lezije moždanoga debla na MR-u.[58] Korelacija oVEMP-a i MR-a moždanoga debla nije potvrđena u istraživanju Ivanković i suradnika, [38] kao ni u radu Gabelić i suradnika,[61] no Alpini i suradnici našli su da je podudarnost patološkog cVEMP-a i lezije moždanoga debla na MR-u bila je 65%, dok je patološki cVEMP nađen u 10% bolesnika sa urednim MR-om.[54] Za usporedbu učinkovitosti otkrivanja patoloških lezija u skupini 1 usporedili smo MR moždanoga debla sa

nalazima bilo koje patologije VEMP-a (latencije, amplitude, blokovi provođenja). Rezultati analize pokazali su da je za varijable OM i VEMP ukupni, metoda VEMP otkrila više patoloških nalaza od MR-a, odnosno pokazala patološki nalaz VEMP-a u bolesnika sa urednim MR-om moždanoga debla što može implicirati postojanje lezije moždanoga debla.[52] U istoj analizi gotovo svi bolesnici koji su imali demijelinizacijsku leziju na MR-u moždanoga debla ujedno su imali i patološki promijenjen VEMP. Jednaka analiza učinjena je i za bolesnike skupine 2 gdje je također sa statistički značajnom razlikom dijagnostička pretraga VEMP u varijablama OM i VEMP ukupni pokazala prednost u otkrivanju MR asimptomatskih bolesnika. Kao i u skupini 1 gotovo svi bolesnici sa MR lezijom moždanoga debla imali su i patološki promijenjen VEMP što znači da je učinjena na ovaj način metoda VEMP-a kompatibilna MR-u u verifikaciji postojećih lezija moždanoga debla.

Analiza sa VEMP *score* varijablama i omjerom asimetrije učinjena je također kada su MR lezije podjeljenje neuroanatomski u tri regije: mezencefalon, pons, produžena moždina. U skupini 1 statistički značajna razlika u VEMP *scoru* nađena je za postojanje MR lezije u ponsu, odnosno bolesnici skupine 1 sa MR lezijom u ponsu imali su veću vrijednost VEMP *scora*. Za ostale lokalizacije lezije u skupini 1, kao i u cijeloj skupini 2 nije utvrđena statistički značajna razlika. Blok provođenja kao i VEMP varijable analizirane po pojedinom mišiću u našem istraživanju nisu pokazali statistički značajnu razliku u obje skupine s obzirom na neuroanatomsku lokalizaciju lezije.

Budući da smo u skupinu 2 uključili bolesnike sa kliničkim znakovima lezije moždanoga debla učinjena je statistička analiza u cilju dokazivanja povezanosti BSFS-a sa vrijednostima varijabli VEMP-a. U korelacijskoj analizi VEMP varijable nisu pokazale statistički značajnu korelaciju sa BSFS-om dok je EDSS pokazao statistički značajnu korelaciju sa vrijednostima BSFS-a. Ovi

rezultati su u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja[13,27,58] koji povezuju lezije moždanoga debla sa lošijim ishodom bolesti. Versino i suradnici kao i Bandini i suradnici također nisu našli korelaciju između VEMP varijabli i kliničkih znakova lezije moždanoga debla ili cerebeluma.[55,58]

Patko i suradnici u svom istraživanju u kojem su korelirali VEMP varijable sa epizodom vertiga nisu postigli statistički značajnu razliku.[56] Alpini i suradnici našli su da je podudarnost VEMP-a i kliničkog nalaza lezije moždanoga debla 55%,[54] dok je u radu Gazioglu i suradnika ista podudarnost bila 50%.[62] U usporedbi vrijednosti BSFS-a po binarnim VEMP varijablama, VEMP *score* varijablama, kao i VEMP patologije po pojedinom mišiću u skupini 2 nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima BSFS-a između bolesnika koji su imali patološki odgovor u binarnim ili VEMP *score* varijablama odnosno bilo kojom patologijom VEMP-a u usporedbi sa onima urednih vrijednosti istih.

