# Analiza refleksa treptaja u oboljelih od multiple skleroze

**Dežmalj Grbelja, Lidija**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2018**

*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:105:722288

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-24**

*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Lidija Dežmalj Grbelja**

# Analiza refleksa treptaja u oboljelih od multiple skleroze

**DOKTORSKI RAD**

**Zagreb, 2018.**

Disertacija je izrađena u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre Milosrdnice“ u Zagrebu.

Voditelj rada: Akademkinja Vida Demarin

Zahvaljujem se svojoj mentorici Akademkinji Vidi Demarin na neprestanom poticaju, korisnim savjetima, bezgraničnom razumijevanju i strpljenju bez kojih ovaj rad ne bi nikad mogao biti napisan. Zahvaljujem joj se što me uvela u svijet znanosti i svojim primjerom pokazala koliko nas ona oplemenjuje i čini boljima.

Svojim suradnicama i prijateljicama, Arijani, Marijani, Marini i Lejli, zahvaljujem na toploj podršci i stalnom hrabrenju da dovršim ovaj rad.

Djelatnicima Zavoda za epilepsiju, neuromišićne bolesti i kliničku neurofiziologiju zahvaljujem na pomoći u provedbi ovog istraživanja.

Maji zahvaljujem na velikoj pomoći u grafičkoj obradi.

Svojoj djeci, Roku i Niki, se ispričavam što sam im „smetala“ i zahvaljujem im što su me „trpili“.

Disertaciju posvećujem mojem dragom Marku, koji je na čudesan način spojio medicinu i umjetnost.

**SADRŽAJ**

1. UVOD ..... 1
1.1. Osnovne značajke multiple skleroze ..... 1
1.2. Uloga magnetske rezonancije u dijagnostici multiple skleroze ..... 2
1.3. Uloga neurofizioloških metoda u dijagnostici multiple skleroze ..... 3
1.4. Anatomija moždanog debla ..... 6
1.4.1. Jezgre moždanih živaca ..... 6
1.4.2. Anatomija trigeminalnog živca ..... 7
1.4.3. Anatomija facijalnog živca ..... 8
1.4.3.1. Intrakranijski ogranci ..... 9
1.4.3.2. Ekstrakranijski ogranci ..... 9
1.5. Sindrom moždanog debla u multiploj sklerozi ..... 10
1.6. Refleks treptaja ..... 12
1.6.1. Povijest refleksa treptaja ..... 12
1.6.2. Elektrofiziološke i anatomske značajke refleksa treptaja ..... 12
1.6.3. Klinička primjena refleksa treptaja ..... 14
1.7. Temeljne kliničke značajke slušnih evociranih potencijala ..... 15
2. HIPOTEZA ..... 18
3. CILJEVI RADA ..... 19
4. MATERIJALI I METODE ..... 20
4.1. Ispitanici ..... 20
4.2. Metode ..... 23
4.2.1. Analiza anamnestičkih i kliničkih podataka ..... 23
4.2.2. Neuroradiološka analiza ..... 23
4.2.3. Elektrofiziološka analiza refleksa treptaja ..... 23
4.2.4. Elektrofiziološka analiza BAEP-a ..... 24
4.3. Statistička analiza podataka ..... 25
5. REZULTATI ..... 26
5.1. Demografske značajke ispitivanih skupina ..... 26
5.2. Rezultati analize latencija refleksa treptaja ..... 28
5.2.1. Rezultati analize komponente R1 na lijevoj strani ..... 28
5.2.2. Rezultati analize komponente R1 na desnoj strani ..... 29
5.2.3. Rezultati analize komponente R2 na lijevoj strani ..... 31
5.2.4. Rezultati analize komponente R2' na lijevoj strani ..... 32
5.2.5. Rezultati analize komponente R2 na desnoj strani ..... 34
5.2.6. Rezultati analize komponente R2' na desnoj strani ..... 35
5.2.7. Rezultati analize komponente R3 na lijevoj strani ..... 37

5.2.8. Rezultati analize komponente R3 na desnoj strani ..... 37
5.3. Rezultati analize latencije IPL III-V u ispitivanju slušnih evociranih potencijala ..... 37
5.3.1. Rezultati ispitivanja latencije IPL III-V na lijevoj strani ..... 37
5.3.2. Rezultati ispitivanja latencije IPL III-V na desnoj strani ..... 38
5.4. Rezultati analize nalaza magnetske rezonancije mozga s obzirom na prisustvo demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu ..... 40
6. RASPRAVA ..... 48
6.1. Razlike demografskih karakteristika ispitanika ..... 48
6.2. Uloga i značaj produljenih vrijednosti latencija refleksa treptaja u dijagnostici multiple skleroze ..... 50
6.3. Uloga i značaj produljene latencije IPL III-V u dijagnostici multiple skleroze ..... 53
6.4. Povezanost nalaza magnetske rezonancije mozga s obzirom na prisustvo demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu s nalazom analize refleksa treptaja i slušnih evociranih potencijala ..... 54
7. ZAKLJUČCI ..... 59
8. SAŽETAK ..... 61
9. SUMMARY ..... 62
10. POPIS LITERATURE ..... 63
11. ŽIVOTOPIS ..... 71

**POPIS KRATICA**

| | |
|---|---|
| BAEP | slušni evocirani potencijali moždanog debla *(Brainstem Acustic Evoked Potentials)* |
| BSFS | ocjenska ljestvica znakova oštećenja moždanog debla *(brainstem functional system score)* |
| CC | koeficijent korelacije *(Correlation Coefficient)* |
| CDMS | klinički definitivna multipla skleroza *(clinical definitive multiple sclerosis)* |
| CI | interval pouzdanosti *(confidence interval)* |
| CIS | klinički izolirani sindrom *(clinically isolated syndrome)* |
| CMCT | središnja brzina motoričke provodljivosti *(central motor conduction time)* |
| dB | decibel |
| DIS | proširenost u prostoru (*dissemination in space)* |
| DIT | proširenost u vremenu *(dissemination in time)* |
| EDSS | proširena ljestvica ocjene onesposobljenosti *(Expanded Disability Status Scale)* |
| EP | evocirani potencijali |
| FLAIR | *Fluid Attenuation Inversion Recovery* |
| FSE | *fast-spin echo* |
| g | godine |
| Hz | herc |
| INO | internuklearna oftalmoplegija |
| KONT | kontrolna skupina ispitanika |
| m | muškarci |
| mA | miliamper |
| MD | skupina ispitanika sa znacima oštećenja moždanog debla |
| MEP | motorni evocirani potencijali *(motor evoked potentials)* |

| | |
|---|---|
| MR | magnetska rezonancija |
| MS | multipla skleroza |
| ms | milisekunda |
| n | broj ispitanika |
| nonMD | skupina ispitanika bez znakova oštećenja moždanog debla |
| p | razina statističke značajnosti |
| PP | primarno-progresivni |
| RR | relapsno-remitirajući |
| s | sekunda |
| SD | standardna devijacija |
| SSEP | somatosenzorni evocirani potencijal |
| SP | sekundarno-progresivni |
| SŽS | središnji živčani sustav |
| TSSEP | trigeminalni somatosenzorni evocirani potencijal |
| VEMP | vestibularni evocirani mišićni odgovor |
| VEP | vidni evocirani potencijali |
| ž | žene |

# 1. UVOD

## 1.1. Osnovne značajke multiple skleroze

Multipla skleroza (MS) je kronična autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja je obilježena demijelinizacijom aksona uz popratnu upalnu reakciju, degeneraciju aksona i njihovih neurona. Uz traumu predstavlja najčešći uzrok invalidnosti u mlađih osoba. U svijetu je više od 2 milijuna oboljelih. U zadnje 2 dekade se odnos među spolovima povećao u korist ženskog spola, te prema nekim epidemiološkim studijama iznosi 4:1 (1,2). Rijetko se javlja u dječjoj dobi s tendencijom povećanja učestalosti do 35. godine života, nakon čega incidencija polako opada. Iako patofiziološki mehanizam bolesti nije u potpunosti razjašnjen, dosadašnjim istraživanjima došlo se do zaključka da MS nastaje složenom interakcijom genetskih i čimbenika okoline.

Demijelinizacijski plakovi su temeljna patoanatomska značajka MS, mogu se pojaviti na bilo kojem mjestu SŽS-a gdje postoji mijelinizirano živčano vlakno, a predilekcijska mjesta su periventrikularna područja, optički živac, leđna moždina, subkortikalna bijela tvar u hemisferama te cerebralni korteks. Distribucija plakova individualno varira što uvjetuje i široku varijaciju kliničke prezentacije u pojedinim slučajevima. Dugo godina se smatralo da su upala i demijelinizacija osnovno neuropatološko obilježje MS, iako je već Charcot, koji je prvi opisao kliničku sliku MS, istaknuo da je uz upalnu komponentu prisutna i degenerativna, tj. gubitak aksona (3).Tome u prilog govore i nalazi magnetske rezonancije (MR) u kojima je vidljivo smanjenje volumena moždanog parenhima te određeni stupanj atrofije. Sve to upućuje da MS nije samo upalna već i degenerativna bolest. Upalna i degenerativna faza bolesti međusobno su u značajnoj interakciji te se degeneracija aksona javlja već na početku bolesti (4). MR spektroskopijom je uočeno da je N-acetilaspartat, kao mjera integriteta aksona

snižen i u bolesnika koji nemaju klinički značajnu onesposobljenost, što je direktan dokaz navedene teze (5).

Razlikujemo 4 klinička oblika bolesti: relapsno-remitirajući (RR), sekundarno-progresivni (SP), primarno-progresivni tip (PP) te klinički izolirani sindrom (CIS) koji predstavlja prvu kliničku manifestaciju bolesti. Inicijalna klinička manifestacija multiple skleroze može biti akutna ili postupna, varirati u težini, a najčešće se prezentira kao optički neuritis, nepotpuni transverzalni mijelitis te sindrom moždanoga debla i/ili maloga mozga. Poseban je entitet radiološki izolirani sindrom, kao slučajan nalaz demijelinizacijskih lezija u nalazu MR mozga i/ili kralježnične moždine.

### 1.2. Uloga magnetske rezonancije u dijagnostici multiple skleroze

Osnovni postulat u postavljanju dijagnoze MS je diseminacija u prostoru (*dissemination in space-DIS*), diseminacija u vremenu (*dissemination in time-DIT*) te isključenje drugih alternativnih objašnjenja za postojeći neurološki ispad i simptom (6,7). Prva dva su ključni element kako u kliničkim tako i u parakliničkim kriterijima, prije svega u nalazu MR. Swanton (8) je 2006. godine uveo pojam DIS i definirao ga kao detekciju jedne ili više subkliničkih T2 lezija u dvije od najmanje četiri regije karakteristične za MS (jukstakortikalno, periventrikularno, infratentorijalno i u leđnoj moždini) te termin DIT kojeg je definirao kao pojavu nove T2 lezije. Upravo zahvaljujući postulatu DIS je moguće dijagnozu MS postaviti već u fazi prve kliničke manifestacije, dakle u fazi CIS-a. Naime, nalaz MR koji pokazuje DIS u smislu prisutnosti asimptomatske gadolinij-pozitivne demijelinizacijske lezije kao i gadolinij-negativne lezije je visoko specifičan za razvoj klinički definitivne MS (CDMS) te može zamijeniti drugi klinički događaj ili pojavu nove lezije u kontrolnoj MR (9).

Prema dosadašnjim istraživanjima temeljenima na nalazima MR, moždano deblo je zahvaćeno u oko 35-40% oboljelih. Ako se razmatra distribucija infratentorijskih lezija, vidljivo je da je oko 27% lezija locirano u području mezencefalona, 46% u ponsu, 9% u meduli oblonogati, 18% u srednjem cerebelarnom pedunklu i 6% u cerebelumu.

Konvencionalne MR sekvence koje se koriste kod MS, kao što je T1, T2 i FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*) nisu najbolje opcije MR snimanja za analizu moždanog debla radi čestih artefakata koji limitiraju analizu te manje mogućnosti razlikovanja demijelinizacijskih lezija od normalnog moždanog parenhima (10). Sekvenca koja se smatra optimalnom je *fast-spin echo* (FSE) uz slojeve ne deblje od 3 mm i rezoluciju ne manju od 1 mm (11).

Važnost što ranije detekcije demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu objašnjava činjenica da je njihovo prisustvo znak brže konverzije CIS-a u CDMS, osobito ukoliko uz simptomatske lezije postoje i asimptomatske (12, 13, 14). Također je nalaz demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu predskazatelj bržeg dosizanja stupnja 3 mjerenog ljestvicom stupnjevanja onesposobljenosti (*Expanded Disability Status Scale-EDSS*) (15).

### 1.3. Uloga neurofizioloških metoda u dijagnostici multiple skleroze

Unatoč velikoj osjetljivosti MR u detekciji neuropatoloških promjena u MS, još uvijek jedan značajan broj bolesnika s jasnim kliničkim znacima i ispadima moždanog debla, nema neuroradiološki ekvivalent koji bi objasnio njihovo prisustvo, što se smatra kliničko-radiološkim paradoksom. Radi navedenog se nameće potreba uvođenja dodatnih dijagnostičkih opcija koje bi razjasnile pojavu neuroloških ispada za koje ne postoji radiološki korelat.

Neurofiziološke metode kao što su evocirani potencijali (EP), prije svega vidni, slušni, somatosenzorni i motorni su dugi niz godina u upotrebi u dijagnostici MS i za razliku od MR koja više govori o anatomskom integritetu, EP su odraz funkcionalnog integriteta.

Vidni evocirani potencijali (VEP) su dugi niz godina bili jedan od parakliničkih kriterija za postavljanje dijagnoze CDMS. Uvođenjem MR su izgubili na važnosti te su revizijom McDonaldovih kriterija 2010. godine kao takvi napušteni (5). Međutim radi ranije navedene činjenice o postojanju kliničko-radiološkog paradoksa, 2016. godine su usvojene nove smjernice vezane uz MR u dijagnostici MS (MAGNIMS), prema kojima usporenje provodljivosti u nalazu VEP-a, u odsustvu vidnih smetnji, potvrđuje DIS i DIT (16). Osjetljivost VEP-a se u optičkom neuritisu kreće od 77-100%, a izvan faze upale varira od 42 do 100% (17). Promjene registrirane u nalazu VEP-a u fazi akutnog optičkog neuritisa se najčešće očituju produljenjem latencije P100 vala te sniženjem njegove amplitude. U kasnijoj fazi oporavka se amplituda vraća u granice normalnih vrijednosti, dok produljena latencija ostaje kao trajni marker upale.

Slušni evocirani potencijali (*Brainstem Acustic Evoked Potentials-BAEP*) se koriste u dijagnostici lokalizacije smetnji provođenja slušnog stimulusa, međutim u odnosu na VEP pokazuju značajno manju osjetljivost u dijagnostici MS (18).

Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP) se izvode s tibijalnog i medijanog živca za procjenu provođenja senzornog odgovora kroz leđnu moždinu, preko talamusa kao relejne jezgre, te potom do senzoričkog korteksa u parijetalnom režnju. Smetnje provođenja u SSEP-u tibialisa se najčešće očituju produljenjem latencije evociranog odgovora na gornjoj torakalnoj ili kortikalnoj razini. SSEP medianusa se najčešće manifestira promjenama vala P14 koji govori o provođenju senzornog impulsa na razini donjih dijelova moždanog debla.

Motorni evocirani potencijali (MEP) služe za procjenu funkcije motoričkog kortikospinalnog puta. Patološki nalaz MEP-a podrazumijeva produljeno vrijeme središnje

motoričke provodljivosti (*central motor conduction time- CMCT*). Pokazao se kao dobar predskazatelj napretka onesposobljenosti te dobro korelira s razinom onesposobljenosti mjerenom EDSS ljestvicom (19).

Novije neurofiziološke metode kao što su vestibularni evocirani mišićni potencijali (VEMP) prema istraživanju Gabelić i suradnika (20), pokazali su se kao osjetljiva dijagnostička metoda u procjeni funkcije moždanog debla u 30-100% bolesnika s MS. VEMP predstavlja mišićni evocirani odgovor izazvan slušnim stimulusom. Može se registrirati s ipsilateralnog sternokleidomastoidnog mišića (cervikalni VEMP) pri čemu se analiziraju valovi P13 i N23, koji govore o funkciji vestibulospinalnog puta ili s kontralateralnog orbikularnog očnog mišića (okularni VEMP) pri čemu se analiziraju valovi N10 i P13 te dobivaju informacije o funkciji vestibulookularnog refleksa. Promjene se najčešće očituju produljenom latencijom, sniženom amplitudom ili odsustvom evociranog odgovora.

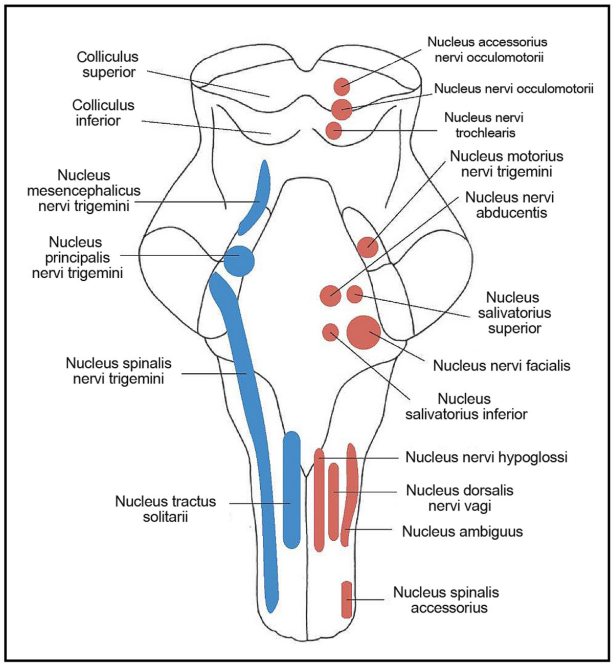
Kombinacija različitih EP daje nam još jednu novu bodovnu ljestvicu pomoću koje možemo ne samo mjeriti elektrofiziološke promjene u provođenju specifičnih osjeta nego i procijenjivati napredovanje bolesti kroz izvjesni vremenski period, što je potvrđeno u istraživanjima Junga i suradnika (21), koji su utvrdili pozitivnu korelaciju s EDSS. Također su Canham i suradnici (22) ustanovili da kombinacija više EP korelira sa stupnjem onesposobljenosti kod PPMS. Margaritella i suradnici (23) su pokazali njihovu korist u mjerenju učinkovitosti pojedinih oblika imunomodulacijske terapije.

