

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krunoslav Budimir

**Klinički i neurofiziološki prediktori padova u osoba
oboljelih od multiple skleroze**

Zagreb, 2024.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb pod mentorstvom dr. sc. Tereze Gabelić, dr. med., specijalist neurologije, višeg asistenta na Katedri za neurologiju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u sklopu istraživanja „Klinički i neurofiziološki prediktori padova u osoba oboljelih od multiple skleroze“ i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica

AEP - akustički evocirani potencijali

APC – antigen prezentirajuće stanice

BBB – krvno-moždana barijera (eng. *Blood-Brain Barrier*)

BDI – Beckova skala depresije (eng. *Beck Depression Inventory*)

CIS – klinički izolirani sindrom

EDSS - Proširena ljestvica statusa invalidnosti (eng. *Expanded Disability Status Scale*)

ESS – Epworthova ljestvica pospanosti (eng. *Epworth Sleepiness Scale*)

FSS – Ljestvica težine umora (eng. *Fatigue severity scale*)

GM-CSF - faktor stimulacije kolonija granulocita i makrofaga

HLA – humani leukocitni antigen

IL – interleukin

MFIS – Modificirana skala utjecaja umora (eng. *Modified Fatigue Impact Scale*)

MFS – Morseova skala padova (eng. *Morse Fall Scale*)

MHC – molekule glavnog kompleksa histokompatibilnosti

MR – magnetska rezonanca

MS – multipla skleroza

MSWS-12 – Samoocijenska ljestvica hodanja za multiplu sklerozu-12 (eng. *Multiple Sclerosis Walking Scale*)

MoCA – Montrealska ljestvica kognitivne procjene (eng. *Montreal cognitive assessment*)

PPMS – primarno progresivna multipla skleroza

RRMS – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

SCM – sternokleidomastoidni mišić

SDMT – Test modaliteta simbola i brojeva (eng. *Symbol Digit Modalities Test*)

SNRI - selektivni inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza

SSEP - somatosenzorni evocirani potencijali

SSRI - selektivni inhibitora ponovne pohrane serotonina

SŽS – središnji živčani sustav

T25-FW – Test hodanja na 25 stopa s mjerenjem vremena (eng. *Timed 25-foot walk*)

TUG – Test ustajanja i hodanja s mjerenjem vremena (eng. *Timed-up and go test*)

VEMP - vestibularni evocirani miogeni potencijali

VEP - vidni evocirani potencijali

VNS-F – Vizualno numerička ljestvica umora (eng. *Visual Numeric Scale-Fatigue*)

cVEMP – cervikalni vestibularni evocirani miogeni potencijali

oVEMP – okularni vestibularni evocirani miogeni potencijali

pwMS – osobe s multiplom sklerozom (eng. *People with Multiple Sclerosis*)

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1 Multipla skleroza	1
1.1.1 Definicija i podjela	1
1.1.2 Klinička slika	1
1.1.3 Epidemiologija multiple skleroze.....	2
1.1.4 Etiologija i rizični čimbenici.....	2
1.1.6 Dijagnostičke značajke i kriteriji.....	3
1.1.7 Liječenje multiple skleroze.....	3
1.2 Uloga evociranih potencijala u dijagnozi i praćenju multiple skleroze	4
1.3 Problematika i uzročnici padova u osoba oboljelih od multiple skleroze	5
2. Hipoteza i ciljevi rada	8
2.1 Hipoteza rada	8
2.2 Ciljevi rada	8
3. Materijali i metode	9
3.1 Etička dopusnica i ispitanici.....	9
3.2 Procjena neurološkog statusa i kvantitativnih funkcionalnih testova hoda	9
3.2.1 Proširena ljestvica statusa invalidnosti (EDSS)	9
3.2.2 Test hodanja na 25 stopa s mjerenjem vremena (T25-FW)	9
3.2.3 Test ustajanja i hodanja s mjerenjem vremena (TUG).....	10
3.2.4 30-sekundni test ustajanja iz sjedećeg položaja	10
3.3 Procjena kognitivne funkcije	10
3.3.1 Test modaliteta simbola i brojeva (SDMT)	10
3.3.2 Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA).....	10
3.4 Ljestvice i upitnici za procjenu rizika od padova, motoričkih sposobnosti i funkcija, umora i depresije.....	10
3.4.1 Morseova skala padova (MFS)	10
3.4.2 Hendrich II skala	11
3.4.3 Samoocijenska ljestvica hodanja za multiplu sklerozu (MSWS-12)	11
3.4.4 Beckova samoocijenska ljestvica za depresiju (BDI).....	11
3.4.5 Epworthova ljestvica pospanosti (ESS).....	11
3.4.6 Ljestvica težine umora (FSS)	11