Analiza omjera asimetrije amplituda dokazala je postojanje statističke značajnosti za omjer asimetrije SCM-a (AS SCM) te za omjer asimetrije OM-a (AS OM) p=0.002. Post hoc analiza potvrdila je graničnu statističku značajnost za AS SCM između skupina 0 i 2 (veći omjer asimetrije u skupini 2), dok je u za AS OM dokazan statistički značajno veći omjer asimetrije u skupini 1 i u skupini 2 u komparaciji sa grupom 0. Između skupina 1 i 2 nije dokazana statistički značajna razlika u omjeru asimetrije, kao ni razlika u omjeru asimetrije između bolesnika koji su imali i koji nisu imali MR leziju moždanoga debla. Omjer asimetrije na SCM i OM koreliran je sa vrijednostima VEMP *score* varijabli u skupini 1 te je nađena statistički značajna povezanost sa sa VEMP SCM varijablom dok je AS za OM statistički značajno korelirao sa VEMP OM, ukupnim VEMP *scorom* te s trajanjem bolesti. U skupini 2 statistički značajna korelacija za omjer asimetrije SCM postignuta je za varijablu VEMP SCM te ukupni VEMP *score*. Za omjer

asimetrije na OM negativna korelacija dobivena je sa statističkom značajnošću za vrijednost BSFS. Iako je u mnogim istraživanjima vrijednost amplitude bila zanemarivana zbog njezine varijabilnosti ovi rezultati pokazuju značajnu korelaciju sa VEMP *score* varijablama u bolesnika sa MS-om bez obzira na postojanje lezije moždanoga debla. Ovo je prvo istraživanje u kojem se amplituda koristila na ovakav način, normirane amplitude iskazane u omjeru asimetrije.

Statističkom analizom potvrdili smo našu hipotezu – VEMP bolje otkriva oštećenje moždanoga debla u bolesnika sa MS-om.

7. ZAKLJUČCI

Primjenom VEMP-a utvrdili smo razliku u evociranim odgovorima između bolesnika s MS-om s i bez kliničkih znakova lezije moždanoga debla u odnosu na zdrave kontrole te procijenili VEMP kao komplementarnu metodu MR-u u identifikaciji postojećih i otkrivanju asimptomatskih lezija moždanoga debla.

1. U analizi latencija statistički duže latencije dobivene su između bolesnika s MS-om u odnosu na zdrave kontrole u oVEMP varijablama N10 OL, N10 OR, P13 OR, te P13 OL. Za cVEMP, varijabla N23 SCML pokazala je statistički značajno produžene latencije u bolesnika s MS-om s kliničkim znakovima lezije moždanoga debla u odnosu na zdrave kontrole. U analizi latencija kao i amplituda između bolesnika s MS-om s i bez kliničkih znakova lezije moždanoga debla nije utvrđena statistički značajna razlika.
2. U analizi blokova provođenja između zdravih ispitanika i bolesnika bez kliničke lezije moždanoga debla dobivene su granične vrijednosti za ukupni i gornji (OM) blok provođenja dok su za analizu između zdravih ispitanika i bolesnika s MS-om s kliničkim znakovima lezije moždanoga debla dobivene statistički značajne vrijednosti za ukupni blok, blok gornji i blok donji (SCM). U usporedbi blokova provođenja između bolesnika s MS-om statistički značajna razlika pokazana je za bolesnike s kliničkim znakovima lezije moždanoga debla za sve ispitivane blokove: ukupni blokovi provođenja, blokovi SCM te blokovi OM.
3. U analizi binarnih vrijednosti VEMP varijabli utvrđena je niža amplitude P13-N23 SCML AMP u bolesnika s MS-om s kliničkim znakovima lezije moždanoga debla u odnosu na bolesnike s MS-om bez kliničkih znakova lezije debla.