## 1.4. Anatomija moždanog debla

Moždano deblo kao anatomska cjelina SŽS-a sačinjena je od 3 dijela: mezencefalona, ponsa i produljene moždine. Nalazi se u stražnjoj lubanjskoj jami, preko *crura cerebri* se spaja s velikim, a preko *pedunculus cerebri medius* s malim mozgom (24).

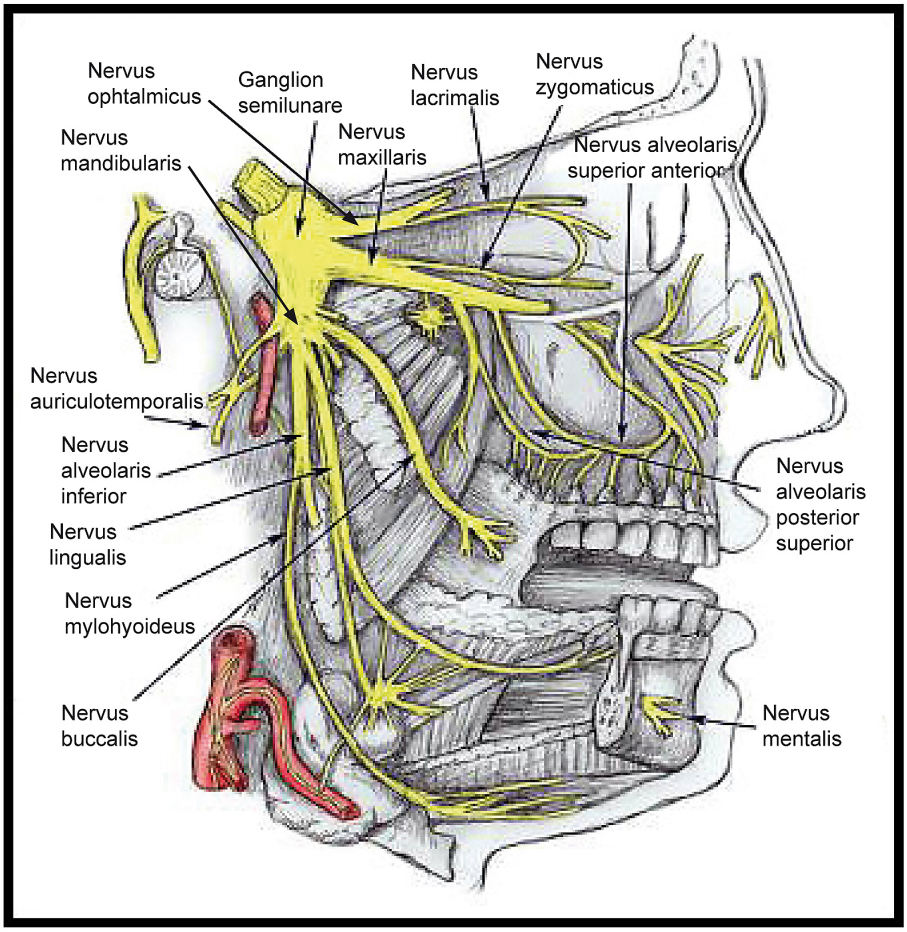
### 1.4.1. Jezgre moždanih živaca

Jezgre moždanih živaca su u moždanom deblu raspoređene u 3 niza: motorne jezgre su smještene medijalno, osjetne lateralno, a parasimpatičke između njih. Motorne jezgre su raspoređene u 2 uzdužna niza, dorzomedijalni kojeg sačinjavaju jezgra III, IV, VI i XII moždanog živca te ventrolateralni niz kojeg sačinjavaju jezgra V, VII, IX i X moždanog živca. Osjetne jezgre su raspoređene uzdužno u moždanom deblu te se dijelom nastavljaju u vratni dio leđne moždine. Uključuju osjetnu jezgru V, VIII, IX i X moždanog živca. Parasimpatičke jezgre uključuju jezgre III, VII, IX i X moždanog živca (24). (Slika 1.)




Slika 1. Prikaz rasporeda jezgara kranijskih živaca u moždanom deblu. (Preuređeno prema referenci 24.)

1.4.2. Anatomija trigeminalnog živca

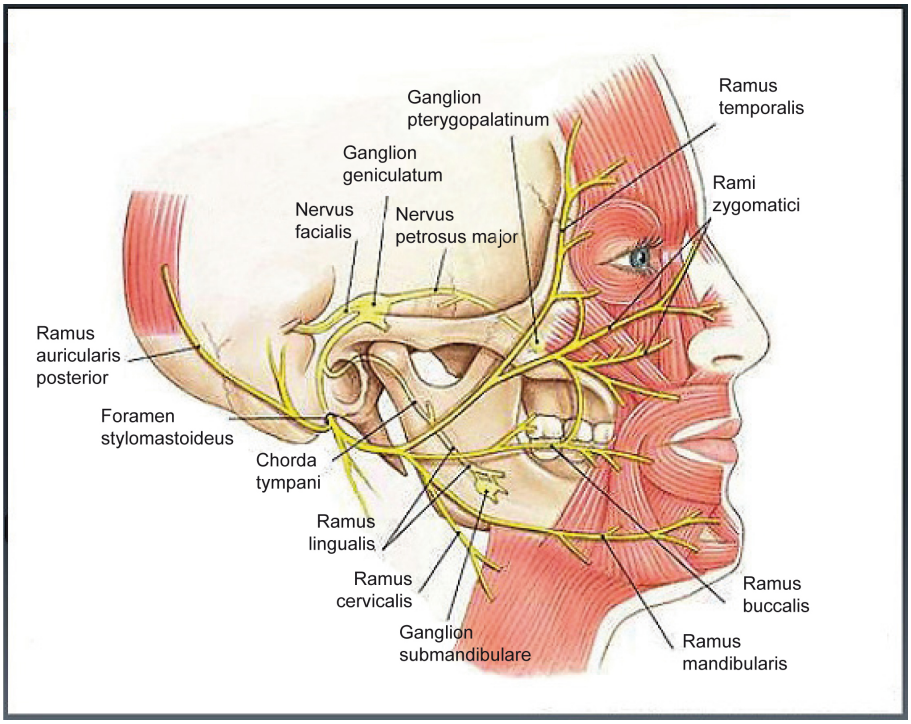



Slika 2. Prikaz anatomije trigeminalnog živca. (Preuređeno prema referenci 25.)

Trigeminalni živac je najdeblji moždani živac koji izlazi iz ponsa na mjestu gdje se on nastavlja u *pedunculus cerebellaris medius*. Na vrhu piramide sljepoočne kosti ulazi u šupljinu *cavum Meckeli* koju tvori dura i u kojoj se nalazi veliki polumjesečasti ganglij, *ganglion semilunare*. Iz njega izlaze 3 grane živca: osjetne oftalmička i maksilarna i mandibularna grana, koja uz osjetna sadrži i motorna vlakna. Oftalmička grana kroz gornju orbitalnu fisuru ulazi u očnu jamu gdje se dalje obilato razgranjuje. Ona osjetno inervira kožu lubanje, čela, gornje vjeđe, konjuktivu, rožnicu, vrh nosa, nosnu sluznicu, frontalni sinus te duru. Maksilarna grana napušta SŽS kroz *foramen rotundum*, ulazi u pterigopalatalnu jamu

gdje daje svoje ogranke. Osjetno inervira donju vjeđu, obraz, nosnice, gornju usnicu, gornje zube s gingivom, sluznicu nosa, nepca, krova ždrijela, etmoidni i sfenoidni sinus te dio moždanih ovojnica. Mandibularna grana kroz *foramen ovale* ulazi u infratemporalnu jamu dajući osjetna vlakna za donju usnicu, donje zube s gingivom, bradu, središnji dio donje vilice, dio vanjskog uha i moždanih ovojnica. Također sadrži osjetna vlakna koja donose informaciju o osjetu položaja, boli i temperature iz usne šupljine, a njegov ogranak, lingvalni živac, donosi informacije o osjetu s jezika. Mandibularni živac sadrži motorna vlakna za inervaciju mišića žvakača: maseter, temporalni, medijalni i lateralni pterigoidni mišić. Također inervira milohioidni mišić, prednji trbuh digastričnog mišića, te tenzor nepca i bubnjića (24). (Slika 2)

### 1.4.3. Anatomija facijalnog živca




Slika 3. Prikaz anatomije facijalnog živca. (Preuređeno prema referenci 25.)

Facijalni živac se anatomski može podijeliti u 6 odsječaka: intrakranijski, meatalni, labirintni, timpanični, mastoidni i ekstratemporalni segment. Njegova motorna jezgra se nalazi u ponsu, genikulatni ganglij je ishodište aferentnih neurona za osjet okusa, a gornja salivatorna jezgra sadrži parasimpatičke neurone za inervaciju žlijezda slinovnica. Senzorni i parasimpatički dio čini *nervus intermedius*. Nakon što napusti mozak ulazi u unutarnji slušni hodnik i facijalnim kanalom se probija kroz lubanjsku bazu dajući nekoliko ogranaka, a najveći broj ogranaka daje u retromandibularnoj jami nakon što uđe u parotidnu žlijezdu (24). (Slika 3)

1.4.3.1. Intrakranijski ogranci

Veliki petrozni živac izlazi iz genikulatnog ganglija dajući parasimpatička vlakna za inervaciju nekoliko žlijezda kao što su nosna, suzna, farnigealna i nepčana žlijezda. Također parasimpatički inervira sfenoidni, frontalni, maksilarni, etmoidni sinus i nosnu šupljinu te prenosi osjet okusa preko velikog i malog palatinalnog živca. Mali petrozni živac povezuje genikulatni i otički ganglij. Nervus stapedius motorno inervira mišić stapedius u srednjem uhu. *Chorda tympani* parasimpatički inervira submandibularnu i sublingvalnu žlijezdu slinovnicu te prenosi osjet okusa sa prednje dvije trećine jezika (24).

1.4.3.2. Ekstrakranijski ogranci

Distalno od stilomastoidnog otvora facijalni živac daje stražnji aurikularni živac koji sadržni motorička vlakna za mišiće stražnjeg dijela lubanje i oko uha, potom vlakna za stražnji trbuh digastričnog i stilohiodni mišić. Ulaskom u parotidnu žlijezdu se grana na 5 velikih ogranaka: temporalni, zigomatični, bukalni, mandibularni i cervikalni ogranak koji sadrže motorička vlakna za inervaciju mimične muskulature (24).

## 1.5. Sindrom moždanog debla u multiploj sklerozi

Zahvaćenost moždanog debla u MS je važan predskazatelj bržeg napredovanja stupnja onesposobljenosti, a također je predskazatelj brže konverzije CIS-a u CDMS. Prema nekim studijama, oko 20% bolesnika s CIS-om se prezentira s jednim ili više simptoma moždanog debla, a oko 53-60% bolesnika kod kojih je zahvaćenost moždanog debla inicijalni simptom bolesti, razvija CDMS (12,13). Bolesnici sa simptomima moždanog debla imaju veći stupanj onesposobljenosti, mjeren ljestvicom EDSS. Najčešće se očituje dvoslikama (68%), ispadima osjeta na licu (32%), nestabilnošću hoda (30,7%) i vrtoglavicom (18,7%). Rjeđi simptomi su oscilopsija (14,7%), facijalna pareza ili hemifacijalni spazam (14,7%), mučnina i/ili povraćanje (13,3%), trigeminalna neuralgija (13,3%), dizartrija (9,3%), hipoakuzija (9,3%), miokimija (4%), disgeuzija (4%), somnolencija (2,7%) i disfagija (1,3%).

Dvoslike su najčešće posljedica oštećenja VI. moždanog živca, III. moždanog živca ili njihove međusobne internuklearne veze, *fasciculus longitudinalis medialis*, s posljedičnom internuklearnom oftalmoplegijom (INO). Izolirana lezija VI. ili III. moždanog živca se javlja u oko 10,4% bolesnika, bilo kao inicijalni simptom (7,3%) ili tijekom relapsa bolesti (3,1%). INO je nerijetko obostrana, a oko 70% bolesnika kod kojih predstavlja prvu kliničku manifestaciju bolesti, u periodu od oko 3,5 godine prelazi u CDMS (27).

Dvoslike su često udružene s vrtoglavicom koja se može javiti i kao izolirani simptom. Prema nekim studijama vrtoglavica se javlja u polovice bolesnika tijekom trajanja bolesti, a u oko 20% je inicijalni simptom. Iako predstavlja jedan od najčešćih simptoma bolesti, značajan dio vrtoglavica nije primarno uzrokovan demijelinizacijskim lezijama moždanog debla. Često je vrtoglavica uzrokovana perifernim otogenim uzrocima, kao što je slučaj u benignom paroksizmalnom položajnom vertigu (28).

Osjetni ispadi na licu u inervacijskom području V. moždanog živca, najčešće se manifestiraju kao trigeminalna neuralgija ili bezbolno mravinjanje. Za razliku od ostalih simptoma moždanog debla, osjetni ispadi nisu povezani s većom stopom konverzije CIS-a u CDMS.

## 1.6. Refleks treptaja

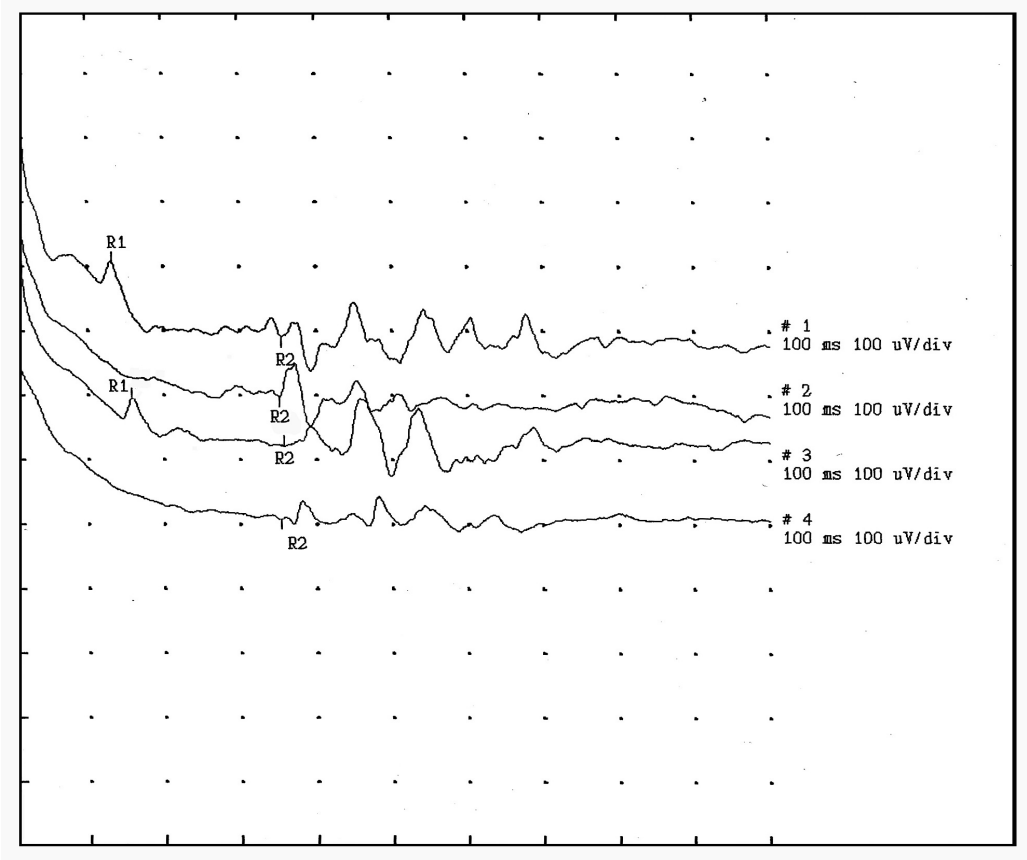
### 1.6.1. Povijest refleksa treptaja

Britanski fiziolog Walker Overend je 1896. godine prvi opisao refleks treptaja u svom radu objavljenom u časopisu *Lancet* te ga je nazvao „novim kranijskim refleksom“. Uočio je da nježnim tapkanjem stetoskopa po koži čela dolazi do zatvaranja vjeđa. Pet godina kasnije, 1901. je američki neurolog Daniel Joseph McCarthy uočio da kratki udarci refleksnog čekića po supraorbitalnom živcu na jednoj strani dovode do obostrane kontrakcije orbikularnog očnog mišića te zaključio da je riječ o refleksu koji je po svojoj fiziologiji sličan tetivnim refleksima. 1952. godine je Eric Kuegelber razjasnio elektrofiziološke značajke refleksa treptaja uočivši da je riječ o obostranom refleksu koji prolazi spinalnim trigeminalnim traktom. Geoffrey Rushworth je 1962. potvrdio da su receptori za refleks u supraorbitalnom živcu ali je bio u zabludi tvrdivši da se radi o miotatskom refleksu koji počinje u proprioceptivnim receptorima mišića lica. Osam godina kasnije je Bhagwan Shahani objasnio kutanu prirodu refleksa te potvrdio odsustvo mišićnih vretena u mišićju lica. Refleks treptaja je u osnovi nociceptivni refleks koji štiti očnu jabučicu od potencijalno štetnih podražaja (29).