3.4.7 Vizualna numerička ljestvica umora (VNS-F)	12
3.4.8 Modificirana skala utjecaja umora (MFIS).....	12
3.5 Evocirani potencijali	12
3.5.1 Somatosenzorni evocirani potencijali tibijalnog živca.....	12
3.5.2 Vestibularno evocirani miogeni potencijali	13
3.6 MR mozga i kralježnične moždine	14
3.7 Statistička analiza	15
4. Rezultati.....	16
5. Rasprava	21
6. Zaključak.....	24
7. Zahvale.....	25
8. Popis literature	26
9. Sažetak	30
10. Summary.....	31
11. Životopis.....	32

1. Uvod

1.1 Multipla skleroza

1.1.1 Definicija i podjela

Multipla skleroza (MS) je kronična autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) i karakterizira ju upala, demijelinizacija, gliozna i gubitak neurona. Oštećenjem mijelinske ovojnice neurona dolazi do poremećenog saltatornog provođenja i time smanjenja brzine provođenja impulsa aksonskim putevima. Ova se bolest manifestira širokim spektrom neuroloških simptoma kao što su smetnje vida, motorike, osjeta, koordinacije, poremećajem funkcije sfinktera te kognitivnom disfunkcijom (1). Prema standardiziranoj klasifikaciji Nacionalnog društva za multiplu sklerozu iz 1996. godine, koja se temeljila isključivo na kliničkoj procjeni, bolest se kategorizirala prema različitim kliničkim manifestacijama. Revizija navedene klasifikacije iz 2013. godine proširuje pristup uzimajući u obzir kliničke i radiološke čimbenike aktivnosti i progresije bolesti. Ova revizija omogućava bolje razumijevanje kliničkog tijeka bolesti i omogućuje raniji početak liječenja (2). Temeljni fenotipovi multiple skleroze su:

1. Relapsno-remitirajuća multipla skleroza (RRMS) karakterizirana epizodama akutnog pogoršanja neurološke funkcije, koje mogu uključivati nove simptome ili pogoršanje već postojećih simptoma, s potpunim ili djelomičnim oporavkom i bez vidljivog napredovanja bolesti.
2. Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS) koja podrazumijeva postupno pogoršanje neurološke funkcije od početka pojave simptoma bez inicijalnih relapsa ili remisija.
3. Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) koja nastupa nakon početnog relapsno-remitirajućeg tijeka, kada bolest postaje sve više progresivna, s ili bez relapsa (2).

Klinički izolirani sindrom (CIS) predstavlja prvu epizodu upalne demijelinizacije SŽS-a. Fulminantni MS karakteriziran je brojnim relapsima i brzom progresijom prema invalidnosti, dok benigni MS označava općenito blagi tijek bolesti s rijetkim relapsima (2).

1.1.2 Klinička slika

Unilateralni optički neuritis je često početna prezentacija MS-a karakteriziran postupnim gubitkom vida na jedno oko, bolovima pri pomicanju oka i promijenjenom percepcijom boja. U MS-u se mogu javiti i hemisferalni simptomi poput ispada motorike i osjeta, cerebelarnih simptoma, kognitivne disfunkcije i depresije. Što se tiče motoričkih simptoma javlja se slabost zbog oštećenja kortikospinalnog puta, spastičnog je tipa i češće zahvaća donje ekstremitete. U uznapredovalom MS-u cerebelarna ataksija u kombinaciji sa spasticitetom može dovesti do značajne onesposobljenosti, a druge cerebelarne manifestacije uključuju nerazgovijetan i skandirajući govor te nistagmus. Također česti su djelomični lokalizirani ispadi osjeta bilo kojeg modaliteta, kao i različite bolne osjetne senzacije koje se pojavljuju

spontano ili kao odgovor na dodir (1). U kognitivnu simptomatologiju ubrajamo narušeno pamćenje i izvršne funkcije te poteškoće s koncentracijom. Značajni su i psihijatrijski simptomi poput depresije i anksioznosti (3).