4. U analizi po pojednim mišićnim odgovorima s bilo kojom patologijom po pojedinom mišiću (latencija, amplituda, blok provođenja) VEMP-a u bolesnika sa MS-om bez kliničke lezije moždanoga debla zabilježio patološki nalaz kod 94%, dok je u bolesnika sa MS-om sa kliničkom lezijom moždanoga debla patološki nalaz zabilježen u 90% bolesnika.
5. VEMP *score* analiza između bolesnika s MS-om pokazala je statistički značajnu razliku za varijablu VEMP SCM te ukupni VEMP *score* u grupi bolesnika s MS-om s kliničkim znakovima lezije moždanoga debla. Korelacijska analiza VEMP *scora* pokazala je statistički značajnu korelaciju između dužine trajanja bolesti i VEMP OM varijable te između dužine trajanja bolesti i ukupne VEMP *score* varijable u bolesnika s MS-om bez kliničkih znakova lezije debla. Za sve VEMP score varijable nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika s ili bez lezije moždanoga debla na MR-u mozga unutar obje skupine bolesnika s MS-om.
6. U obje skupine bolesnika sa MS-om, za varijable OM i VEMP ukupni, metoda VEMP otkrila je više patoloških nalaza od MR-a, odnosno pokazala patološki nalaz VEMP-a u bolesnika sa urednim MR-om moždanoga debla što može implicirati postojanje lezije moždanoga debla. Gotovo svi bolesnici sa MS-om koji su imali demijelinizacijsku leziju na MR-u moždanoga debla ujedno su imali i patološki promijenjen VEMP. Na ovaj način učinjena metoda VEMP-a kompatibilna je ili superiornija MR-u u verifikaciji postojećih lezija moždanoga debla.
7. U analizi omjera asimetrije veći omjer asimetrije pokazan je za AS SCM u bolesnika s MS-om i kliničkim znakovima lezije debla u odnosu na zdrave kontrole. Obje grupe bolesnika sa MS-om imale su statistički značajno veći omjer asimetrije AS OM u

usporedbi sa zdravim kontrolama. Omjer asimetrije na SCM i OM koreliran s vrijednostima VEMP *score* varijabli u skupini bolesnika bez kliničkih znakova lezije moždanoga debla pokazao je značajnu povezanost s VEMP SCM varijablom dok je AS za OM statistički značajno korelirao s VEMP OM, ukupnim VEMP *scorom* te s trajanjem bolesti. U bolesnika s MS-om i kliničkim znakovima lezije moždanoga debla značajna korelacija za omjer asimetrije SCM postignuta je za varijablu VEMP SCM te ukupni VEMP *score.*

8. U izvođenju dijagnostičke pretrage VEMP-a neophodno je uključiti oVEMP i cVEMP analizu zbog povećenja dijagnostičke osjetljivosti pretrage. Također je potrebno koristiti normirane amplitude da se postigne ujednačena analiza i klinička interpretacija istih. Naše istraživanje uključilo je nove VEMP varijable: binarne varijable, analizu po pojedinom mišiću te VEMP *score* čime su otvorene nove dijagnostičke mogućnosti ove pretrage. Naši rezultati pokazuju nužnost proširenja VEMP analize izvan apsolutnih vrijednosti amplitude i latencija.
9. Postoji djelomična podudarnost kliničnih, radiološki i elektrofizioloških metoda u procjeni oštećenja moždanoga debla. Budući da je VEMP neinvazivna, dostupna i relativno jeftina pretraga, njezino uvođenje u rutinski elektrofiziološki dio obrade pacijenata sa suspektnom ili verificiranom multiplom sklerozom pomoći će verifikaciji postojećih lezija moždanoga debla te praćenju pojave subkliničkih lezija što ima svoju kliničku vrijednost u praćenju odgovora na specifičnu terapiju te praćenju progresije bolesti.

8. SAŽETAK

Uvod: Cilj ovog istraživanja bio je pomoću VEMP-a odrediti udio bolesnika s RRMS-om koji imaju subkliničko oštećenje moždanoga debla te utvrditi razlike u oVEMP-u i cVEMP-u između različitih kliničkih prezentacija bolesti, kao i utvrditi ulogu latencija, korigiranih amplituda i novih VEMP varijabli u procjeni oštećenja moždanoga debla u bolesnika sa MS-om.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 100 bolesnika s RRMS-om koji su podjeljeni u dvije skupine – bolesnici bez i s kliničkom lezijom moždanoga debla. Kontrolna skupina sastojala se od 50 zdravih dobrovoljaca. Bolesnicima s MS-om izračunati su EDSS i BSFS, te uzeti podaci vezani uz tijek bolesti, kao i podaci vezani uz neuroanatomsku lokalizaciju lezija na MR-u moždanoga debla. Svim ispitanicima učinjen je VEMP te provedena analiza varijabli.