### 1.6.2. Elektrofiziološke i anatomske značajke refleksa treptaja

Refleks treptaja izazvan električnom stimulacijom supraorbitalne grane trigeminalnog živca se elektrofiziološki sastoji od 2 komponente: prva je rana komponenta - R1, koja se javlja samo na strani stimulacije i klinički nije vidljiva, a druga je kasna komponenta - R2, koja se javlja bilateralno, a klinički se manifestira zatvaranjem vjeđa. Komponenta R1 se javlja nakon latencije od 10-15 ms, a R2 nakon 30-35 ms, s time da se na kontralateralnoj strani javlja s blagim kašnjenjem u odnosu na ipsilateralnu stranu, a koje se klinički ne može zamijetiti. Aferentni impulsi za komponentu R1 putuju srednje mijeliniziranim A-β vlaknima

trigeminalnog živca do motorne jezgre facijalnog živca u ponsu, pri čemu se impuls prekapča na 1 do 3 interneurona. Aferentni dio komponente R2 čine A-β vlakna, a moguće i A-δ vlakna spinalnog trigeminalnog trakta, koja se spuštaju dorzolateralnom regijom ponsa i medule oblongate do najkaudalnijh dijelova spinalnih trigeminalnih jezgara. Odatle se eferentni polisinaptički dio ascedentnim putem penje prema motornoj jezgri facijalnog živca te u razini donje medularne regije prelazi na kontralateralnu stranu od strane stimulacije. U određenim stanjima se može javiti treća komponenta R3 koja je karakteristična za iritativne promjene u refleksnom luku (30). (Slika 4)




Slika 4. Refleks treptaja - prikaz elektrofiziološkog nalaza. (Preuzeto iz baze istraživanja Zavoda za epilepsiju, neuromišićne bolesti i kliničku neurofiziologiju)

### 1.6.3. Klinička primjena refleksa treptaja

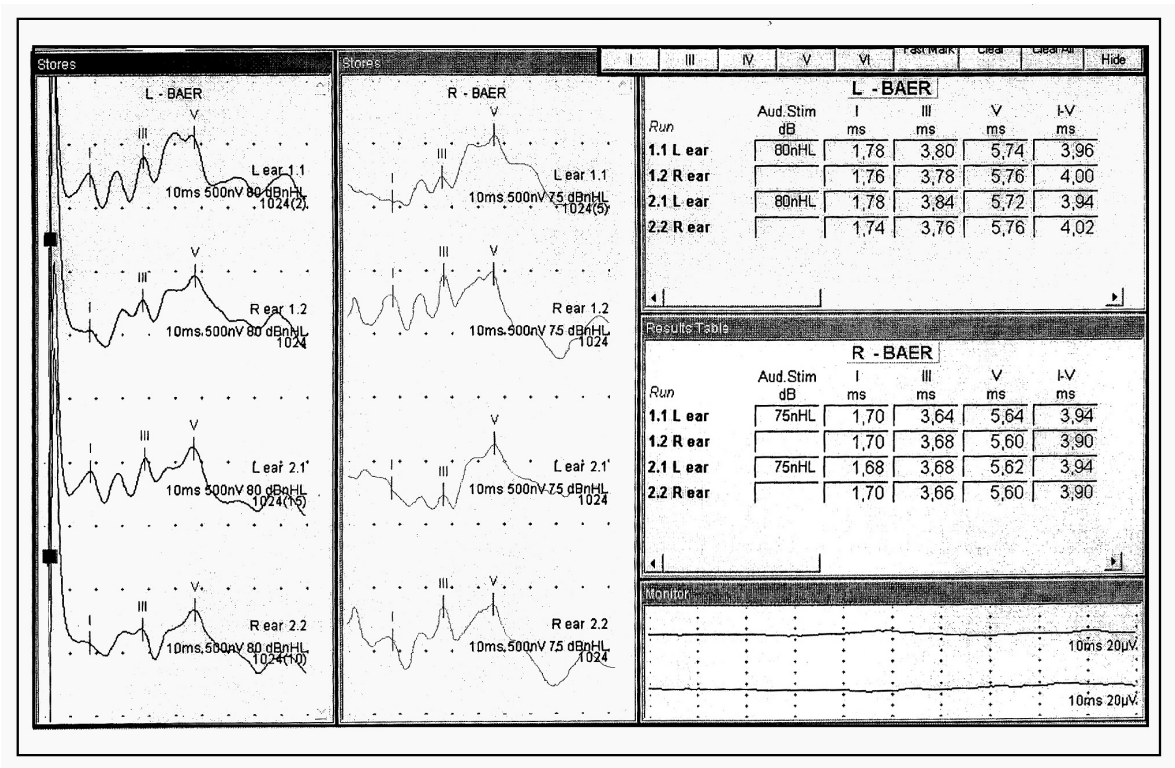
Refleks treptaja je najbolje proučen i najčešće korišten refleks moždanog debla koji uz fleksorni refleks i površinski trbušni refleks predstavlja jedan od 3 nociceptivna refleksa. Refleksom treptaja se očna jabučica štiti od štetnih vanjskih stimulusa. Komponenta R1 kao striktno segmentalni odgovor je prilično stabilna na suprasegementalne utjecaje uključujući supratentorijske lezije, poremećaje svijesti ili kognitivne čimbenike. Najčešće se koristi u procjeni aferentnog dijela refleksnog luka i dijagnostici pontinih oštećenja. S druge strane komponenta R2 je vrlo osjetljiva na različite senzorne podražaje te se može izazvati zvučnim, toplinskim, mehaničkim ili električnim stimulusom na bilo koji dio lica pa čak i udaljenija mjesta. Iz tih razloga je poprilično nestabilna, brzo se iscrpljuje i pod jakim je suprasegmentalnim utjecajima kao što su disfunkcija moždane kore i bazalnih ganglija, poremećaji svijesti ili kognitivni čimbenici. Unatoč tome komponenta R2 je korisna u razlikovanju aferentnog trigeminalnog od eferentnog facijalnog dijela oštećenja refleksnog luka (30, 31).

Refleks treptaja se pokazao kao odlično dijagnostičko sredstvo u dijagnostici i evaluaciji neuropatija trigeminalnog i facijalnog živca dajući informacije ne samo o stupnju već i lokalizaciji te o prognozi oštećenja. Tako je koristan u dijagnostici Bellove pareze (32), hemifacijalnom spazmu (33), različitim polineuropatijama kao što je dijabetička (34,35), uremička (36) ili polineuropatija u Guillain-Barréovom sindromu (37). Promjene latencije komponente R2 se viđaju kod različitih demijelinizacijskih i vaskularnih oštećenja lateralnog dijela produljene moždine (38). Demijelinizacijske lezije u području moždanog debla rezultiraju elektrofiziološkim abnormalnostima refleksa treptaja koje se očituju produljenjem latencije komponente R1 i/ili R2, sniženjem amplitude ili pojavom takozvane treće, iritativne komponente R3, kao manifestacije paroksizmalnog bolnog fenomena ili trigeminalne

neuralgije. Analizom refleksa treptaja mogu se također detektirati abnormalnosti za koje ne postoji jasni klinički ekvivalent pa je dodatni značaj ove dijagnostičke metode u mogućnosti otkrivanja takozvanih „tihih“ lezija.

### 1.7. Temeljne kliničke značajke slušnih evociranih potencijala

Slušni evocirani potencijali - BAEP služe za neinvazivnu procjenu funkcije slušnog živca i auditivnih senzoričkih puteva u moždanom deblu. Pretraga se izvodi u sjedećem položaju ispitanika u slabo osvijetljenoj prostoriji koja je izolirana od drugih izvora zvuka iz okoline. Slušalice se postavljaju točno iznad vanjskog slušnog hodnika pri čemu je aktivna elektroda postavljena ipsilateralno na strani stimulacije, referentna na verteksu, a uzemljenje na kontralateralnoj uški, suprotno od strane stimulacije. Stimulira se svako uho zasebno takozvanim „klik“ stimulusom intenziteta 70 dB uz ritam ponavljanja 11,2/s te uz trajanje impulsa od 100 ms. Suprotno uho se maskira maskirnim šumom. Da bi se postigla konzistencija dobivenih rezultata, potrebno ih je replicirati po dva puta za svako uho. Evocirani odgovor se sastoji od 7 valova (Slika 5). Analiziraju se morfologija, latencija i amplituda vala. Normalne vrijednosti latencija valova su prikazane u tablici 1 (39).




Slika 5. Prikaz nalaza slušnih evociranih potencijala. (Preuzeto iz baze istraživanja Zavoda za epilepsiju, neuromišićne bolesti i kliničku neurofiziologiju)

Tablica 1. Normalne vrijednosti latencija valova BAEP-a u primjeni Zavoda za epilepsiju, neuromišićne bolesti i kliničku neurofiziologiju.

| | muškarci | žene |
|---|---|---|
| Val I | 2,10 ms | 2,10 ms |
| I-III | 2,55 ms | 2,40 ms |
| III-V | 2,35 ms | 2,20 ms |
| I-V | 4,60 ms | 4,45 ms |

Karakteristične promjene kod perifernih smetnji provođenja slušnog stimulusa odražavaju se na latenciju I-III, centralne smetnje na latenciju III-V, promjene na talamokortikalnoj razini

odražavaju se na latenciju V-VI, a latencija komponente VII označava stizanje impulsa na korteks.

Dijagnostička vrijednost BAEP-a posebno je naglašena u dijagnostici tumora pontocerebelarnog kuta i moždanog debla (40), vaskularnih oštećenja moždanog debla (41), u procjeni moždane smrti (42), toksičnog učinka lijekova, a promjena latencija pojedinih komponenti je vidljiva i u raznim drugim stanjima i bolestima kao što je alkoholizam ili deficit vitamina grupe B. U dijagnostici MS promjene u latencijama se registriraju na razini I-III IPL (*interpeak latency*) koja odražava provođenje slušnog stimulusa na razini donjih dijelova moždanog debla te promjene u IPL III-V koja odražava provođenje na razini gornjih dijelova moždanog debla.

## 2. HIPOTEZA

Elektrofiziološko ispitivanje refleksa treptaja je osjetljivija dijagnostička metoda u dijagnostici multiple skleroze u odnosu na slušne evocirane potencijale, te kao takva potencijalni paraklinički kriterij u dijagnostičkom algoritmu multiple skleroze.

## 3. CILJEVI RADA

1. utvrditi elektrofiziološke karakteristike refleksa treptaja u oboljelih od multiple skleroze s kliničkim simptomima oštećenja moždanog debla u odnosu na zdrave ispitanike;
2. utvrditi elektrofiziološke karakteristike refleksa treptaja u oboljelih od multiple skleroze bez kliničkih simptoma oštećenja moždanog debla u odnosu na zdrave ispitanike;
3. usporediti povezanost elektrofiziološkog nalaza i nalaza magentske rezonancije za refleks treptaja u odnosu na slušne evocirane potencijale;
4. utvrditi pojavnost simptoma oštećenja petog i sedmog moždanog živca u oboljelih od multiple skleroze;
5. utvrditi pojavnost iritativne R3 komponente u oboljelih od multiple skleroze u odnosu na zdrave ispitanike.

# 4. MATERIJALI I METODE

## 4.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno kao prospektivna studija u Zavodu za epilepsiju, neuromišićne bolesti i kliničku neurofiziologiju Klinike za neurologiju KBC „Sestre milosrdnice. Istraživanje je provedeno uz poštovanje svih etičkih načela, uz prethodno potpisani informirani pristanak ispitanika te uz odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičkog povjerenstva KBC „Sestre milosrdnice“. U istraživanje je uključeno 60 ispitanika koji su bili hospitalizirani na Klinici za neurologiju ili pregledani ambulantno, a koji boluju od klinički definitivne multiple skleroze uz zadovoljene McDonaldove kriterije te 60 zdravih ispitanika, kao kontrolne skupine.

Ispitanici oboljeli od MS su podijeljeni u dvije podskupine: skupinu od 19 ispitanika koji su imali kliničke simptome i znakove oštećenja moždanog debla (skupina MD), a drugu skupinu je činio 41 ispitanik koji nisu imali kliničke simptome i znakove oštećenja moždanog debla (skupina nonMD).

Kontrolnu skupinu su činili zdravi ispitanici, dobrovoljci, djelatnici Klinike za neurologiju, sukladni prema spolu i dobi. Isključni kriteriji su bili prisustvo vrtoglavice, glavobolje, osjetne smetnje na licu i vratu, trigeminalna neuralgija, oštećenje slušnog živca, oštećenje facijalnog živca (upalne bolesti, traumatske ozljede, tumori, neuropatije), vaskularna oštećenja moždanog debla, distonije ili bolesti s višestrukim lezijama perifernih živaca, uzimanje antiepileptika, antipsihotika ili agonista 5 HT serotoninskih receptora.

Demografske karakteristike ispitanika prikazane su u tablici 2, a podaci o dobi početka, trajanju i tipu bolesti po skupinama u tablici 3.

Tablica 2. Dobne karakteristike ispitanika prema spolu i skupinama

| | ***n*** | | ***Srednja dob (g)*** | | ***SD*** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ž | m | ž | m | ž | m |
| **MD** | 14 | 5 | 36 | 30,81 | 10,31 | 5,89 |
| **nonMD** | 32 | 9 | 39,6 | 40,73 | 11,3 | 12,47 |
| **KONT** | 46 | 14 | 33 | 33,8 | 5,14 | 8,46 |

Legenda

MD= ispitanici sa simptomima moždanog debla

nonMD= ispitanici bez simptoma moždanog debla

KONT= kontrolna skupina ispitanika

n= broj ispitanika

ž=žene

m=muškarci

g=godine

SD=standardna devijacija

Tablica 3. Prikaz podataka o dobi početka, trajanju i tipu bolesti po skupinama

| | Srednja dob početka (g) | SD | Srednja duljina trajanja (g) | SD | RRMS % | SPMS % | PPMS % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MD ž | 30,64 | 10,24 | 5,9 | 5,73 | 14<br>100 | 0 | 0 |
| MD m | 27,42 | 6,98 | 3,46 | 3,78 | 4<br>80 | 0 | 1<br>20 |
| nonMD ž | 31,6 | 10,88 | 8,6 | 8,62 | 26<br>81,25 | 5<br>15,62 | 1<br>3,12 |
| nonMD m | 32,1 | 5,23 | 9,78 | 10,44 | 5<br>55 | 2<br>22,5 | 2<br>22,5 |

Legenda

MD= ispitanici sa simptomima moždanog debla
nonMD= ispitanici bez simptoma moždanog debla
KONT= kontrolna skupina ispitanika
RRMS=relapsno-remitirajući tip multiple skleroze
SPMS=sekundarno-progresivni tip multiple skleroze
PPMS=primarno-progresivni tip multiple skleroze
ž=žene
m=muškarci
g=godine
SD=standardna devijacija

## 4.2. **Metode**

### 4.2.1. Analiza anamnestičkih i kliničkih podataka

Svim ispitanicima su uzeti anamnestički podaci, somatski i neurološki status, uključujući detaljnu analizu znakova oštećenja moždanog debla te simptoma lezije trigeminalnog i facijalnog živca.

### 4.2.2. Neuroradiološka analiza

Ispitanicima iz skupina MD i nonMD su analizirani podaci o nalazu magnetske rezonancije mozga ili je ista učinjena u tijeku istraživanja, ukoliko je prethodni nalaz bio stariji od 3 mjeseca. Posebno su analizirane strukture moždanog debla s obzirom na prisustvo demijelinizacijskih lezija. Snimanje je učinjeno na aparatu marke Siemens jačine 1,5 T po protokolu za demijelinizacijske bolesti uz korištenje T1, T2, sagitalnih i FLAIR tehnika snimanja. Učinjene su i postkontrastne snimke uz gadolinij kao paramagnetsko kontrastno sredstvo.

### 4.2.3. Elektrofiziološka analiza refleksa treptaja

Svim ispitanicima je učinjena analiza refleksa treptaja. Istraživanje je učinjeno u Laboratoriju za elektromioneurografiju Zavoda za epilepsiju, neuromišićne bolesti i kliničku neurofiziologiju Klinike za neurologiju KBC „Sestre milosrdnice“ u lagano zamračenoj, mirnoj prostoriji. Korišten je aparat za elektromioneurografiju marke Saphire Premiere, uz primjenu površinskih («cup») elektroda. Registracijska elektroda je bila postavljena u području donje vjeđe, iznad *m. orbicularisa occuli*. Stimulacijska elektroda je bila položena u području orbitalnog luka, 1 cm lateralno od središnje linije lica, iznad supraorbitalne grane trigeminalnog živca. Jačina stimulacije je iznosila 10-12 mA, do izazivanja treptaja, uz frekvenciju stimulusa od 0,5 Hz, kako bi se izbjegla habituacija refleksa. Ispitivanje je učinjeno u sjedećem položaju pri otvorenim očima ispitanika. Ispitivalo se

supramaksimalnom stimulacijom supraorbitalne grane trigeminalnog živca obostrano, uz registraciju na orbikularnom očnom mišiću, također obostrano. Za svakog ispitanika zabilježene su 3 vrijednosti latencije komponenti R1 i R2 na strani stimulacije te na kontralateralnoj strani (R2'), kao i eventualna pojava komponente R3. Za analizu je uzeta srednja vrijednost latencija komponenti R1, R2 i R2'. Prema normativnim vrijednostima našeg Laboratorija gornja granica normalne vrijednosti za komponentu R1 iznosila je 15 ms, za R2 35 ms, a za R2`40 ms.

4.2.4. Elektrofiziološka analiza BAEP-a

Istodobno je učinjena analiza slušnih evociranih potencijala u Laboratoriju za ispitivanje evociranih potencijala Zavoda za epilepsiju, neuromišićne bolesti i kliničku neurofiziologiju, Klinike za neurologiju KBC «Sestre milosrdnice», na aparatu marke Medelec Synergie. Pretraga je izvođena u sjedećem položaju sa slušalicama iznad vanjskog slušnog hodnika pri čemu je aktivna elektroda postavljena ipsilateralno na strani stimulacije, referentna na verteksu, a uzemljenje na kontralateralnoj uški, suprotno od strane stimulacije. Stimulirano je svako uho zasebno tzv. „klik“ stimulusom intenziteta 70 dB uz ritam ponavljanja 11,2/s te uz trajanje impulsa od 100 ms. Suprotno uho je bilo maskirano šumom. Stimulirali smo svako uho zasebno po dva puta kako bi se postigla konzistencija dobivenih rezultata. Analizirali smo latenciju IPL III-V komponente kao markera centralnih smetnji provođenja slušnog stimulusa. Kao gornju granicu urednih vrijednosti računali smo 2,30 ms.

### 4.3.Statistička analiza podataka

Dobiveni podaci su podijeljeni u dvije skupine varijabli: situacijske (dob, spol, tip bolesti, prisustvo kliničkih simptoma moždanog debla, prisusutvo demijelinizacijskih lezija u području moždanog debla u nalazu magnetske rezonancije mozga) i glavne varijable (latencija R1, R2 i R2' komponente refleksnog luka, pojavnost komponente R3 u analizi refleksa treptaja, latencija IPL III-V slušnog evociranog odgovora). Ordinalne varijable su izražene postotkom, a numeričke varijable prosječnom vrijednosti, standardnom devijacijom i standardnom greškom uz izražavanje intervala pouzdanosti za izmjerene vrijednosti latencija komponenti refleksnog luka. Usporedbe su provedene neparametrijskim metodama ispitivanja (Mann-Whitney test, Friedman-Rank test), za numeričke varijable koje ne pokazuju normalnu distribuciju i za ordinalne varijable, dok su normalno distribuirane varijable uspoređene s parametrijskim metodama (Studentov t-test), uz razinu vjerojatnosti $p<0,05$. Dobivene vrijednosti su korelirane s nalazom magnetske rezonancije mozga, pomoću Spearmanovih koeficijenata korelacije i analizom multiple regresije za svaku pojedinu glavnu varijablu.