Zahvaćanje moždanog debla u MS-u se manifestira dvoslikama, gubitkom osjeta lica, vrtoglavicama, oscilopsijom, dizatrijom i disfagijom. Bilateralna internuklearna oftalmoplegija je patognomonična za MS, a mogući su i izolirana pareza abducensa i smjerno pogledni nistagmus. Poremećena vestibularna funkcija očituje se vrtoglavicama i poremećajem hoda (4).

MS lezije zahvaćaju i kralježničnu moždinu s postupnom pojavom senzoričkih i motoričkih simptoma u udovima tijekom nekoliko sati ili dana. Lezije se pojavljuju duž kralježnične moždine i uzrokuju simptome koji variraju od blagih senzoričkih ispada pa sve do teških motoričkih deficita. MS može uzrokovati i mnoštvo crijevnih i genitourinarnih simptoma poput inkontinencije, retencije, urgencije, erektilne disfunkcije, opstipacije, proljeva i refluksa. Tijekom neurološkog pregleda, bolesnici s mijelitisom pokazuju znakove smanjenog vibracijskog osjeta, osjeta finog dodira i propriocepcije kao i parestezije i disestezije. Motorički znakovi su tipični za leziju gornjeg motoneurona i karakterizirani su hipertonusom, spastičnošću i hiperrefleksijom s ekstenzornim plantarnim odgovorom. U sklopu MS mijelitisa, mogući su i hemi-kord sindrom i Brown-Sequardov sindrom (1). Svi ovi simptomi i znakovi mogu biti čimbenik rizika za pad kod pwMS.

1.1.3 Epidemiologija multiple skleroze

Od MS-a boluje oko 2,8 milijuna ljudi širom svijeta i najčešće se javlja između 20. i 40. godine života. Bolest je tri puta češća kod žena nego kod muškaraca, a prosječna dob početka za RRMS je između 25 i 29 godina, a za PPMS između 39 i 41 godinu, a u 10% slučajeva se pojavljuje prije 18. godine života. Većina podataka ukazuje na nižu prevalenciju kod osoba istočnoazijskog i afričkog podrijetla. MS pokazuje fenomen geografske distribucije, s većom prevalencijom u sjevernim dijelovima Europe i Sjeverne Amerike. Važno je napomenuti da je MS vodeći uzrok trajne invalidnosti u mladih odraslih osoba (5).

1.1.4 Etiologija i rizični čimbenici

Smatra se da je etiologija MS-a rezultat složene interakcije genetike, prehrane i faktora okoliša. Teorija razvoja MS-a uključuje CD4 proinflamatorne T-stanice u kojoj nepoznati antigen potiče i aktivira Th1 i Th17 pomagačke T-limfocite. To dovodi do adhezije upalnih stanica na endotel SŽS-a, prelaska krvno-moždane barijere (BBB) te potom naknadnog imunološkog odgovora kroz križnu reaktivnost. U drugoj teoriji postoji intrinzična abnormalnost SŽS-a koja uzrokuje upalom posredovano oštećenje na tkivu. Nedostatak vitamina D smatra se mogućim etiološkim čimbenikom za MS u populacijama koje žive na višim geografskim širinama. Vitamin D ima ulogu u stimulaciji limfocita i modulaciji imunološkog

odgovora smanjujući proizvodnju Th1-posredovanih proinflammatoryh citokina. Također određeni virusi poput Epstein-Barr virusa, rabiesa i herpes simpleks virusa mogu doprinijeti razvoju bolesti. Pušenje je povezano s većim rizikom obolijevanja od MS-a te pušači s MS-om imaju lošiju dugoročnu prognozu i veću učestalost atrofije mozga nego nepušači. Što se tiče genetike, veća pojavnost je registrirana kod monozigotnih blizanaca (20% do 30%) u usporedbi s dizigotnim blizancima (5%). Postoji 2% podudarnost obolijevanja između roditelja i djece, što je još uvijek 10 do 20 puta veći rizik nego u općoj populaciji. Alel humanog leukocitnog antigena (HLA) DRB1*1501 snažno korelira s pojavnošću MS-a i jedan je od najviše proučavanih alela u ovoj bolesti (5).