Rezultati: Svi bolesnici s MS-om bez obzira na kliničku prisutnost lezije moždanoga debla pokazali su statistički značajnu razliku u latencijama oVEMP varijabli u odnosu na zdrave kontrole. U blokovima provođenja značajna razlika dobivena je između bolesnika s MS-om i zdravih kontrola dok je statistički značajna razlika dobivena za sve ispitivane blokove u bolesnika s MS i kliničkom lezijom debla u odnosu na bolesnike s MS-om bez kliničke lezije moždanoga debla. Patološki odgovor VEMP-a u bolesnika s MS-om bez kliničke lezije moždanoga debla detektiran je u 94%, dok je kod bolesnika s MS-om i prisutnim kliničkim znakovima lezije moždanoga debla patološki odgovor VEMP-a detektiran u 90% bolesnika. VEMP *score* analiza pokazala je pokazala je statistički značajnu razliku za varijablu VEMP SCM te ukupni VEMP score u grupi bolesnika sa kliničkim znakovima lezije moždanoga debla u odnosu na bolesnike s MS-om bez lezije debla. U obje skupine bolesnika s MS-om, za varijable OM i VEMP ukupni, metoda VEMP otkrila je više patoloških nalaza od MR-a, odnosno

pokazala patološki nalaz VEMP-a u bolesnika sa urednim MR-om moždanoga debla što može implicirati postojanje lezije moždanoga debla.

Zaključak:

Dijagnostička pretraga VEMP-a uz korištenje novih VEMP varijabli osjetljiva je metoda u verifikaciji postojećih i identifikaciji asimptomatskih lezija moždanoga debla.

9. SUMMARY

Background: The aim of this study was by using VEMP method to determine the proportion of patients with RRMS who have subclinical damage of the brainstem and to determine differences in oVEMP and cVEMP between the different clinical presentation of the disease, as well as to determine the role of latencies, corrected amplitudes and new VEMP variables in the evaluation of brainstem involvement in patients with MS.

Patients and methods : The study included 100 patients with RRMS who were divided into two groups - patients with and without clinically detectable lesions of the brainstem. The control group consisted of 50 healthy volunteers. For patients with MS EDSS and BSFS were calculated and data related to the disease course, as well as data related to the neuroanatomical localization of lesions on MRI in the brainstem were taken. All study subjects underwent VEMP and the analysis of variables were done.

Results: All patients with MS regardless of the clinical presence of lesions of the brainstem showed statistically significant differences in oVEMP latencies variables compared to healthy controls. Significant difference was obtained between patients with MS and healthy controls regarding analysis of conduction blocks, whereas statistically significant difference was reached for all explored blocks in MS patients with clinical brainstem lesion compared to patients with MS without clinical lesions of the brainstem. In patients with MS without clinical lesions of the brainstem pathological VEMP response was detected in 94%, while in patients with MS and present clinical signs of brainstem lesion pathological VEMP response was detected in 90% of patients. VEMP score analysis showed a statistically significant difference for the variables VEMP SCM and VEMP total scores in the group of patients with clinical signs of brainstem lesions in comparison with patients with MS without clinical lesions of the brainstem. In both

groups of patients with MS, the variable OM and VEMP total revealed more pathological findings than MRI and demonstrated abnormal VEMP findings in patients with normal MRI of the brainstem which could imply the existence of brainstem lesion.

Conclusion :

VEMP enhanced by using new VEMP variables is sensitive method in the verification of existing and identification of asymptomatic lesions of the brainstem.

10. POPIS LITERATURE

1. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000;343:1430-1438.

2. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, i sur. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler 2008;14:1157-1174.

3. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, i sur. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2003;61:602-611.

4. Ruet A, Deloire MS, Ouallet JC, Molinier S, Brochet B. Predictive factors for multiple sclerosis in patients with clinically isolated spinal cord syndrome. Mult Scler 2011;17(3):312-8.

5. D'Alessandro R, Vignatelli L, Lugaresi A, i sur. Risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndrome: a 4-year prospective study. J Neurol 2013;260(6):1583-93.

6. Zhang WY, Hou YL. Prognostic value of magnetic resonance imaging in patients with clinically isolated syndrome conversion to multiple sclerosis: a meta-analysis. Neurol India 2013;61(3):231-8.

7. Habek M. Evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2013;13(3):299-311.

8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, i sur. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69:292-302.

9. Runia TF, Jafari N, Hintzen RQ. Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes. Eur J Neurol 2013;20(12):1510-6.

10. Nakashima I, Fujihara K, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Clinical and MRI study of brain stem and cerebellar involvement in Japanese patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67(2):153-157.

11. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, i sur. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Neurology 1999; 44(4): 635-641.

12. Sailer M, O'riordan JI, Thompson AJ, i sur. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. Neurology 1999;52(3): 599-606.

13. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, i sur. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. Neurology 2010;75(21): 1933-1938.

14. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. Curr Opin Neurol 2002;15(3): 239-245.