# 5. REZULTATI

## 5.1. Demografske značajke ispitivanih skupina

Kako bi se preciznije procijenila osjetljivost analize refleksa treptaja u dijagnostici oštećenja moždanog debla, s primarnim ciljem otkrivanja subkliničkih lezija, skupina od 60 ispitanika s dijagnozom klinički definitivne multiple skleroze (CDMS) je bila podijeljena u 2 podskupine: ispitanike s prisustvom simptoma oštećenja moždanog debla (skupina MD) i ispitanike bez simptoma oštećenja moždanog debla (nonMD). Podskupinu ispitanika MD sačinjavalo je ukupno 19 ispitanika od čega 14 žena (74%) i 5 muškaraca (26%), dok su podskupinu ispitanika bez simptoma oštećenja moždanog debla (nonMD) sačinjavale su 32 žene (78%) i 9 muškaraca (22%). U kontrolu skupinu je uključeno 46 žena (77%) i 14 muškaraca (13%).

U skupini MD relapsno-remitirajući oblik bolesti (RRMS) je bio zastupljen kod 14 ispitanica i 4 ispitanika, 1 ispitanik je imao primarno-progresivni (PPMS) oblik bolesti. Sekundarno-progresivni oblik (SPMS) nije bio zastupljen niti u podgrupi muških niti ženskih ispitanika MD skupine.

U skupini nonMD RRMS je bio zastupljen kod 26 ispitanica i 5 ispitanika, SPMS je imalo 2 ispitanika i 5 ispitanica, PPMS su imali 2 ispitanika i 1 ispitanica (Tablica 2 i 3).

Analizom demografskih podataka te njihovom usporedbom uz korištenje F-testa i $\chi^2$ testa nije utvđena statistički značajna razlika s obzirom na dob, dob početka i trajanje bolesti između ispitanika muškog i ženskog spola u skupini MD (p= 0, 2894, p=0,4781, p=0,4373). Također usporedbom navedenih varijabli između skupine MD i nonMD u ispitanika muškog spola nije utvrđena statistički značajna razlika (p=0,1641, p=0,4528, p=0,0667).

Usporedbom ispitanika muškog i ženskog spola skupine nonMD nije utvrđena statistički značajna razlika u životnoj dobi niti trajanju bolesti (p=0,6479, p=0,4116), međutim statistički značajna razlika je utvrđena s obzirom na dob početka bolesti (p=0,0357), u smislu kasnijeg početka bolesti u skupini ženskih ispitanika.

Usporedbom ispitanika ženskog spola u skupinama MD i nonMD nije utvrđena statistički značajna razlika s obzirom na dob, dob početka i trajanje bolesti (p=0,7442, p=0,8486, p=0,1209).

Analiza podataka o zastupljenosti tipa bolesti po skupinama i spolu, ukazuje na statističku značajnu razliku u zastupljenosti RRMS u ispitanika ženskog spola, pri čemu je RRMS zastupljena kod svih ispitanica skupine MD (p= 0,000645).

## 5.2 Rezultati analize latencija refleksa treptaja

### 5.2.1. Rezultati analize komponente R1 na lijevoj strani

U MD skupini od 19 ispitanika najmanja vrijednost latencije komponente R1 kod ispitivanja refleksa treptaja na lijevoj strani iznosila je 11,2 ms, najveća 22,6 ms, a srednja vrijednost 15,4 ms uz 95%CI od 14,8 do 16,6. U 13 ispitanika (68,4%) je latencija komponente R1 bila veća od 15 ms, što predstavlja gornju granicu urednih vrijednosti.

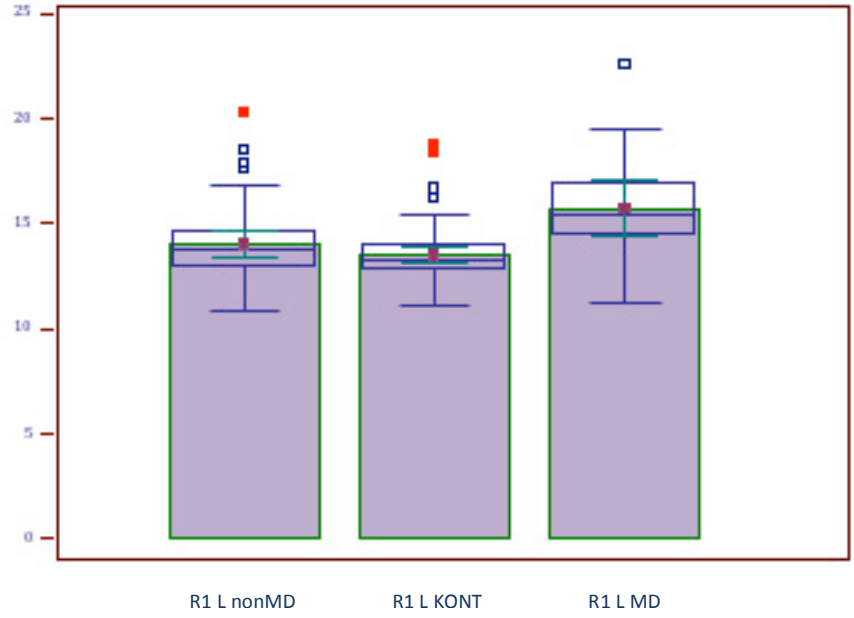
U nonMD skupini od 41 ispitanika najmanja vrijednost latencije komponente R1 na lijevoj strani iznosila je 10,8 ms, najveća 20,3 ms, a srednja 13,8 ms uz 95% CI od 13,3 do 14,0. U 5 ispitanika (12,2%) je bila veća od 15 ms.

U kontrolnoj skupini od 60 ispitanika najmanja vrijednost latencije komponente R1 na lijevoj strani iznosila je 11,1 ms, najveća 18,7 ms, a srednja vrijednost 13,2 ms uz 95% CI od 13,2 do 13,5. U 8 (13,3%) ispitanika je bila veća od 15 ms.

Usporedbom vrijednosti latencija komponente R1 na lijevoj strani u skupini MD i nonMD utvrđeno je da je srednja vrijednost za 1,6 ms veća u skupini MD, što predstavlja statistički značajnu razliku (p=0,0037).

Također je statistički značajna razlika utvrđena usporedbom vrijednosti latencije komponente R1 skupine MD s kontrolnom skupinom (p=0,0002). Srednja vrijednost latencije komponente R1 je za 2,2 ms veća u skupini MD u odnosu na kontrolnu skupinu.

Usporedbom dobivenih vrijednosti u skupini nonMD i kontrolnoj skupini ispitanika, nije nađeno statistički značajne razlike (p=0,1109). Rezultati vrijednosti latencije R1 komponente na lijevoj strani su prikazani na slici 6.




Slika 6. Prikaz usporedbe latencije komponente R1 lijevo u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla, skupini bez simptoma oštećenja moždanog debla i kontrolnoj skupini.

R1 L nonMD=latencija komponente R1 lijevo u skupini ispitanika bez simptoma oštećenja moždang debla
R1 L MD=latencija komponente R1 lijevo u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla
R1 L KONT=latencija komponente R1 lijevo u kontrolnoj skupini ispitanika

### 5.2.2. Rezultati analize komponente R1 na desnoj strani

U skupini MD najmanja vrijednost komponente R1 na desnoj strani iznosila je 10,2 ms, najveća 22,4 ms, a srednja vrijednost 14,6 ms uz 95% CI od 13,2 do 17,8. U 9 ispitanika (47,4%) je bila veća od gornje granice normalne vrijednosti.

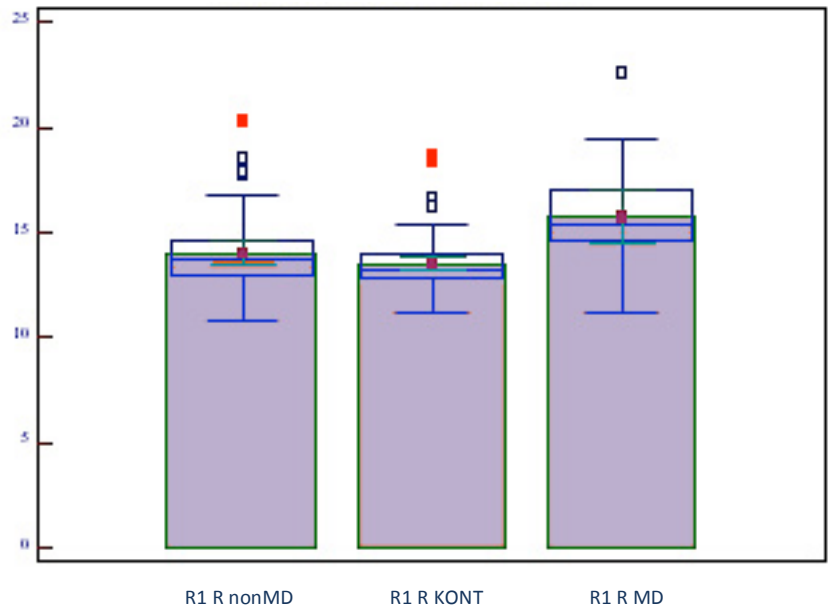
U skupini nonMD najmanja vrijednost komponente R1 na desnoj strani iznosila je 10,8 ms, najveća 19,3 ms, a srednja vrijednost 13,9 ms uz 95% CI od 13,3 do 14,5. U 10 ispitanika (24,4%) je bila veća od 15 ms.

U kontrolnoj skupini ispitanika najmanja vrijednost komponente R1 na desnoj strani iznosila je 11,1 ms, najveća 18,7 ms, a srednja vrijednost 13,2 ms uz 95% CI od 13,2 do 13,5. U 7 ispitanika (11,7%) je bila veća od 15 ms.

Usporedbom dobivenih vrijednosti komponente R1 desno u skupini MD i skupini nonMD utvrđeno je da je komponenta R1 u skupini MD veća za 0,7 ms, što ne predstavlja statistički značajnu razliku (p=0,3054).

Srednja vrijednost komponente R1 desno je u MD skupini veća za 1,4 ms u odnosu na kontrolnu skupinu, što predstavlja statistički značajnu razliku (p=0,0315).

Također je statistički značajna razlika utvrđena usporedbom nonMD i kontrolne skupine (p=0,0427), gdje je u nonMD skupini srednja vrijednost latencije komponente R1 veća za 0,7 ms. Rezultati vrijednosti latencije komponente R1 na desnoj strani su prikazani na slici 7.




Slika 7. Prikaz usporedbe latencije komponente R1 desno u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla, skupini bez simptoma oštećenja moždanog debla i kontrolnoj skupini.

R1 R nonMD=latencija komponente R1 desno u skupini ispitanika bez simptoma oštećenja moždang debla
R1 R MD=latencija komponente R1 desno u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla
R1 R KONT=latencija komponente R1 desno u kontrolnoj skupini ispitanika

### 5.2.3. Rezultati analize komponente R2 na lijevoj strani

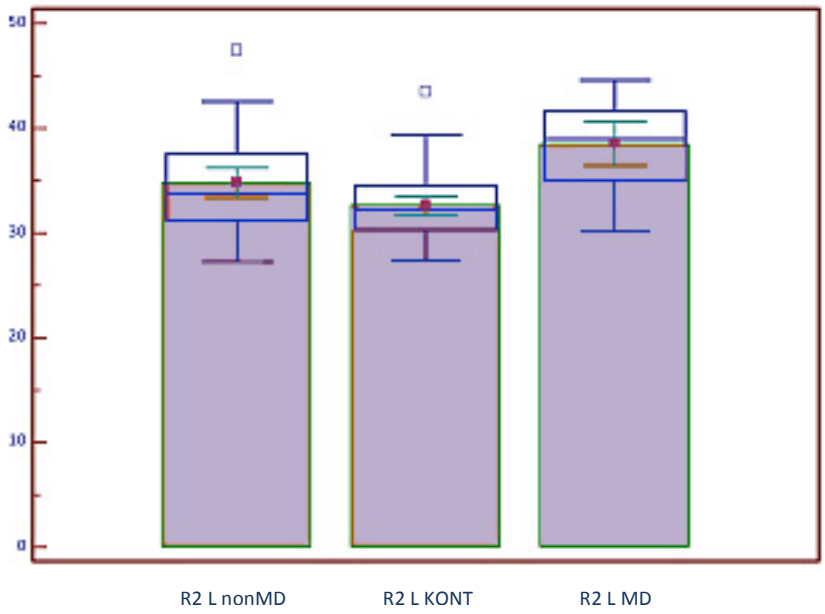
U skupini MD mjerenjem latencije komponente R2 lijevo najmanja dobivena vrijednost iznosila je 30,1 ms, najveća 44,6 ms, a srednja vrijednost 39 ms uz 95%CI od 35,5 do 41,3. U 14 (73,7%) ispitanika je izmjerena vrijednost bila veća od gornje granice normalnih vrijednosti, 35 ms.

U skupini nonMD namanja vrijednost latencije komponente R2 lijevo iznosila je 27,2 ms, najveća 47,4 ms, a srednja vrijednost 33,8 ms uz 95% CI od 32,4 do 36,5. U 16 (39%) ispitanika je bila veća od 35 ms.

U kontrolnoj skupini ispitanika najmanja vrijednost latencije komponente R2 lijevo iznosila je 27,4 ms, najveća 43,5 ms, a srednja vrijednost 32,2 ms uz 95% CI od 31,2 do 33,3. U 10 ispitanika (16,7%) je bila veća od 35 ms.

Usporedbom dobivenih vrijednosti latencije komponente R2 lijevo u skupini MD i nonMD utvrđeno je da je srednja vrijednost komponente R2 za 5,2 ms veća u MD skupini, što predstavlja statistički značajnu razliku ($p=0,0043$).

Također su se statistički značajno razlikovale vrijednosti komponente R2 zabilježene u skupini MD u usporedbi s kontrolnom skupinom ($p<0,0001$) kao i usporedbom skupine nonMD i kontrolne skupine ispitanika ($p=0,0164$). U skupini MD je srednja vrijednost komponente R2 bila veća za 6,8 ms u odnosu na kontrolnu skupinu, a u nonMD za 1,6 ms. Rezultati vrijednosti latencije R2 komponente lijevo prikazani su na slici 8.




Slika 8. Prikaz usporedbe latencije komponente R2 lijevo u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla, skupini bez simptoma oštećenja moždanog debla i kontrolnoj skupini.

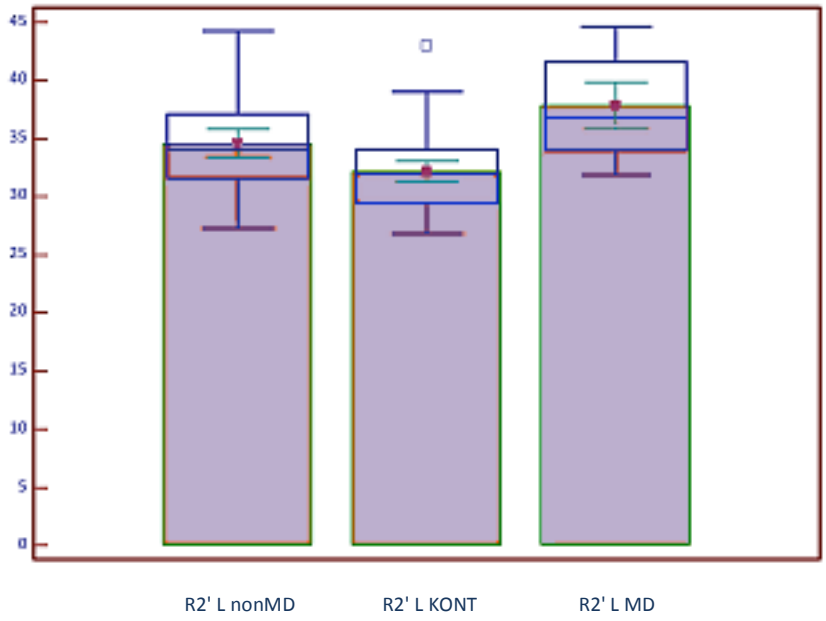
R2 L non MD=latencija komponente R2 lijevo u skupini ispitanika bez simptoma oštećenja moždang debla
R2 L MD=latencija komponente R2 lijevo u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla
R2 L KONT=latencija komponente R2 lijevo u kontrolnoj skupini ispitanika

### 5.2.4. Rezultati analize komponente R2' na lijevoj strani

Mjerenjem R2' kasne komponente refleksnog luka lijevo pri stimulaciji s kontralateralne strane u skupini MD utvrđena je najmanja vrijednost od 31,9 ms, najveća 44,6 ms, a srednja dobivena vrijednost iznosila je 36,8 ms uz 95% CI od 34,2 do 41,2. U 8 ispitanika (42,1%) je izmjerena vrijednost bila veća od 40 ms, što smo uzeli kao gornju granicu urednih vrijednosti. U skupini nonMD najmanja vrijednost komponente R2' lijevo iznosila je 27,3 ms, najveća 44,3 ms, a srednja vrijednost 34,4 ms uz 95% CI od 33 do 35,7. U 3 ispitanika (7,3%) je bila veća od 40 ms.

U kontrolnoj skupini ispitanika najmanja vrijednost komponente R2' lijevo iznosila je 26,8 ms, najveća 43 ms, a srednja vrijednost 32 ms uz 95% CI od 30,8 do 33. U 1 ispitanika (1,6%) je bila veća od 40 ms.

Usporedbom dobivenih vrijednosti utvrđeno je da je u MD skupini srednja vrijednost latencije komponente R2' za 2,4 ms veća u odnosu na nonMD skupinu, što predstavlja statistički značajnu razliku (p=0,0076). Također je u MD skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom srednja vrijednost latencije komponente R2' bila veća za 4,8 ms (p<0,0001), a u skupini nonMD za 2,4 ms (p=0,0021). Utvrđene razlike između skupina MD, nonMD i kontrolne skupine ispitanika pokazuju statističku značajnost. Rezultati usporedbe vrijednosti komponente R2' lijevo su prikazani na slici 9.