1.1.6 Dijagnostičke značajke i kriteriji

Trenutno važeći kriteriji za postavljanje dijagnoze MS-a su revidirani McDonaldovi kriteriji iz 2017. godine, a temelje se na postulatima diseminacije u prostoru i diseminacije u vremenu (6). Ta dva postulata se mogu zadovoljiti klinički i/ili nalazima MR-a. Diseminacija u prostoru označava prisutne znakove oštećenja u najmanje dvije regije SŽS-a utvrđeno klinički ili MR-om. U 2 od 4 regije moraju prisutni T2/FLAIR hiperintenziteti, a karakteristične regije su kralježnička moždina, infratentorijalna regija, kortikalna/jukstakortikalna te periventrikularna regija. Kada bolesnik ima klinički ili neuroradiološki dokaz dva oštećenja nastala u različitim razdobljima, zadovoljen je kriterij diseminacije u vremenu. Prije nije bilo moguće postaviti dijagnozu MS-a u fazi CIS-a, no od 2010. moguće je postaviti dijagnozu na temelju jednog kliničkog simptoma i jednog nalaza MR-a koji zadovoljava kriterije diseminacije u vremenu i prostoru. Postavljanje dijagnoze je još više pojednostavljeno od 2017. time da se dijagnoza može postaviti kod bolesnika koji imaju tipičnu inicijalnu kliničku prezentaciju, diseminaciju u prostoru dokazanu klinički ili MR-om te pozitivan nalaz oligoklonalnih IgG vrpca u cerebrospinalnom likvoru. Kako bi se dijagnosticirao PPMS, nužno je ustanoviti kliničku progresiju tijekom jedne godine uz 2 od 3 sljedeća kriterija: diseminacija u prostoru na MR-u mozga, 2 ili više T2 demijelinizacijske lezije u kralježničnoj moždini te pozitivne oligoklonalne IgG-vrpce u likvoru. Abnormalni nalazi likvora u MS-u uključuju povišene razine ukupnih proteina, monocita, ukupnog imunoglobulina G (IgG), slobodnih kappa lakih lanaca i oligoklonalnih vrpca (7).

1.1.7 Mogućnosti liječenja

Što se tiče liječenja relapsa MS-a, pulsna kortikosteroidna terapija je standard liječenja s naglaskom da kortikosteroidi nisu učinkoviti u sprječavanju relapsa. Plazmafereza je učinkovita u pwMS s teškim relapsima koji ne reagiraju na pulsnu terapiju metilprednizolonom. Što se tiče liječenja koje mijenja tijek bolesti, odabir lijeka ovisi o aktivnosti bolesti koja se definira relapsima i stupnjem onesposobljenosti mjerene pomoću EDSS ljestvice (eng. *Expanded Disability Status Scale*) te nalazima MR-a (7,8).

EDSS je metoda kvantificiranja onesposobljenosti u pwMS koja kvantificira onesposobljenost u osam funkcionalnih sustava (piramidalni, cerebelarni, sustav moždanog debla, senzorni, crijeva i mjehur, vizualni, cerebralni i ostali), a sastoji se od ordinalnog ocjenjivanja u rasponu od 0 (normalan neurološki status) do 10 (smrt uzrokovana MS-om) (8).

Prvi lijek za liječenje RRMS-a koji je odobren od strane *Food and Drug Administration* (FDA) bio je interferon beta-1b, a njegovom primjenom su smanjenje stope relapsa za 18-34% prema inicijalnim studijama. Nakon njega uskoro je odobren i glatiramer acetat sa sličnom učinkovitošću. Od peroralnih lijekova, u upotrebi su modulatori receptora sfingozin-1-fosfata (fingolimod, siponimod, ozanimod), teriflunomid, dimetil fumarat i kladribin. Općenito oralni lijekovi su učinkovitiji od injekcijskih terapija, osim teriflunomida koji je sličan po učinkovitosti injekcijskim lijekovima dok kladribin ima najveću učinkovitost. Što se tiče monoklonskih protutijela, natalizumab je prvi odobren 2004. za RRMS, a njegova ciljna molekula je alfa-4 integrin i selektivni je inhibitor adhezijskih molekula. Dozira se jednom mjesečno infuzijski te se primjenjuje isključivo kod seronegativnih pwMS na John Cunningham virus. Okrelizumab je CD20 monoklonsko protutijelo, koji je 2017. odobren za liječenje RRMS-a i PPMS-a. Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje cilja CD52 antigen izražen na B i T stanicama, što dovodi do brze, duboke i dugotrajne deplecije limfocita s postupnom rekonstitucijom. Ofatumumab je humano anti-CD20 monoklonsko protutijelo kojeg pwMS mogu sami primjenjivati i odobren je za RRMS. Subkutani ofatumumab se dozira jednom mjesečno te je učinkovita i praktična terapijska opcija kod RRMS-a s podnošljivim profilom nuspojava (9). Kod PPMS-a i SPMS-a koriste se okrelizumab odnosno siponimod, gdje prvi prema studijama smanjuje 12-tjednu potvrđenu progresiju invaliditeta za 24% u usporedbi s placebom dok potonji 21% u usporedbi s placebom (10).