15. Sastre-Garriga J, Tintore M, Nos C, i sur. Clinical features of CIS of the brainstem/cerebellum of the kind seen in MS. J Neurol 2010;257:742-746.

16. Zadro I, Barun B, Habek M, Brinar VV. Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2008;110(9):886-8.

17. Pula JH, Brock K, Kattah JC. Clinical course of patients with ophthalmoplegia caused by radiographically detectable brainstem demyelination occurring as a clinically isolated demyelinating syndrome. J Neuroophthalmol 2011;31(3):234-8.

18. Gass A, Kitchen N, MacManus DG, Moseley IF, Hennerici MG, Miller DH. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localization with magnetic resonance imaging. Neurology 1997;49(4):1142-4.

19. Frohman EM, Kramer PD, Dewey RB, Kramer L, Frohman TC. Benign paroxysmal positioning vertigo in multiple sclerosis: diagnosis, pathophysiology and therapeutic techniques. Mult Scler 2003;9(3):250-5.

20. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, i sur. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:830-833.

21. Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, Ahmed SF. Predictors of Conversion to Multiple Sclerosis in Patients with Clinical Isolated Syndrome Using the 2010 Revised McDonald Criteria. ISRN Neurol 2012;2012:792192.

22. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome - incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. Mult Scler 2013;19:271-280.

23. Rocca MA, Messina R, Filippi M. Multiple sclerosis imaging: recent advances. J Neurol 2013;260(3):929-35.

24. T Gass A, Filippi M, Grossman RI. The contribution of MRI in the differential diagnosis of posterior fossa damage. J Neurol Sci 2000; 172 Suppl 1:S43-9.

25. Yousry TA, Grossman RI, Filippi M. Assessment of posterior fossa damage in MS using MRI. J Neurol Sci 2000;172 Suppl 1:S50-3.

26. Wattjes MP, Lutterbey GG, Harzheim M, i sur. Imaging of inflammatory lesions at 3.0 Tesla in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a comparison of fluid-attenuated inversion recovery with T2 turbo spin-echo. Eur Radiol 2006;16:1494-1500.

27. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. Arch Neurol 2004;61(2):217-21.

28. Archibald CJ, Wei X, Scott JN, i sur. Posterior fossa lesion volume and slowed information processing in multiple sclerosis. Brain 2004;127(Pt 7):1526-34.

29. Alper F, Kantarci M, Altunkaynak E, i sur. Quantitative magnetic resonance imaging of brainstem volumes, plaques, and surface area in the occipital regions of patients with multiple sclerosis. Acta Radiol 2006;47:413-418.

30. Nakashima I, Fujihara K, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Clinical and MRI study of brain stem and cerebellar involvement in Japanese patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67(2):153-7.

31. McDonald WI, Sears TA.The effects of experimental demyelination on conduction in the central nervous system. Brain 1970;93(3):583-98.

32. Comi G, Martinelli V, Locatelli T, Leocani L, Medaglini S. Neurophysiological and cognitive markers of disease evolution in multiple sclerosis. Mult Scler 1998;4(3):260-5.

33. Invernizzi P, Bertolasi L, Bianchi MR, Turatti M, Gajofatto A, Benedetti MD. Prognostic value of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis: the EP score. J Neurol 2011;258(11):1933-1939.

34. Matas CG, Matas SL, Oliveira CR, Gonçalves IC. Auditory evoked potentials and multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr 2010;68(4):528-34.

35. Comi G, Filippi M, Martinelli V i sur. Brain stem magnetic resonance imaging and evoked potential studies of symptomatic multiple sclerosis patients. Eur Neurol 1993;33(3): 232-237.

36. Schochat E, Matas CG, Sanches SGG, Carvallo RMM, Matas S. Central auditory evaluation in multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr 2006;64:872-876.

37. Ko KF. The role of evoked potential and MR imaging in assessing multiple sclerosis: a comparative study. Singapore medical journal 2010;51(9): 716-720.

38. Ivanković A, Nesek Mađarić V, Starčević K, i sur. Auditory evoked potentials and vestibular evoked myogenic potentials in evaluation of brainstem lesions in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2013;328(1-2):24-7.

39. Vázquez-Marrufo M, González-Rosa J, Vaquero-Casares E, Duque P, Borges M, Izquierdo. Rev Neurol 2009;48(9):453-8.

40. Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. Neurology 1992;42(8):1635-6.

41. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57(2):190-7.

42. Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. Clin Neurophysiol 2010;121(5):636-51.

43. Basta D, Todt I, Ernst A. Characterization of age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. J Vestib Res 2007;17(2-3):93-8.

44. Welgampola MS, Colebatch JG.Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. Clin Neurophysiol 2001;112(11):1971-9.

45. Welgampola MS. Evoked potential testing in neuro-otology. Curr Opin Neurol 2008 ;21(1):29-35.

46. de Waele C, Baudonnière PM, Lepecq JC, Tran Ba Huy P, Vidal PP.Vestibular projections in the human cortex. Exp Brain Res 2001;141(4):541-51.

47. Todd NP, Rosengren SM, Colebatch JG. A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone-conducted acoustic stimulation. J Acoust Soc Am 2003;114(6 Pt 1):3264-72.

48. Rosengren SM, McAngus Todd NP, Colebatch JG. Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. Clin Neurophysiol 2005;116(8):1938-48.

49. Welgampola MS, Migliaccio AA, Myrie OA, Minor LB, Carey JP. The human sound-evoked vestibulo-ocular reflex and its electromyographic correlate. Clin Neurophysiol 2009;120(1):158-66.

50. Chihara Y, Iwasaki S, Ushio M, Murofushi T. Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: another clinical test for vestibular function. Clin Neurophysiol 2007; 118(12):2745-51.

51. Sasaki T, Suzuki K, Matsumoto M, Sato T, Kodama N, Yago K. Origins of surface potentials evoked by electrical stimulation of oculomotor nerves: are they related to electrooculographic or electromyographic events? J Neurosurg 2002;97(4):941-4.

52. Eleftheriadou A, Deftereos SN, Zarikas V, i sur. The diagnostic value of earlier and later components of Vestibular Evoked Myogenic Potentials (VEMP) in multiple sclerosis. J Vestib Res 2009;19(1-2):59-66.

53. Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. Clin Neurophysiol 2012;123(9):1693-4.

54. Alpini D, Pugnetti L, Caputo D, Cornelio F, Capobianco S, Cesarani A.Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis: clinical and imaging correlations. Mult Scler 2004;10(3):316-21.

55. Versino M, Colnaghi S, Callieco R, Bergamaschi R, Romani A, Cosi V. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. Clin Neurophysiol 2002;113(9):1464-9.

56. Patkó T, Simó M, Arányi Z. Vestibular click-evoked myogenic potentials: sensitivity and factors determining abnormality in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2007;13(2):193-8.

57. Sartucci F, Logi F. Vestibular-evoked myogenic potentials: a method to assess vestibulo-spinal conduction in multiple sclerosis patients. Brain Res Bull 2002;59(1):59-63.

58. Bandini F, Beronio A, Ghiglione E, Solaro C, Parodi RC, Mazzella L. The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. J Neurol 2004;251(5):617-21.

59. Güven H, Bayır O, Aytaç E, Ozdek A, Comoğlu SS, Korkmaz H. Vestibular-evoked myogenic potentials, clinical evaluation, and imaging findings in multiple sclerosis. Neurol Sci 2014;35(2):221-6.

60. Rosengren SM, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials are abnormal in internuclear ophthalmoplegia. Clin Neurophysiol 2011;122(6):1264-7.

61. Gabelić T, Krbot M, Šefer AB, Išgum V, Adamec I, Habek M. Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in patients with multiple sclerosis. J Clin Neurophysiol 2013;30(1):86-91.

62. Gazioglu S, Boz C. Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. Clin Neurophysiol 2012;123(9):1872-9.

63. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33(11):1444-52.

64. Aidar RC, Suzuki FA. Vestibular evoked myogenic potential: new perspectives in multiple sclerosis. Braz J Otorhinolaryngol 2005;71(1):48-54.

65. Felipe L, Carvalho SA, Cunha LC, Santos MA, Peixoto MA, Gonçalves DU. Vestibular evoked myogenic potential findings on multiple sclerosis. Rev Neurol 2009;48(6):284-6.

11. BIOGRAFIJA

Tereza Gabelić, dr.med.