Slika 9. Prikaz usporedbe latencije komponente R2' lijevo u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla, skupini bez simptoma oštećenja moždanog debla i kontrolnoj skupini.

R2' L nonMD=latencija komponente R2' lijevo u skupini ispitanika bez simptoma oštećenja moždang debla
R2' L MD=latencija komponente R2' lijevo u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla
R2' L KONT=latencija komponente R2' lijevo u kontrolnoj skupini ispitanika

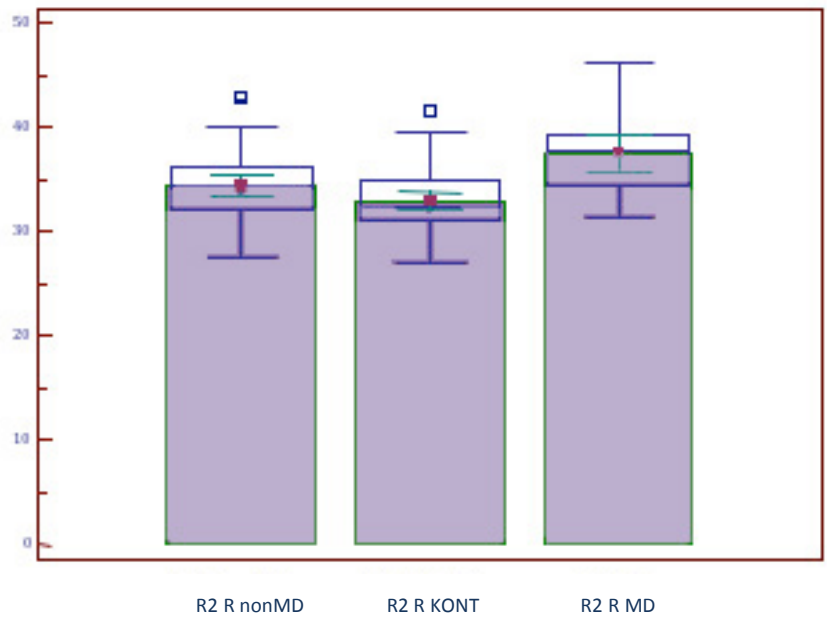
### 5.2.5. Rezultati analize komponente R2 na desnoj strani

Ispitivanjem kasne R2 komponente refleksnog luka na desnoj strani u skupini MD utvrđena je najmanja latencija od 31,4 ms, najveća od 46,1 ms te srednja vrijednost od 37,9 uz 95% CI od 35 do 39,1. U 15 ispitanika (78,9%) je bila veća od 35 ms.

U skupini nonMD najmanja vrijednost komponente R2 desno iznosila je 27,5 ms, najmanja 43 ms, a srednja vrijednost 34,4 ms uz 95% CI od 32,8 do 35,5. U 13 ispitanika (31,7%) je bila veća od 35 ms.

U kontrolnoj skupini ispitanika najmanja vrijednost komponente R2 desno iznosila je 27 ms, najveća 41,5 ms, a srednja vrijednost 32,3 uz 95% CI od 31,6 do 33,9. U 12 ispitanika (20%) je bila veća od 35 ms.

Usporedbom dobivenih vrijednosti utvrđena je statistički značajna razlika u srednjoj vrijednosti latencije komponente R2 desno između MD i nonMD skupine ($p= 0,0030$), pri čemu je u skupini MD srednja izmjerena vrijednost bila veća za 3,5 ms. Isto vrijedi i za srednju vrijednost komponente R2 u MD skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom ($p<0,0001$), gdje je latencija u MD skupini veća za 5,6 ms. Usporedbom latencija u nonMD i kontrolnoj skupini, utvrđena je za 2,1 ms veća srednja vrijednost mjerene latencije, što također predstavlja statistički značajnu razliku ($p=0,0312$). Rezultati usporedbe vrijednosti latencije R2 komponente desno su prikazani na slici 10.




Slika 10. Prikaz usporedbe latencije komponente R2 desno u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla, skupini bez simptoma oštećenja moždanog debla i kontrolnoj skupini.

R2 R nonMD=latencija komponente R2 desno u skupini ispitanika bez simptoma oštećenja moždang debla
R2 R MD=latencija komponente R2 desno u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla
R2 R KONT=latencija komponente R2 desno u kontrolnoj skupini ispitanika

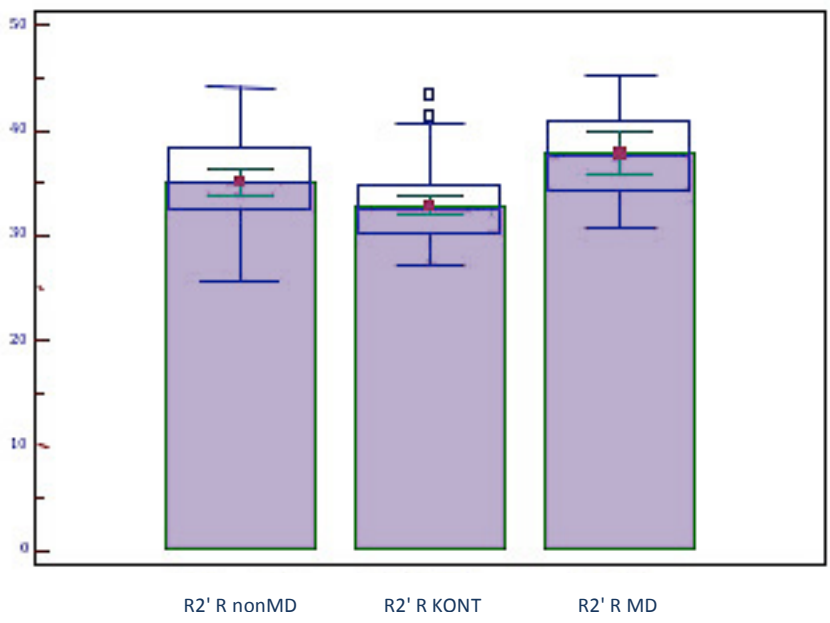
### 5.2.6. Rezultati analize komponente R2' na desnoj strani

Ispitivanjem latencije komponente R2' desno pri stimulaciji s lijeve strane u skupini MD utvrđena je najmanja vrijednost od 30,7 ms, najveća od 45,3 ms te srednja vrijednost od 37,5 ms uz 95% CI od 34,9 do 40,7. U 10 ispitanika (52,6%) je izmjerena vrijednost veća od 40 ms.

U skupini nonMD najmanja vrijednost latencije komponente R2' desno iznosila je 25,5 ms, najveća 44,1 ms, a srednja vrijednost iznosila je 35 ms uz 95% CI od 33,5 do 35,9. U 6 ispitanika (14,6%) je izmjerena vrijednost bila veća od 40 ms.

U kontrolnoj skupini ispitanika najmanja vrijednost komponente R2' desno iznosila je 27,2 ms, najveća 43,5 ms, a srednja vrijednost 32,5 ms uz 95% CI od 31,2 do 33,7. U 6 ispitanika (10%) je izmjerena veća vrijednost od 40 ms.

Usporedbom dobivenih vrijednosti komponente R2' desno utvrđena je statistički značajna razlika između MD i nonMD skupine (p=0,0404), pri čemu je u MD skupini srednja vrijednost latencije komponente R2' veća za 2,5 ms. Usporedbom skupine MD i kontrolne skupine također je utvrđena statistički značajna razlika (p<0,0001), uz 5 ms veću latencu komponente R2` u MD skupini. Isto vrijedi i za nonMD skupinu gdje je u odnosu na kontrolnu skupinu, srednja vrijednost R2' komponente veća za 2,5 ms (p=0,0028). Rezultati usporedbe vrijednosti latencije komponente R2' desno su prikazani na slici 11.




Slika 11. Prikaz usporedbe latencije R2' komponente desno u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla, skupini bez simptoma oštećenja moždanog debla i kontrolnoj skupini.

R2' R nonMD=latencija komponente R2` desno u skupini ispitanika bez simptoma oštećenja moždang debla
R2' R MD=latencija komponente R2' desno u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla
R2' R KONT=latencija komponente R2' desno u kontrolnoj skupini ispitanika

### 5.2.7. Rezultati analize komponente R3 na lijevoj strani

Komponenta R3 na lijevoj strani je registrirana u 4 ispitanika skupine nonMD, dok u skupini MD i kontrolnoj skupini ispitanika nije registrirana. S obzirom na dobivene rezultate, statistička analiza nije provedena.

### 5.2.7. Rezultati analize komponente R3 na desnoj strani

Na desnoj strani je komponenta R3 registrirana u 2 ispitanika skupine nonMD, a u skupini MD kao i kontrolnoj skupini ispitanika nije registrirana. Kao i za rezultate registrirane komponente R3 na lijevoj strani, statistička analiza nije učinjena.

## 5.3. Rezultati analize latencije IPL III-V u ispitivanju slušnih evociranih potencijala

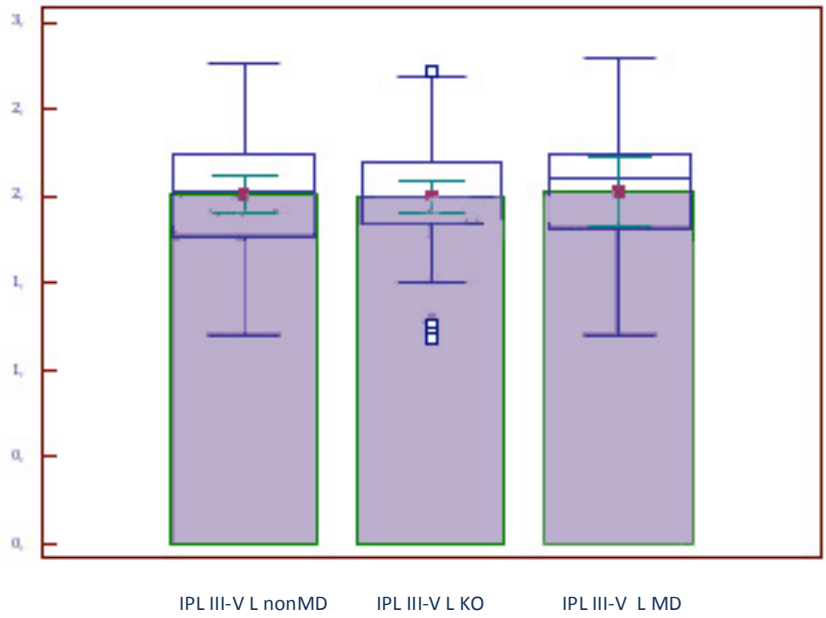
### 5.3.1 Rezultati ispitivanja latencije IPL III-V na lijevoj strani

Ispitivanjem latencije IPL III-V na lijevoj strani u skupini MD utvrđena je najmanja vrijednost od 1,20 ms, najveća od 2,80 ms, a srednja vrijednost iznosila je 2,10 ms uz 95% CI od 1,83 do 2,22.

U skupini nonMD najmanja vrijednost latencije IPL III-V lijevo iznosila je 1,20 ms, najveća 2,76 ms, a srednja vrijednost 2,02 ms uz 95% CI od 1,85 do 2,16.

U kontrolnoj skupini ispitanika najmanja vrijednost latencije IPL III-V lijevo iznosila je 1,18 ms, najveća 2,72 ms, a srednja vrijednost 1,99 ms uz 95% CI od 1,91 do 2,1.

U sve tri ispitivane skupine srednje vrijednosti izmjerenih latencija IPL III-V su bile unutar normalnih vrijednosti. Usporedbom dobivenih vrijednosti u skupini MD i nonMD nije utvrđena statistički značajna razlika ($p=0,8737$), a također niti usporedbom dobivenih vrijednosti u obje ispitivane skupine s kontrolnom skupinom ($p=0,5938$; $p=0,9559$). Rezultati usporedbe latencije IPL III-V na lijevoj strani prikazani su na slici 12.




Slika 12. Prikaz usporedbe vrijednosti latencije IPL III-V lijevo u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla, skupini bez simptoma oštećenja moždanog debla i kontrolnoj skupini.

IPL III-V L nonMD= latencija IPL III-V na lijevoj strani u skupini ispitanika bez simptoma oštećenja moždanog debla

IPL III-V L KONT= latencija IPL III-V na lijevoj strani u kontrolnoj skupini ispitanika

IPL III-V L MD= latencija IPL III-V na lijevoj strani u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla

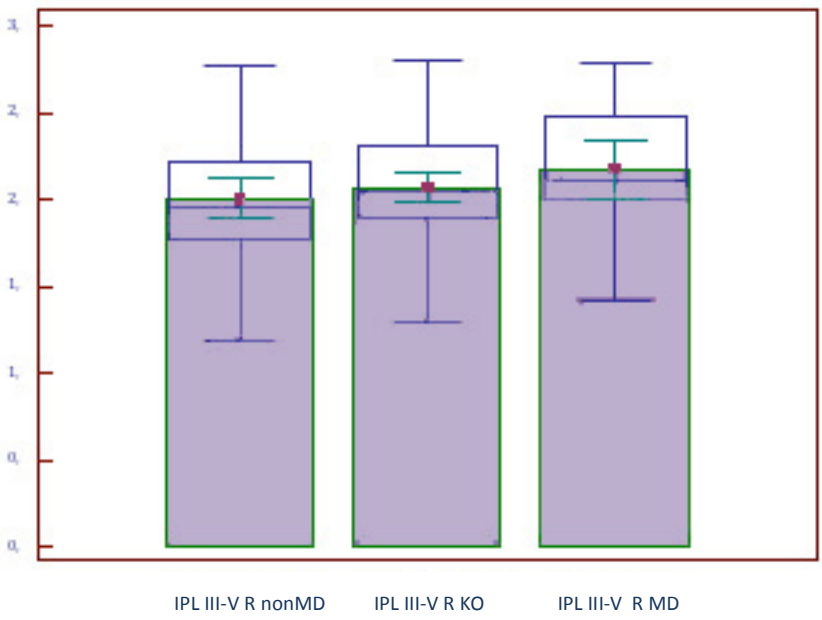
### 5.3.2. Rezultati ispitivanja latencije IPL III-V na desnoj strani

Ispitivanjem latencije IPL III-V na desnoj strani u skupini MD utvrđena je najmanja vrijednost od 1,42 ms, najveća od 2,78 ms, a srednja vrijednost iznosila je 2,10 ms uz 95% CI od 2 do 2,35.

U skupini nonMD najmanja izmjerena vrijednost latencije IPL III-V desno iznosila je 1,18 ms, najveća 2,76 ms, a srednja vrijednost 1,96 ms uz 95% CI od 1,84 do 2,11.

U kontrolnoj skupini ispitanika najmanja vrijednost latencije IPL III-V desno iznosila je 1,30 ms, najveća 2,80 ms, a srednja vrijednost iznosila je 2,04 ms uz 95% CI od 1,96 do 2,10.

U sve tri ispitivane skupine srednje vrijednosti izmjerenih latencija IPL III-V su bile unutar normalnih vrijednosti. Međutim usporedbom vrijednosti latencija IPL III-V izmjerenih na desnoj strani u skupini MD i nonMD utvrđena je statistički značajna razlika (p=0,0805), pri čemu je srednja izmjerena vrijednost u skupini MD veća za 0,14 ms. Usporedbom vrijednosti izmjerenih u ispitanika MD i kontrolne skupine, kao i nonMD i kontrolne skupine nije utvrđeno statistički značajne razlike (p=0,2154; p=0,2900). Rezultati vrijednosti latencije IPL III-V na desnoj strani prikazani su na slici 13.




Slika 13. Prikaz usporedbe vrijednosti latencije IPL III-V desno u u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla, skupini bez simptoma oštećenja moždanog debla i kontrolnoj skupini.

IPL III-V R nonMD= latencija IPL III-V na desnoj strani u skupini ispitanika bez simptoma oštećenja moždanog debla

IPL III-V R KONT= latencija IPL III-V na desnoj strani u kontrolnoj skupini ispitanika

IPL III-V R MD= latencija IPL III-V na desnoj strani u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla

### 5.4. Rezultati analize nalaza magnetske rezonancije mozga s obzirom na prisustvo demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu

U skupini ispitanika koji su imali simptome oštećenja moždanog debla (skupina MD) analizom nalaza magnetske rezonancije mozga su u 11 od ukupno 19 (57,89%) ispitanika verificirane demijelinizacijske lezije u regiji moždanog debla.

Analizom korelacije refleksa treptaja u skupini MD s nalazom MR, utvrđeno je da svih 11 ispitanika koji su imali demijelinizacijske lezije u moždanom deblu su imali istovremeno i disfunkciju refleksa treptaja u smislu produljene latencije pojedine ili više komponenti refleksnog luka.

U 4 od 11 ispitanika (36,36%) MD skupine koji su imali demijelinizacijske lezije u nalazu MR mozga, nalaz slušnih evociranih potencijala pokazivao je smetnje provođenja kroz moždano deblo (produljenu IPL III-V komponentu), a 7 ispitanika (63,64%) je imalo uredne vrijednosti IPL III-V.

Od 8 ispitanika MD skupine koji nisu imali demijelinizacijske lezije u području moždanog debla, disfunkcija refleksnog luka u smislu produljenja 1 ili više komponenti utvrđena je u 5 (62,5%), dok je ostalih 3 (37,5%) ispitanika imalo uredan nalaz refleksa treptaja.

U 2 od 8 ispitanika MD skupine (25%) koji nisu imali demijelinizacijske lezije u području moždanog debla utvrđena je produljena latencija IPL III-V komponente, a 6 (75%) ispitanika je imalo uredne vrijednosti.

U skupini od 41 ispitanika koji nisu imali simptome oštećenja moždanog debla (skupina nonMD), 17 ispitanika (41,46%) je imalo demijelinizacijske lezije u području moždanog debla. U toj grupi od 17 ispitanika disfunkcija refleksa treptaja je registrirana u 10 (58,82%), a uredan nalaz je imalo 7 (41,18%) ispitanika. Kod 5 ispitanika (29,41%) je registrirana produljena latencija IPL III-V komponente u nalazu evociranih slušnih potencijala, a uredne vrijednosti su registrirane u 12 (70,59%) ispitanika.

U skupini nonMD 24 ispitanika nije imalo demijelinizacijskih lezija u području moždanog debla. U toj grupi analizom refleksa treptaja je disfunkcija refleksnog luka utvrđena u 15 (62,5%) ispitanika, a uredan nalaz je imalo 9 (37,5%) ispitanika. Analizom slušnih evociranih potencijala u 6 (25%) ispitanika je verificirana produljena latencija IPL III-V komponente, a 18 (75%) ispitanika je imalo uredne vrijednosti mjerene latencije. U tablici 4 prikazani su podaci o nalazu registriranih promjena u analizi refleksa treptaja i nalazu BAEP-a s obzirom na prisustvo demijelinizacijskih lezija u regijama moždanog debla registriranih u nalazu MR u ispitivanim skupinama oboljelih od MS.

Tablica 4. Prikaz povezanosti nalaza magnetske rezonancije mozga, refleksa treptaja i slušnih evociranih potencijala.

| n | BR POZ | BR NEG | BAEP POZ | BAEP NEG |
|---|---|---|---|---|
| MD MR POZ | 11 | 0 | 4 | 7 |
| MD MR NEG | 5 | 3 | 2 | 6 |
| nonMD MR POZ | 10 | 7 | 5 | 12 |
| nonMD MR NEG | 15 | 9 | 6 | 18 |

MD MR POZ= skupina ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla i prisustvom demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu

MD MR NEG= skupina ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla i bez prisustva demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu

nonMD MR POZ= skupina ispitanika bez simptoma oštećenja moždanog debla i prisustvom demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu

nonMD MR NEG= skupina ispitanika bez simptoma oštećenja moždanog debla i bez prisustva demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu

BR POZ= produljena 1 ili više latencija refleksa treptaja

BR NEG= uredne vrijednosti latencija refleksa treptaja

BAEP POZ= produljena latencija IPL III-V

BAEP NEG= uredne vrijednosti latencije IPL III-V

Razdioba ispitanika MD i nonMD skupine s obzirom na produljene vrijednosti komponenti refleksa treptaja i IPL III-V u korelaciji s nalazom MR moždanog debla su prikazane u tablici 5.

Tablica 5. Razdioba ispitanika prema skupinama s obzirom na nalaz MR mozga i produljene vrijednosti komponenti refleksa treptaja

| n | R1 L | R2 L | R2` L | R3 L | R1 D | R2 D | R2` D | R3 D |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MD MR POZ | 10 | 9 | 6 | 0 | 7 | 10 | 7 | 0 |
| MD MR NEG | 2 | 4 | 2 | 0 | 2 | 4 | 3 | 0 |
| nonMD MR POZ | 4 | 8 | 2 | 2 | 5 | 7 | 3 | 2 |
| nonMD MR NEG | 2 | 9 | 1 | 2 | 5 | 7 | 3 | 0 |

n= broj ispitanika

MD MR POZ= skupina ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla i prisustvom demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu

MD MR NEG= skupina ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla i bez prisustva demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu

nonMD MR POZ= skupina ispitanika bez simptoma oštećenja moždanog debla i prisustvom demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu

nonMD MR NEG= skupina ispitanika bez simptoma oštećenja moždanog debla i bez prisustva demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu

BR POZ= produljena 1 ili više latencija refleksa treptaja

BR NEG= uredne vrijednosti latencija refleksa treptaja

BAEP POZ= produljena latencija IPL III-V

BAEP NEG= uredne vrijednosti latencije IPL III-V

Korištenjem Spearmanovih koeficijenata korelacije u skupini MD, koji su prikazani u tablici 6, utvrđena je pozitivna korelacija sa statističkom značajnošću ($p<0,05$) za komponente R1 lijevo i desno u odnosu na nalaz MR te za komponentu IPL III-V desno u odnosu na kasnu komponentu refleksa treptaja lijevo pri kontralateralnoj stimulaciji – komponentu R2`. Također je pozitivna statistički značajna korelacija utvrđena između komponente R1 lijevo, R1 desno, R2 desno i R2` obostrano; između komponente R1 desno, R2 desno i R2` desno; između komponente R2 lijevo, R2 desno i R2` obostrano; između komponente R2 desno i R2` obostrano te između komponente R2` desno i R2` lijevo.

Tablica 6. Prikaz Spearmanovih koeficijenata korelacije u skupini ispitanika sa simptomima oštećenja moždanog debla

| CC<br>p | R1 L | R1 D | R2 L | R2 D | R2` L | R2` D | IPL III-V L | IPL III-V D | MR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| R1 L | | 0,532<br>0,024 | 0,289<br>0,219 | 0,607<br>0,010 | 0,486<br>0,039 | 0,587<br>0,013 | 0,157<br>0,506 | -0,067<br>0,777 | 0,624<br>0,008 |
| R1 D | 0,532<br>0,024 | | 0,085<br>0,718 | 0,482<br>0.041 | 0,189<br>0,422 | 0,564<br>0,017 | 0,205<br>0,385 | -0,041<br>0,862 | 0,594<br>0,012 |
| R2 L | 0,289<br>0,219 | 0,085<br>0,718 | | 0,711<br>0,003 | 0,670<br>0,004 | 0,616<br>0,009 | 0,245<br>0,300 | -0,058<br>0,806 | 0,341<br>0,148 |
| R2 D | 0,607<br>0,010 | 0,482<br>0,041 | 0,711<br>0,003 | | 0,721<br>0,002 | 0,823<br><0,001 | -0,079<br>0,737 | -0,109<br>0,644 | 0,428<br>0,069 |
| R2` L | 0,486<br>0,039 | 0,564<br>0,017 | 0,670<br>0,004 | 0,189<br>0,422 | | 0,637<br>0,007 | -0,087<br>0,712 | -0,473<br>0,045 | 0,399<br>0,090 |
| R2` D | 0,587<br>0,013 | 0,564<br>0,017 | 0,616<br>0,009 | 0,823<br><0,001 | 0,637<br>0,007 | | 0,130<br>0,581 | -0.075<br>0,751 | 0,399<br>0,090 |
| IPL III-V L | 0,157<br>0,506 | 0,205<br>0,385 | 0,245<br>0,300 | -0,079<br>0,737 | -0,087<br>0,712 | 0,130<br>0,581 | | 0,119<br>0,614 | 0,136<br>0,563 |
| IPL III-V D | -0,067<br>0,777 | -0,041<br>0.862 | -<br>0,058<br>0.806 | -0,109<br>0,644 | -0,473<br>0,045 | -0,075<br>0,751 | 0,119<br>0,614 | | -0,146<br>0,535 |
| MR | 0,624<br>0,008 | 0,594<br>0,012 | 0,341<br>0,148 | 0,428<br>0,069 | 0,399<br>0,090 | 0,399<br>0,090 | 0,136<br>0,563 | -0,146<br>0,535 | |

CC= koeficijent korelacije

p= razina statističke značajnosti

MR= magnetska rezonancija

L= lijevo

D= desno

Spearmanovi koeficijenti korelacije u skupini nonMD, koji su prikazani u tablici 7, pokazuju pozitivnu korelaciju sa statističkom značajnošću ($p<0,05$) za komponentu R1 lijevo, R1 desno i MR. Također je pozitivna statistički značajna korelacija utvrđena za komponente R1 desno i R2 desno, R2 lijevo i R2` obostrano, R2 desno i R2` obostrano.

Tablica 7. Prikaz Spearmanovih koeficijenata korelacije u skupini ispitanika bez simptoma oštećenja moždanog debla

| CC<br>p | R1 L | R1 D | R2 L | R2 D | R2` L | R2` D | IPL III-V L | IPL III-V D | MR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| R1 L | | 0.498<br>0,002 | 0,292<br>0,065 | 0,240<br>0,129 | 0,163<br>0,302 | 0,140<br>0,374 | -0,171<br>0,279 | 0,279<br>0,077 | 0,343<br>0,030 |
| R1 D | 0,498<br>0,002 | | 0,154<br>0,329 | 0,294<br>0,063 | 0,123<br>0,437 | 0,185<br>0,243 | 0,014<br>0,931 | 0,061<br>0,699 | 0,193<br>0,223 |
| R2 L | 0,292<br>0,065 | 0,154<br>0,329 | | 0,789<br><0,001 | 0,726<br><0,001 | 0,789<br><0,001 | -0,243<br>0,124 | 0,097<br>0,539 | 0,042<br>0,791 |
| R2 D | 0,240<br>0,129 | 0,294<br>0,063 | 0,789<br><0,001 | | 0,799<br><0,001 | 0,768<br><0,001 | -0,177<br>0,262 | 0,170<br>0,283 | 0,128<br>0,419 |
| R2` L | 0,163<br>0,302 | 0,123<br>0,437 | 0,726<br><0,001 | 0.799<br><0,001 | | 0,677<br><0,001 | -0,028<br>0,862 | 0,109<br>0,491 | -0,017<br>0,916 |
| R2` D | 0,140<br>0,374 | 0,185<br>0,243 | 0,789<br><0,001 | 0,768<br><0,001 | 0,677<br><0,001 | | -0,173<br>0,275 | 0,120<br>0,448 | 0,023<br>0,884 |
| R3 L | 0,056<br>0,725 | -0,125<br>0,429 | 0,056<br>0,725 | 0,101<br>0,524 | 0,049<br>0,758 | 0,017<br>0,913 | -0,115<br>0,468 | -0,146<br>0,356 | 0,057<br>0,719 |
| R3 D | 0,177<br>0,262 | -0,168<br>0,289 | 0,201<br>0,204 | 0,254<br>0,109 | 0,201<br>0,204 | 0,172<br>0,276 | 0,048<br>0,762 | -0,014<br>0,928 | 0,269<br>0,089 |
| IPL III-V L | -0,171<br>0,279 | 0,014<br>0,931 | -0,243<br>0,124 | -0,177<br>0,262 | -0,028<br>0,862 | -0,173<br>0,275 | | 0,157<br>0,322 | -0,090<br>0,569 |
| IPL III-V D | 0,279<br>0,077 | 0,061<br>0,699 | 0,097<br>0,539 | 0,170<br>0,283 | 0,109<br>0,491 | 0,120<br>0,448 | 0,157<br>0,322 | | -0,075<br>0,634 |
| MR | 0,343<br>0,030 | 0,193<br>0,223 | 0,042<br>0,791 | 0,128<br>0,419 | -0,017<br>0,916 | -0,023<br>0,884 | -0,90<br>0,569 | -0,075<br>0,634 | |

CC= koeficijent korelacije

p= razina statističke značajnosti

MR= magnetska rezonancija

L= lijevo

D= desno

Zaključno, na temelju dobivenih rezultata, usporedbom dviju ispitivanih elektrofizioloških metoda, analize refleksa treptaja i BAEP-a, u procjeni funkcije moždanog debla u oboljelih od MS, verificirana je statistički značajna razlika ($p=0,02$), u korist veće osjetljivosti refleksa treptaja.

# 6. RASPRAVA

Istraživanje provedeno u okviru izrade ove disertacije bilo je usmjereno na analizu refleksa treptaja kao jednog od neurofizioloških testova u procjeni funkcije moždanog debla, poglavito funkcije petog i sedmog kranijskog živca te njihovih međusobnih sveza. Činjenica da je zahvaćenost moždanog debla jedan od važnih predskazatelja većeg stupnja onespobljenosti oboljelih, potvrđuje kliničku važnost ovog dijagnostičkog alata koji se pokazao visoko senzitivan u oboljelih od multiple skleroze u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika. Rezultati ovog istraživanja su potvrdili osjetljivost elektrofiziološke analize refleksa treptaja, osobito u grupi ispitanika kod kojih su prisutni klinički znaci i simptomi oštećenja moždanog debla, ali također i u grupi kod kojih isti nisu bili prisutni.

## 6.1. Razlike demografskih karakteristika ispitanika

U istraživanje je uključeno 60 ispitanika, od kojih je grupu s prisutnim kliničkim znacima i simptomima moždanog debla činilo 19, a grupu ispitanika bez prisustva znakova i simptoma zahvaćenosti moždanog debla 41 ispitanik. Opisana raspodjela s obzirom na zahvaćenost moždanog debla je u skladu s podacima u literaturi prema kojima je moždano deblo zahvaćeno u oko 25-30% bolesnika oboljelih od MS (43). Međutim, ovisno o tome procijenjuje li se zahvaćenost moždanog debla klinički, neuroradiološki ili neurofiziološkim metodama kao što su BAEP, SSEP, okularni (oVEMP) ili cervikalni VEMP (cVEMP), ona može varirati od 20 do 50%. S obzirom da su ispitanici bili podijeljeni u podskupine, MD i nonMD, na temelju neurološkog pregleda, ovisno o prisustvu kliničkih znakova zahvaćenosti moždanog debla, opisana raspodjela je očekivana.

U skupini oboljelih od MS prevladavaju ispitanici ženskog spola, što možemo tumačiti većom pojavnošću multiple skleroze u osoba ženskog spola. Prema nekim istraživanjima prevalencija MS je sve veća u osoba ženskog spola, osobito u zadnje dvije dekade i u

područjima udaljenijima od ekvatora te se smatra da danas iznosi 4:1, što se dovodi u vezu s više čimbenika okoliša (44). Jedan od njih je urbanizacija i migracija žena iz sela u gradove. Također je jedno od tumačenja za porast prevalencije u žena, prema danskoj epidemiološkoj studiji, sve manji broj rađanja u žena (2). Naime, dosadašnja istraživanja iz područja utjecaja trudnoće na multiplu sklerozu su pokazala da trudnoća predstavlja protektivni biološki čimbenik koji se tumači hormonskim utjecajem na imunološki sustav te poticanjem protuupalnog imunološkog odgovora (45,46). S druge strane, neke epidemiološke studije ukazuju da se incidencija MS u muškaraca nije povećala. Veći udio ženskog spola u prevalenciji se s godinama smanjuje te se nakon 50. godine života gotovo izjednačuje s prevalencijom MS u muškaraca (47).

U kontrolnoj skupini ispitanika je također bio zastupljen pretežno ženski spol, sukladne dobi.

Dobna raspodjela je bila slično distribuirana u svim ispitivanim skupinama te nije uočeno statistički značajne razlike. Analiza podataka o dobi početka bolesti je pokazala podjednaku distribuciju s obzirom na skupine te na spol, izuzev statistički značajne razlike koja je uočena u skupini nonMD između ispitanika muškog i ženskog spola. Naime, u grupi ženskih ispitanika skupine nonMD, početak bolesti je odnosu na muške ispitanike iste skupine kasniji za 0,8 g, što predstavlja statistički značajnu razliku (p=0,035754). S obzirom da je riječ o malom uzorku, dobiveni rezultat možemo smatrati slučajnim jer su sve dosadašnje epidemiološke studije potvrdile da MS u ženskih osoba ima raniji početak (1).

Analiza raspodjele tipova bolesti po skupinama i po spolu pokazala je predominaciju relapsno-remitirajućeg oblika multiple skleroze u obje ispitivane skupine za oba spola, s utvrđenom statistički značajnom razlikom između skupine MD i nonMD ženskih ispitanika (p=0,000645). Sekundarno-progresivni oblik je bio češće zastupljen u ispitanika ženskog spola u skupini nonMD, a primarno-progresivni oblik u muških ispitanika. No s obzirom da je

riječ o malom uzorku ne može se procijenjivati eventualna statistička značajnost, iako je poznato da se PPMS češće javlja u muškaraca.

### 6.2. Uloga i značaj produljenih vrijednosti latencija refleksa treptaja u dijagnostici multiple skleroze

Analizom dobivenih rezultata u ovom istraživanju vidljivo je da je srednja izmjerena vrijednost latencije komponente R1 blago produljena na lijevoj strani u MD skupini (median 15,4 ±2,65 ms), također je produljena latencija komponente R2 u MD skupini obostrano (median lijevo 39 ±4,32 ms, desno 37,9 ±3,78 ms). Latencija kasne komponente refleksnog luka pri kontralateralnoj stimulaciji, R2`, je također produljena obostrano u MD skupini (median R2` lijevo 36,8 ±4,19 ms, desno 37,5 ±4,13 ms). Srednje vrijednosti latencija svih komponenti refleksnog luka u nonMD skupini kao i u kontrolnoj skupini ispitanika su bile u granicama normalnih vrijednosti.

Usporedbom dobivenih vrijednosti u mjerenju latencije rane R1 komponente refleksnog luka utvrđena je statistički značajna razlika u skupini MD u odnosu na vrijednosti izmjerene u kontrolnoj skupini obostrano (lijevo p=0,0002, desno p=0,0315). Također je statistička značajnost utvrđena i u skupini nonMD u odnosu na kontrolnu skupinu mjerenjem latencije komponente R1 desno (p=0,0427) te usporedbom MD i nonMD skupine lijevo (p=0,0037). Razlika u vrijednosti latencije komponente R1 lijevo u nonMD skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom nije bila statistički značajna (p=0,1109), kao i razlika u usporedbi latencije R1 u MD i nonMD skupine desno (p=0,3054).

Usporedba dobivenih vrijednosti latencija komponente R2 obostrano u skupini MD i nonMD pokazala je statistički značajnu razliku (lijevo p=0,0043, desno p=0,0030) u smislu produljenja latencije u MD skupini. Također je statistički značajna razlika utvrđena obostrano

usporedbom MD i kontrolne skupine (lijevo p<0,0001, desno p<0,0001) te usporedbom nonMD i kontrolne skupine ispitanika (lijevo p=0,0164, desno p=0,0312).

Usporedba latencija komponete R2` je pokazala obostrano statistički značajnu razliku u duljini latencije u MD skupini u odnosu na nonMD (lijevo p<0,0001, desno p=0,0404). Usporedbom navedenih vrijednosti s kontrolnom skupinom ispitanika je statistički značajna razlika utvrđena obostrano u obje ispitivane skupine (skupina MD lijevo p<0,0001, desno p<0,0001; skupina nonMD lijevo p=0,0021, desno p=0,0028).