Rođena sam 28.09.1982. u Vrboskoj na otoku Hvaru. Osnovnu i srednju školu završila sam u Jelsi na otoku Hvaru, a Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2000. te diplomirala 2006. Tijekom studija radila sam na Patologiji KBC Sestre milosrdnice kod prof.dr. Krušlina te objavila prve znanstvene radove. Kao najbolja studentica IV godine, 2004. nagrađena sam Dekanovom nagradom. Obavezni liječnički staž obavila sam 2006-2007 u KB Dubrava, a specijalizaciju iz neurologije započela sam 2008. u KBC-u Zagreb. Poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo upisala sam 2010. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Iste godine završila sam tečaj iz Evociranih potencijala na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb. Specijalistički ispit položila sam 2012.godine te od tada radim kao specijalist neurolog u Referentnom centru za demijelinizacijske bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Tijekom specijalizacije kao i nakon položenog specijalističkog ispita sudjelujem u vođenju studentskih vježbi za studente IV godine medicine tijekom turnusa iz Neurologije. Od rujna 2012 do rujna 2013 godine bila sam na znanstvenom usavršavanju u Americi, Buffalo, New York, gdje sam radila na projektu „Genetic, environmental, immunologic and visual correlates of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis" pod mentorstvom prof.dr. Roberta Živadinova. Do sada sam kao prvi autor i koautor objavila 19 radova, od kojih je većina indeksirana u Current contetu.

12. DODACI

Standardizirana Kurtckeova proširena skala stanja invaliditeta u MS-u (EDSS)

- 0.0 - Uredan neurološki status
- 1.0 - Nema neuroloških ispada, ali postoje minimalni znakovi poremećaja u jednom funkcionalnom sustavu
- 1.5 - Nema neurološkog ispada, ali postoje minimalni znakovi poremećaja u više funkcionalnih sustava
- 2.0 - Vrlo mali ispad jednog funkcionalnog sustava
- 2.5 - Blagi ispad u jednom funkcionalnom sustavu ili minimalan u 2 funkcionalna sustava
- 3.0 - Umjereni ispad u jednom funkcionalnom sistemu, ili znakovi ispada u 3 – 4 funkcionalna sustava, potpuno pokretan
- 3.5 - Potpuno pokretan, ali sa umjerenim ispadom u jednom funkcionalnom sistemu ili više od minimalnih znakova u ostalim funkcionalnim sustavima
- 4.0 - Potpuno pokretan bez pomoći, samostalan oko 12 sati na dan. Usprkos relativno teškom ispadu može hodati bez pomoći ili odmora oko 500 metara
- 4.5 - Potpuno pokretan, veći dio dana pokretan, ali uz ograničenje potpune samostalnosti koje zahtjeva manju pomoć, može hodati bez odmora 300 metara
- 5.0 - Pokretan uz pomoć ili uz odmor nakon hoda od 200 metara; umanjena je potpuna svakodnevna aktivnost
- 5.5 - Pokretan bez pomoći ili uz odmor nakon hoda od 100 metara; onesposobljenost je toliko jaka da potpuno utječe na sve dnevne aktivnosti.

- 6.0 - Pokretan uz povremenu ili jednostranu, stalnu pomoć (štap, štaka ili proteza), za hod do 100 m sa ili bez odmora.
- 6.5 - Pokretan uz stalnu obostranu pomoć (štap, štaka ili proteza) za hod do 20 metara bez odmaranja.
- 7.0 - Nesposoban za hodanje više od 5 metra, čak i uz tuđu pomoć, bolesnik je ograničen na upotrebu invalidskih kolica; samostalno se kreće u njima i obavlja redovne aktivnosti; u kolicima provodi 12 sati dnevno.
- 7.5 - Nesposoban za hod više od nekoliko koraka; ograničen na upotrebu invalidskih kolica; može biti potrebna pomoć pri obavljanju aktivnosti; može upravljati kolicima ali ne može brinuti o sebi u standardnim kolicima cijeli dan; može zahtjevati upotrebu motornih kolica.
- 8.0 - Bolesnik je ograničen na krevet li stolicu ili samostalni boravak u invalidskim kolicima ali veći dio dana provodi van kreveta; očuvane su mnoge funkcije osobne njege; efikasno koristi ruke.
- 8.5 - Bolesnik je ograničen na krevet veći dio dana; ima minimalnu efikasnost korištenja ruke ili ruku; izostaju neke funkcije osobne njege.
- 9.0 - Bolesnik je bespomoćan u krevetu, može kontaktirati s okolinom i jesti.
- 9.5 - Bolesnik je potpuno bespomoćan u krevetu; nesposoban je da normalno kontaktira, jede ili guta.
- 10.0 - Smrt izazvana MSom.