U ovom istraživanju komponenta R3 je zabilježena u malom broju ispitanika nonMD skupine: u 2 ispitanika obostrano koji su imali demijelinizacijske lezije u nalazu MR u području moždanog debla te u 2 ispitanika na lijevoj strani s negativnim MR nalazom. U MD skupini i kontrolnoj skupini ispitanika nije registrirana. Treća komponenta refleksnog odgovora se javlja rijetko u oboljelih od multiple skleroze i priroda njene pojavnosti nije sasvim razjašnjena. Smatra se da je posljedica aktivacije tankih, sporih, nociceptivnih aferentnih vlakana te se javlja nakon komponente R2 s latencijom od 75 do 90 ms. Može je izazvati zvučni, električni ili mehanički stimulus. Karakterizira je visoka razina habituacije (48). Pojavnost komponente R3 u oboljelih od multiple skleroze često se vezuje uz paroksizmalne bolne fenomene orofacijalnog područja i trigeminalnu neuralgiju kao posljedicu demijelinizacijskih lezija u području jezgri ili vlakana trigeminalnog živca (49). Trigeminalna neuralgija se javlja u oko 2-9% oboljelih od MS, a u 18% bolesnika je bilateralna. Prema istraživanju Fallate i suradnika u 15% bolesnika prethodi dijagnozi MS (50). Obično je udružena s drugim kliničkim simptomima i znacima bolesti. Mikula i suradnici su ispitujući refleks treptaja kod idiopatske trigeminalne neuralgije ustanovili visoku pojavnost R3 komponente (p<0,001) u odnosu na kontrolnu skupinu (51). U ovom istraživanju je pojavnost R3 komponente mala, no zanimljivo je da se javila samo u grupi

ispitanika koji nisu imali kliničke znakove oštećenja moždanog debla. To potkrepljuje činjenicu temeljenu na ranijim istraživanjima da R3 komponenta u svojoj osnovi nije nociceptivna već odraz centralne senzitizacije senzornih puteva (48, 49).

Rezultati dobiveni u ovom istraživanju pokazuju statistički značajnu razliku u duljini latencija ispitivanih komponenti refleksa treptaja u obje ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika, što potvrđuje osjetljivost ove metode u funkcionalnoj procjeni moždanog debla. Osobito je zanimljiva činjenica da su ispitanici nonMD skupine, koji nisu imali kliničke znakove i simptome oštećenja moždanog debla, iako je srednja vrijednost svih mjerenih latencija bila u granicama urednih vrijednosti, također pokazali statistički značajnu razliku u vrijednostima ispitivanih latencija refleksa treptaja u odnosu na kontrolnu skupinu. Distribucija zahvaćenosti pojedinačnih ili istovremena zahvaćenost više komponenti je vrlo heterogena, kao što su potvrdila i dosadašnja istraživanja refleksa treptaja u MS (52, 53, 54). Navedeno možemo objasniti različitom infratentorijskom lokalizacijom demijelinizacijskih lezija, a jednako tako i suprasegmentalnim utjecajem bazalnih ganglija i cerebralnog korteksa na trigeminofacijalni kompleks (55).

Iako je osjetljivost refleksa treptaja u MS potvrđena u više dosadašnjih istraživanja, kao i ostale neurofiziološke metode, u eri primjene magnetske rezonancije koja se do sada pokazala superiornom u potvrdi diseminacije u vremenu i prostoru kao temeljnih stavki u dijagnozi MS, ostao je zanemaren i nedovoljno korišten. Njegova elektrofiziološka kompleksnost odraz je specifičnosti interneuronskih veza moždanog debla. Tako je latencija komponente R1 više ovisna o aksonalnoj očuvanosti trigeminalnog i facijalnog živca, dok je latencija komponente R2 odraz funkcije interneuronalnih sinapsi (29). Proizlazi da je produljenje komponente R1 posljedica ili pontine lezije ili lezije postnuklearnog dijela živca, dok je kasna komponenta R2 produljena kod oštećenja koja zahvaćaju trigemino-facijalni kompleks. Kod jednostranih

oštećenja V. živca, produljene su sve tri komponente, R1, R2, i R2`, jer je oštećen aferentni dio refleksnog luka. Kod jednostranog oštećenja VII. kranijskog živca, stimulacija na strani oštećenja rezultirat će produljenom ili odsutnom kasnom komponentom ipsilateralno i kontralateralno, dok će stimulacija na zdravoj strani rezultirati promjenama kontralateralno, a ipsilateralno će R2 i R2` biti očuvane (29).

Ranija istraživanja refleksa treptaja u drugim strukturalnim oštećenjima SŽS-a, kao što je ishemijsko vaskularno oštećenje moždanih hemisfera ili degenerativne promjene bazalnih ganglija, pokazala su da se u navedenim stanjima mijenja ekscitabilnost neuronskih putova što može rezultirati promjenama latencija refleksa treptaja. Time se otvara još jedna dijagnostička mogućnost ove metode u smislu otkrivanja ranih znakova Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, distonije ili drugih neurodegenerativnih bolesti (38, 56).

### 6.3. Uloga i značaj produljene latencije IPL III-V u dijagnostici multiple skleroze

U ovom istraživanju mjerena je latencija IPL-III komponente slušnog odgovora te je u MD skupini lijevo zabilježena latencija srednje vrijednosti od 2,10±0,42 ms, desno 2,10±0,36 ms. U skupini nonMD srednja vrijednost latencije IPL III-V lijevo iznosila je 2,02±0,36 ms, a desno 1,96±0,38 ms. U kontrolnoj skupini ispitanika srednja vrijednost lijevo je iznosila 1,99±0,34 ms te desno 2,04±0,32 ms. Usporedbom dobivenih rezultata nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu skupinu, kako u skupini MD, tako i u nonMD skupini.

Slušni evocirani potencijali predstavljaju dijagnostičko sredstvo za ispitivanje VIII. kranijskog živca i dobar su pokazatelj lokalizacije smetnji u prijenosu slušnog stimulusa od perifernog receptora, preko moždanog debla do kortikalne prezentacije sluha. Prema ranijim

istraživanjima u oko 50-70% bolesnika s RRMS i kliničkim znacima zahvaćenosti moždanog debla registriraju se produljene vrijednosti IPL III-V (57). Međutim radi rutinskog korištenja MR kao zlatnog standarda u dijagnostici i praćenju bolesti, ispitivanje BAEP, jednako kao i VEP i SSEP nema veći značaj. Prema studiji koju su proveli Comi i suradnici na grupi od 100 ispitanika s multiplom sklerozom ispitujući BAEP kod onih koji su imali uredan nalaz VEP-a i SSEP-a, ustanovili su da je BAEP bio patološki u 42% (58). Rezultati istraživanja koje su proveli Ivanković i suradnici ispitujući osjetljivost BAEP, oVEMP i cVEMP u odnosu na MR i funkcionalnu procjenu moždanog debla (BSFS - *brainstem functional system score*), pokazali su da je nalaz BAEP-a bio patološki promijenjen u 21,9%, oVEMP u 37,5%, a cVEMP u 31,6% , BSFS u 28.1%, a MR je pokazala u 43% ispitanika promjene u strukturama moždanog debla. Kombinacijom cVEMP i oVEMP postiže se veća osjetljivost u procjeni moždanog debla u odnosu na BAEP (p=0,007) i BSFS (p=0,035) (59). Iz dobivenih rezultata dade se zaključiti da niti jedan od korištenih testova zasebno, nije pokazao statistički značajnu prednost u funkcionalnoj procjeni moždanog debla u odnosu na MR.

Nameće se zaključak da u ovom istraživanju BAEP nije pokazao dovoljnu razinu osjetljivosti za procjenu funkcije moždanog debla u bolesnika s multiplom sklerozom.

### 6.4. Povezanost nalaza magnetske rezonancije mozga s obzirom na prisustvo demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu s nalazom analize refleksa treptaja i slušnih evociranih potencijala

U ovom istraživanju u skupini MD analizom nalaza MR mozga su u 11 od ukupno 19 (57,89%) ispitanika verificirane demijelinizacijske lezije u regiji moždanog debla. Korelacijom nalaza MR s nalazom analize refleksa treptaja je utvrđeno da je u svih 11 (100%) ispitanika s pozitivnim nalazom MR verificirana produljena jedna ili više komponenti

refleksnog luka. Korelacija nalaza MR s vrijednostima IPL III-V je pokazala da od 11 ispitanika MD skupine koji su imali pozitivan nalaz MR, u 4 (36,36%) je nalaz slušnih evociranih potencijala pokazivao smetnje provođenja kroz moždano deblo - produljenu IPL III-V.

Od 8 ispitanika MD skupine kod kojih nisu nađene demijelinizacijske lezije u moždanom deblu, u 5 (62,5%) ispitanika je registrirana jedna ili više komponenti s produljenom latencijom. S druge strane analizom BAEP je u 2 (25%) ispitanika iste skupine registrirana produljena IPL III-V.

U skupini nonMD od 41 ispitanika, 17 ispitanika (41,46%) imalo je demijelinizacijske lezije u području moždanog debla. U toj grupi od 17 ispitanika disfunkcija refleksa treptaja je registrirana u 10 (58,82%). Kod 5 ispitanika (29,41%) je registrirana produljena latencija IPL III-V komponente u nalazu evociranih slušnih potencijala.

U skupini nonMD 24 ispitanika (58,54%) nije imalo demijelinizacijskih lezija u području moždanog debla. U toj grupi analizom refleksa treptaja je disfunkcija refleksnog luka utvrđena u 15 (62,5%) ispitanika. Analizom slušnih evociranih potencijala u 6 (25%) ispitanika je verificirana produljena latencija IPL III-V komponente (Tablica 4).

Iz dobivenih rezultata i korištenjem Spearmanovih koeficijenata korelacije je vidljivo da ispitanici obje skupine, neovisno o radiološkoj potvrdi demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu imaju statistički značajno češće promjene u latencijama refleksa treptaja nego u latencijama IPL III-V ($p=0,008$, $p=0,012$, $p=0,030$).

Prema podacima koje smo dobili analizom Spearmanovih koeficijenata korelacije, vidljivo je da u MD skupini postoji pozitivna statistički značajna korelacija između produljene latencije ranog odgovora, R1 komponente, obostrano, s nalazom MR. U nonMD skupini je nađena statistički značajna korelacija R1 komponente lijevo s nalazom MR. Međutim produljene vrijednosti kasnih komponenti refleksnog odgovora, R2 i R2`, nisu imale

statistički značajnu korelaciju s nalazom MR kako u skupini MD tako i u nonMD skupini. Isto vrijedi i za produljene vrijednosti IPL III-V u nalazu BAEP-a. Drugim riječima, u ovom istraživanju potvrđeno je postojanje neurofiziološko-radiološkog paradoksa, što znači da promjene kako u neurofiziološkom nalazu, tako i promjene evidentirane neurološkim pregledom, nemaju uvijek radiološki korelat. Jedno od mogućih tumačenja ovakvog rezultata je činjenica da supratentorijske lezije također mogu implicirati promjene u nalazu refleksa treptaja, poglavito R2 komponente, u odsustvu demijelinizacijskih lezija moždanog debla. S druge strane, svakako treba istaknuti da su u ovom istraživanju korištene standardne tehnike MR snimanja koje zbog mogućeg stvaranja artefakata u stražnjoj lubanjskoj jami, nisu optimalna sekvenca za analizu moždanog debla. Slični rezultati su nađeni i u nekim ranijim istraživanjima koja su korelirala neurofiziološki nalaz s nalazom MR. Tako su Degirmenci i suradnici na grupi od 36 ispitanika s RRMS našli u 77% promjene u latencijama refleksa treptaja te pozitivnu korelaciju između latencije kontralateralne kasne komponente i nalaza MR moždanog debla (60). Za razliku od komponente R1, koja čini aferentni, pontini dio refleksnog luka, te je prilično otporna na suprasegmentalne utjecaje, komponenta R2 koja odražava put živčanog signala od ponsa, kroz produljenu moždinu te odatle ascedentno ponovo prema ponsu i motornoj jezrgi facijalnog živca, čineći eferentni dio refleksnog luka, više je pod utjecajem suprasegmentalnih struktura, osobito bazalnih ganglija i moždane kore. To su potvrdila istraživanja Mikropuouluisa i suradnika prema kojima lezije u moždanom deblu u CDMS ne utječu jedino na latencije refleksa treptaja, već se radi o kompleksnoj interakciji diseminirane demijelinizacijske bolesti (55). Izuzetak je klinički izolirani sindrom koji se manifestira lezijom pojedinačnih kranijskih živaca i kod kojeg ne postoji radiološka diseminacija u prostoru. Upotrebom konvencionalnih metoda magnetske rezonancije u dijagnostici MS i praćenju učinka imunomodulacijske terapije, vrijednost neurofizioloških metoda je stavljena u drugi plan. Prema podacima iz literature objavljenima na temelju

dosadašnjih istraživanja, prevalencija abnormalnosti refleksa treptaja se kreće od 26 do 78% iz perioda prije uvođenja MR u dijagnostički algoritam MS, a nakon toga je prevalencija od 40 do 91% (60). Istraživanje u kojem se refleks treptaja uspoređivao u bolesnika s CDMS i CIS, pokazalo je da u navedene dvije ispitivane skupine nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima latencija pojedinih komponenti. Drugim riječima, promjene su bile vidljive već na samom početku bolesti, što potvrđuje važnost ovog elektrofiziološkog testa u cilju što ranijeg postavljanja dijagnoze CDMS (61). Neka ranija istraživanja su pokazala da je refleks treptaja koristan ne samo u dijagnostici MS već i u praćenju bolesti. Naime, rezultati istraživanja Brooksa i suradnika su pokazali da su patološke vrijednosti refleksa treptaja bile izraženije kod bolesnika s duljim trajanjem bolesti, većim stupnjem onesposobljenosti te većim brojem demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu gledano u nalazu MR (62). Iz navedenog se može izvući zaključak da se analizom refleksa treptaja također može pratiti diseminacija u vremenu i prostoru.

Svaka od do sada korištenih neurofizioloških metoda kao što su VEP, SSEP, BAEP i MEP, se pokazala osjetljivom, ali pojedinačno ne postižu dovoljnu razinu osjetljivosti da bi se kao takve mogle koristiti u dijagnostici MS. Magnano i suradnici su kroz kratku prospektivnu studiju pokazali da je klinička procjena funkcije moždanog debla ispitivanjem refleksa moždanog debla kao što su vestibulo-maseterički, akustičko-maseterički, vestibulo-količki i trigemino-količki refleks, značajno osjetljivija u kombinaciji s neurofiziološkim ispitivanjem nego praćenje intaktnosti moždanog debla samo kliničkim testovima i magnetskom rezonancijom (63, 64). Do sličnih rezultata su također došli i Skorić i suradnici koji su pokazali da je VEMP optimalna metoda za otkrivanje disfunkcije moždanog debla sa značajno većim stupnjem osjetljivosti u odnosu na kliničke testove, BAEP ili MR (65). Jedan od osjetljivih neurofizioloških testova je ispitivanje trigeminalnog somatosenzornog evociranog potencijala (TSSEP), kojim se procijenjuje aferentni tijek impulsa s jezika, kroz

lingvalni i mandibularni živac do trigeminalnih jezgara u moždanom deblu, a odatle trigeminalnim lemniskom do suprotnog talamusa te potom do somatosenzornog korteksa. U svom istraživanju je Gabelić sa suradnicima dokazala da su latencije TSSEP kod oboljelih statistički značajno produljene u odnosu na zdrave ispitanike (66).

Iz svega navedenog možemo zaključiti da je uz usavršavanje tehnika MR snimanja koje će postići bolju rezoluciju u diskriminaciji demijelinizacijskih lezija, nužno uvođenje neurofiziološkog panela kao dijela dijagnostičkog algoritma u postavljanju dijagnoze MS. S obzirom na relativno čestu pojavnost neuroloških ispada koje nemaju neuroradiološki ekvivalent u nalazu MR, a jednako tako i pojavu tzv. „klinički tihih lezija“, koje nemaju kliničku prezentaciju u vidu pojave jasnih neuroloških ispada, nameće se potreba za što ranijom detekcijom disfunkcije moždanog debla, osobito radi činjenice da je zahvaćenost moždanog debla prediktor bržeg napredovanja funkcionalne tjelesne onesposobljenosti.

Uzimajući u obzir ograničenja analize refleksa treptaja, možemo zaključiti da se njenom upotrebom na brz, jednostavan, neinvazivan i jeftin način mogu dobiti korisne informacije o funkciji V. i VII. kranijskog živca, očuvanosti njihovih međusobnih sveza te na taj način indirektno procijeniti funkcionalni i neuroanatomski integritet moždanog debla. U usporedbi s analizom slušnih evociranih potencijala, analiza refleksa treptaja je potvrdila veću osjetljivost u bolesnika s RRMS.

## 7. ZAKLJUČCI

1. U ispitivanom uzorku oboljelih od multiple skleroze zahvaćenost moždanog debla procijenjena na temelju prisustva kliničkih znakova i simptoma iznosila je 30%.

2. U osoba ženskog spola kod kojih u kliničkoj slici nisu prisutni simptomi zahvaćenosti moždanog debla se multipla skleroza dijagnosticira kasnije u odnosu na muške bolesnike.

3. Latencija rane R1 i kasne R2 i R2` komponente refleksnog luka pri analizi refleksa treptaja je statistički značajno veća u bolesnika s MS koji imaju simptome zahvaćenosti moždanog debla odnosu na iste komponente u zdravih ispitanika.

4. U odnosu na ispitanike koji nemaju znakove zahvaćenosti moždanog debla, ispitanici kod kojih su isti prisutni imaju statistički značajno veće latencije svih komponenti refleksnog luka.

5. Latencija rane R1 i kasne R2 i R2` komponente refleksnog luka pri analizi refleksa treptaja je statistički značajno veća u bolesnika s MS koji nemaju simptome zahvaćenosti moždanog debla odnosu na iste komponente u zdravih ispitanika.

6. Distribucija produljenih vrijednosti pojedinačnih ili istovremeno produljenje više komponenti refleksnog luka je prilično heterogena te je moguće odraz prostorne diseminiranosti demijelinizacijskih lezija infratentorijalne lokalizacije ali i suprasegmentnih utjecaja moždane kore i bazalnih ganglija, osobito na latenciju kasne komponente.

7. Pojavnost R3 komponente je rijetka i nije vezana uz kliničke znakove oštećenja moždanog debla niti nalaz demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu u nalazu MR.

8. Nije zabilježena statistički značajna razlika u vrijednosti latencije IPL III-V između skupine MD i nonMD, kao niti njihovom pojedinačnom usporedbom s kontrolnom skupinom ispitanika.

9. Ispitanici obje ispitivane skupine su imali statistički značajnu razliku u korelaciji nalaza MR s nalazom analize refleksa treptaja u odnosu na korelaciju nalaza MR s nalazom analize vrijednosti IPL III-V.

10. Statistički značajna korelacija s nalazom MR u obje ispitivane skupine je utvrđena za R1 komponentu refleksnog luka, dok za R2 i R2` nije nađena statistička značajnost što potvrđuje činjenicu da je kasna komponenta refleksnog luka pod jakim utjecajem suprasegmentnih struktura.

## 8. SAŽETAK

Multipla skleroza (MS) je kronična autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava čije je osnovno obilježje upala, demijelinizacija i degeneracija aksona. Neurofiziološke metode u dijagnostici MS su uz magnetsku rezonanciju (MR) neizostavan dio dijagnostičkog algoritma. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati elektrofiziološke karakteristike refleksa treptaja (RT), usporediti ih s analizom slušnih evociranih potencijala (BAEP) i korelirati s nalazom MR. U istraživanju je sudjelovalo 60 ispitanika s dijagnozom klinički definitivne MS koji su podijeljeni u 2 podgrupe: u 19 ispitanika bili su prisutni znaci oštećenja moždanog debla (MD podgrupa), a 41 ispitanik je bio bez znakova oštećenja moždanog debla (nonMD podgrupa). Kontrolna skupina je bila sastavljena od 60 zdravih ispitanika, sukladnih po dobi i spolu. Svim ispitanicima je učinjena analiza RT i analiza BAEP-a, a ispitanicima podgrupe MD i nonMD su analizirani podaci o prisustvu demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu u nalazu MR. Mjerene su latencije komponenti R1, R2 i R2` RT i IPL III-V latencija u nalazu BAEP-a te su rezultati pokazali statistički značajnu razliku u vrijednostima svih komponenti izmjerenim u MD i nonMD skupini u odnosu na kontrolnu skupinu kao i u usporedbi MD i nonMD skupine. Vrijednosti IPL III-V se nisu razlikovale u MD niti u nonMD skupini u odnosu na kontrolnu skupinu niti je zabilježena razlika njihovom međusobnom usporedbom. Statistički značajna razlika je utvrđena u korelaciji produljene R1 komponente s nalazom MR u obje ispitivane skupine bolesnika. Analiza RT se pokazala kao osjetljivija neurofiziološka metoda u oboljelih od MS u odnosu na BAEP, neovisno o prisustvu znakova oštećenja moždanog debla.

## 9. SUMMARY


**Analysis of the blink reflex in multiple sclerosis patients**

**Lidija Dežmalj Grbelja**

**2018.**

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system characterised by inflammation, demyelinisation and axonal degeneration. Neurophysiological methods are indispensable part of diagnostic algorithm in MS. The aim of this study was to examine the electrophysiological characteristics of the blink reflex (BR), compare them with the brainstem auditory evoked potentials (BAEP) and correlate with MRI findings. The study included 60 subjects with a clinically definitive MS divided into 2 subgroups: 19 subjects with symptoms of brainstem damage (MD subgroup) and 41 subjects without signs of brainstem damage (nonMD subgroup). As a control group 60 age and gender matched healthy subjects were included. Analysis of BR and BAEP was done on all participants. Data of MRI findings, regarding presence of demyelinating lesion in brainstem were analyzed in MD and nonMD subgroup. We analized latencies of R1, R2 and R2' of BR and IPL III-V of BAEP. The results showed statistically significant difference in the values of all components of BR measured in the MD and nonMD group compared to the control group as well as MD compared to nonMD group. The values of IPL III-V did not differ in either MD or nonMD group compared to the control group. Statistically significant difference was found in correlation of R1 component and MRI finding in both MS groups. Difference in IPL III-V latencies noted between MD and nonMD group was not statistically significant. BR analysis has been shown to be a more sensitive neurophysiological method in patients with MS than BAEP, regardless of the presence of brainstem damage.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2013;6(4):237-248. doi: 10.1177/756285613488434.

2. Koch-Henricksen N, Stenager E, Laursen B. The use of epidemiological multiple sclerosis registers in research: the Danish MS Registry. Acta Neurol Scand Suppl. 2012;(195):7-12. doi: 10.1111/ane.12022.

3. Bašić Kes V i sur. Neuroimunologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.

4. Matthews PM, Roncaroli F, Waldman A, i sur. A practical review of the neuropathology and neuroimaging of multiple sclerosis. Practical Neurology 2016;16:279-287. Epub 2016 Mar 23.

5. De Stefano N, Filippi M. MR spectroscopy in multiple sclerosis. J Neuroimaging.2007;17(1):31-35.

6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen AJ, Filippi M, i sur. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revision to th McDonlad criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366.

7. Dezmalj-Grbelja, Covic-Negovetic R, Demarin V. Differential diagnosis and diagnostic algorithm of demyelinating diseases. Acta Clin Croat.2009;48(3):345-8.

8. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(7)830-3. Epub 2005 Jul 25.

9. Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M i sur. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. Lancet Neurol. 2007;6(8):677-86.

10. Gramsch C, Nensa F, Kastrup O, Maderwald S, Deuschl C, Ringelstein A, i sur. Diagnostic value of 3D fluid attenuated inversion recovery sequence in multiple sclerosis. Acta Radiol.2015;56(5):622-7. doi: 10.1177/0284185114534413. Epub 2014 May 27.

11. Paolillo A, Giugni E, Bastianello S. Fast spin acho and fast fluid attenuated inversion recovery sequences in multiple sclerosis. Radiol Med. 1997;93(6):686-91.

12. Giorgio A, Battaglini M, Rocca MA, De Lucio A, Absinta M, van Schijndel R, i sur. Location of barin lesions predicts conversion of clinically ispolated syndrome to multiple sclerosis. Neurology. 2013;80(3):234-41. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827debeb. Epub 2012 Dec 5.

13. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A, Grivé E, Pericot I, Comabella M, i sur. Conversion to multiple sclerosis after a clinically isolated syndrome of the brainstem: cranial magnetic resonance imiging, cerebrospinal fluid and neurophysiological findings. Mult Scler.2003;9(1):39-43.

14. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A, Nos C, Thomnpson AJ, Montalban X. Specifity of Barkhof criteria in predicting conversion to multiple sclerosis when applied to clinically isolated brainstem syndromes. Arch Neurol. 2004;61(2):222-4.

15. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. J Neurol Sci, 2013;324(1-2):29-33. doi: 10.1016/j.jns.2012.09.020. Epub 2012 Oct 13.

16. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, i sur. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol. 2016;15(3):292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2. Epub 2016 Jan 26.

17. Acar G, Ozakbas S, Cakmakci H, Idiman F, Idiman E. Visual evoked potential is superior to triple dose magnetic resonance imiging in the diagnosis of optic nerve involvement. Int J Neurosci. 2004;114(8);1025-33.

18. Sand T, Sjaastad O, Romslo I, Sulg I. Brainstem, auditory evoked potentials in multiple sclerosis: the realtion to VEP, SEP and CSF immunoglobulins. J Neurol.1990;237(6):376-8. J Neurol. 1990 Oct;237(6):376-8.

19. Fischer C, André-Obadia N, Mauguiére F. Diagnostic criteria of multiple sclerosis: electrophysiological criteria. Rev Neurol.2001;157(8-9Pt2):974-80.

20. Gabelić T, Krbot Skorić M, Adamec I, Barun B, Zadro I, Habek M. The vestibular evoked myogenic potentials (VEMO) score: a promising tool for evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis. Eur J. Neurol. 2015;22(2):261-9. doi: 10.1111/ene.12557. Epub 2014 Sep 8.

21. Jung P, Beyerle A, Ziemann U. Multimodal evoked potentials measure and predict disability progression in early relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2008;14(4):553-6. doi: 10.1177/1352458507085758.

22. Canham LJ, Kane N, Oware A, Walsh P, Blake K, Inglis K, i sur. Multimodal neurophysiological evaluation of primary progressive multiple sclerosis – An increasingly valid biomarker, with limits. Mult Scler Relat Disord. 2015;4(6):607-13. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.009. Epub 2015 Aug 7.

23. Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Nemni R, Gilardi E, Pugnetti L. The EP-score to asssess treatment efficacy in RRMS patients: a preliminary study. Int J Neurosci.2015;125(1):38-42. doi: 10.3109/00207454.2014.904305. Epub 2014 May 8.

24. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka II. dio: Pregled građe glave, vrata i leđa. III. izdanje. Zagreb: Školska knjiga;1999.

25. The Cranial Nerves (Organization of the Central Nervous System) Part 1, what-when-how. In Depth Tutorials and information [slika s interneta]. [pristupljeno 20.11.2017.]. Dostupno na: http://what-when-how.com/neuroscience/the-cranial-nerves-organization-of-the-central-nervous-system-part-1/.

26. Gray H. Anatomy of th Human Body. [slika s interneta]. 1918 [pristupljeno 20.11.2017.]. Dostupno na: http/www.bartleby.com.

27. Habek M. Evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2013;13(3):299-311. doi: 10.1586/ern.13.18.

28. 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.

29. Pearce JM. Observations on the blink reflex. Eur Neurol. 2008;59 (3-4):221-3. doi: 10.1159/000114053. Epub 2008 Jan 29.

30. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. Neurophysiol Clin. 1999;29(1):7-38.

31. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. Muscle Nerve. 2002;26(1):14-30.

32. Mikula I, Miskov S, Negovetić R, Demarin V. Blink reflex in the prediction of outcome of idiopathic peripheral partial facioparesis: follow up study. Croat Med J. 2002;43(3):319-23.

33. Tokucoğlu F, Sucu HL, Celebisoy M, Gelal F. Hemifacial spasm in correlation with electrophysiological findings. Acta Neurol Belg. 2008;108(3):94-8.

34. Kazem SS, Behzad D. Role of Blink Reflex in diagnosis of subclinical cranial neuropathy in Diabetes Mellitus type II. Electromyogr Clin Neurophysiol. 2005;45(5):299-303.

35. Guney F, Demir O, Gonen MS. Blink reflex alterations in diabetic patients with or without polyneuropathy. Int J Neurosci. 2008;118(9):1287-98. doi: 10.1080/00207450701870378.

36. Baldini S, Radicion R, Melappioni M, Panichi N, Peliccioni G, Guidi M, i sur. Utility of electrophysiologic study using the blink reflex and brainstem evoked potentials for the evaluation of the course of uremic polyneuropathy. Minerva Urol Nefrol. 1995;47(1):13-7.

37. Wali A, Kanwar D, Khan SA, Khan S. Early electrophysiological findings in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy variant of Guillain-Barre syndrome in Pakistani population – a comparison with global data. J periph Nerv syst. 2017 Nov 1. doi: 10.1111/jns.12241. [Epub ahead of print]

38. Fitzek S, Fitzek C, Marx J, Speckter H, Urban PP, Thömke F, i sur. Blink reflex R2 changes and localisation of lesion in the lower brainstem (Wallenberg`s syndrome): an electrophysiological and MRI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(5):630-6.

39. Misra UK. Clinical neurophysiology [Internet]. 2. izd. Elsevier Health Sciences; 2012 [pristupljeno 21.11.2017.]. Dostupno na: https://books.google.hr/books?id=0udSq78NKA8C&dq=baep&hl=hr

40. Nurlu G, Bavbek M, Colak A, Sarjbaş O, Ozgen T. Brainstem auditory evoked potentials and blink reflex in patients with pontocerebellarangle tumors. Neurosurg Rev. 1994;17(4):253-60.

41. Ferbert A, Buchner H. Evoked potentials in diagnosis of ischemic brain stem lesions. Nervenarzt. 1991;62(8):460-6.

42. Buchner H, Ferbert A. Determination of irreversibility of clinical brain death. Electroencephalography and evoked potentials. Nervenarzt. 2016;87(2):128-42. doi: 10.1007/s00115-015-0049-x.

43. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Nos C, Tur C, Rio J, Téllez N et al. Clinical features of CIS of the brainstem/cerebellum of the kind seen in MS. J Neurol 2010;257:1432-1459. Epub 2009 Nov 28.

44. Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in Alaskan military veterans. J Neurol. 2009;256(9):1413-7. doi: 10.1007/s00415-009-5123-5. Epub 2009 Apr 18.

45. Gold SM, Voskhul RR. Pregnancy and multiple sclerosis: from molecular mechanisms to clinical application. Semin Immunopathol. 2016;38(6):709-718.

46. Airas L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2015;132(199):62-70. doi: 10.1111/ane.12433.

47. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insight to a causal cascade. Handb Clin Neurol. 2016;138:173-206. doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00011-2.

48. Ellrich J, Katsarava Z, Pryzwara S, Kaube H. Is the R3 component of the human blink reflex nociceptive in orign? Pain. 2001;91(3):389-95.

49. Tenser RB, Truini A, Cruccu G. A dual concurrent mechanisms explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2016;87(22):2385-2386.

50. Fallata A, Salter A, Tyry T, Cutter GR, Marrie RA. Trigeminal Neuralgia Commonly Preceeds the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Int J MS Care.2017;19(5):240-246. doi: 10.7224/1537-2073.2016-065.

51. Mikula I, Trkanjec Z, Negovetić R, Miskov S, Demarin V. Differences of blink-reflex abnormalities in patients suffering from idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgia. Wien Klin Wochenschr. 2005;117(11-12):417-22.

52. Cabib C, Llufriu S, Martinez-Heras E, Saiz A, Vallas-Solé J. Abnormal control of orbicularis oculi reflex excitability in multiple sclerosis. Plos One [Internet].2014 Aug 1 [pristupljeno 21.11.2017.];9(8):e103897. doi: 10.1371/journal.pone.0103897. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083902.

53. Marx JJ, Thoemke F, Fitzek S, Vucurevic G, Fitzek C. Mika-Gruettner A, i sur. Topodiagnostic value of blink reflex R1 changes: a digital postprocessing MRI correlation study. Muscle Nerve. 2001;24(10):1327-31.

54. Kumaran MS, Devasahayam SR, Sreedhar T. Wavelet decomposition of the blink reflex R2 component enables improved discrimination of multiple sclerosis. Clin neurophysiol. 2000;111(5):810-20.

55. Mikropoulos EH, Papathanasiou AA, Hadjigeorgiou G, Tsironi E, Papadimitriou A. Supratentorial multiple sclerosis lesions affect the blink reflex test. Open Neurol J. 2010;4:92-9. doi: 10.2174/1874205X01004010092.

56. Szmidt-Salkowska E, Gawel M, Jamrozik Z, Salkowska-Wanat J, Gawel D, Kaminska A. Diagnostic value of blink reflex in multisystem atrophy, progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. Neurol Neurochir Pol. 2016;50(5):335-41. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.06.001. Epub 2016 Jun 27.

57. Antonelli AR, Bonfioli F, Capiello J, Peretti G, Zanetti D, Capra R. Auditory evoked potentials test battery to magnetic resonance imiging for multiple sclerosis patients. Scand Audiol Suppl. 1988;30:191-6.

58. Comi G, Filippi M, Martinelli V, Scotti G, Locatelli T, Medaglini S, i sur. Brainstem magnetic resonance imiging and evoked potential studies of symptomatic multiple sclerosis patients. Eur Neurol.1993;33(3):232-7

59. Ivanković A, Nesek Mađarić V, Starčević K, Krbot Skorić M, Gabelić T, Adamec I, i sur. Auditroy evoked potentials and vestibular evoked myogenic potentials in evaluation of brainstem lesions in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci. 2013;328(1-2):24-7. doi: 10.1016/j.jns.2013.02.005. Epub 2013 Mar 13.

60. Degirmenci E, Erdogan C, Birl LS. Correlation between blink reflex abnormalities and magnetic resonance imiging findings in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 2013;113(3):265-9. doi: 10.1007/s13760-012-0175-1. Epub 2013 Jan 29.

61. Rampello L, Casolla B, Rampello L, Pignatelli M, Battaglia G, Gradini R , i sur. The conditioned eyeblink reflex: a potential tool for the detection of cerebellar dysfunction in

multiple sclerosis. Mult Scler.2011;17(10):1155-61. doi: 10.1177/1352458511406311. Epub 2011 May 25.

62. Brooks JB, Jardim MR, Papais-Alvarenga RM, Fragoso YD. There is still a role for the blink reflex in the diagnosis and follow up of multiple sclerosis. Clin Neurophysiol. 2015;126(4):743-7. doi: 10.1016/j.clinph.2014.06.050. Epub 2014 Aug 19.

63. Magnano I, Pes GM, Cabboi MP, Pilurzi G, Ginatempo F, Achene A, i sur. Comparison of brainstem reflex recordings and evoked potentials with clinical and MRI data to assess brainstem dysfunction in multiple sclerosis: a short-term follow-up. Neurol Sci. 2016;37(9):1457-65. doi: 10.1007/s10072-016-2604-z. Epub 2016 May 13.

64. Magnano I, Pes GM, Pilurzi G, Cabboi MP, Ginatempo F, Giaconi E, i sur. Exploring brainstem function in multiple sclerosis by combining brainstem reflexes, evoked potentials, clinical and MRI investigations. Clin Neurophysiol. 2014;125(11):2286-96. doi: 10.1016/j.clinph.2014.03.016. Epub 2014 Mar 25.

65. Skorić MK, Adamec I, Mađarić VN, Habek M. Evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 2014;41(3):346-9.

66. Gabelić T, Skorić MK, Adamec I, Mayer D, Habek M. Tongue somatosensory-evoked potentials: evaluation of the afferent trigeminal pathway in patients with early multiple sclerosis. Clin EEG Neurosci. 2013;44(4):286-90. . doi: 10.1177/1550059412467447. Epub 2013 Mar 26.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zadru 4.4.1973. Nakon završene srednje kulturno-umjetničke škole u Zadru, 1991. godine upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci gdje sam diplomirala 1997. Obavezni staž za doktore medicine obavila sam u Zagrebu, u DZ Trešnjevka. 2001. sam započela specijalizaciju iz neurologije u Klinici za neurologiju KBC „Sestre milosrednice“ u sklopu koje sam završila stručni poslijediplomski studij iz Kliničke neurologije. Nakon položenog specijalističkog ispita 2005. godine sam stalno zaposlena u Klinici za neurologiju KBC „Sestre milosrdnice“. 2006. godine sam upisala poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. 2007. sam boravila na stručnom usavršavanju u Göttingenu (Njemačka), 2008. u Tel Avivu (Izrael) u sklopu stručne edukacije pod nazivom Multiple Sclerosis Preceptorship Program. Završila sam tečaj Strategija elektromioneurografske obrade. 2010. sam se usavršavala u elektromioneurografiji na Institutu za neurofiziologiju Sveučilišnog kliničkog centra u Ljubljani (Slovenija). U užem području se bavim demijelinizacijskim i neuromišićnim bolestima.

Aktivno sam sudjelovala na više domaćih i inozemnih znanstvenih i stručnih skupova i tečaja.

Autor sam i koautor više znanstvenih i stručnih publikacija te poglavlja u knjigama.

Živim u Zagrebu s dvoje djece.