1.2 Uloga evociranih potencijala u dijagnozi i praćenju multiple skleroze

Evocirani potencijali (EP) su neinvazivna metoda za procjenu neuronske aktivnosti u živčanom sustavu. Metoda bilježi i analizira odgovor određenog živčanog puta na specifičnu vanjsku stimulaciju. Ovom tehnikom moguće je ispitivati provodljivost različitih sustava, pa se tako ovisno o podražaju razlikuju somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP – strujni podražaj), vidni evocirani potencijali (VEP – vidni podražaj), vestibularni evocirani miogeni potencijali (VEMP - vestibularni podražaj), auditorni evocirani potencijali (AEP - slušni podražaj) i kognitivni evocirani potencijali (kognitivni podražaj). Rezultati se analiziraju u obliku amplituda, latencija i morfologija odgovora na vanjski podražaj, a rezultati se uspoređuju s referentnim vrijednostima zdravih osoba. Svaki modalitet EP-a ima svoje specifične valove i odgovore koji su povezani s određenim neuroanatomskim regijama. Demijelinizacija i gubitak aksona, kao glavna patološka obilježja MS-a, mogu uzrokovati produženu latenciju (poremećaj provođenja) ili smanjenu amplitudu vala na EP zapisu. Iako je MR koji jasno pokazuje morfologiju i neuroanatomiju danas

zlatni paraklinički standard u dijagnostici MS-a, EP je funkcionalna metoda koja može pružiti uvid u neurofiziološki integritet živčanih puteva i otkriti lezije koje su klinički asimptomatske (7,11).

1.3 Problematika i uzročnici padova u osoba oboljelih od multiple skleroze

Zbog širokog raspona oštećenja neuroanatomskih puteva u pwMS, padovi su dosta česti što sugeriraju i nedavne studije pokazujući da 50% pwMS ima anamnezu pada unutar 6 mjeseci nakon postavljene dijagnoze (12). Prema nekim istraživanjima, polovica pwMS koji su pali zbog MS-a zadobili su neke ortopedske ozljede, najčešće prijelome donjih ekstremiteta, posjekotine, istegnuća mišića i uganuća. Čimbenici rizika za padove u pwMS su umor, gubitak vida, poremećaji ravnoteže, vrtoglavice, kognitivna disfunkcija i abnormalnosti hoda uzrokovane motoričkom slabošću ekstremiteta (13). Čak štoviše, strah od padanja zbog učestalih padova značajno smanjuje tjelesnu aktivnost, a time i motoričku funkciju i stabilnost što povećava rizik od samog pada (14). Veći EDSS ukazuje na veću ozbiljnost i progresiju bolesti te time korelira s većom učestalosti padova (15). Što je bolest više uznapredovala, pogoršavaju se već postojeće abnormalnosti hoda zbog oštećenja moždanog debla, motoričkog i cerebelarnog sustava, a zbog narušene kognitivne funkcije slabi brzina obrade informacija i pažnja što značajno povećava rizik od padova (13).

Padovi se događaju najviše u običnim aktivnostima poput stajanja, okretanja, hodanja i premještanja. Kao kvantitativni testovi pokretljivosti i dinamičke ravnoteže kod evaluacije padova koriste se Test ustajanja i hodanja s mjerenjem vremena (eng. *Timed-up and go test - TUG*), Test hodanja na 25 stopa s mjerenjem vremena (eng. *Timed 25-foot walk – T25-FW*) i 30-sekundni test ustajanja iz sjedećeg položaja (eng. *30-second sit-to-stand test*). Također za procjenu narušenosti kvalitete hodanja u pwMS koristi se samoocijenska ljestvica hodanja za multiplu sklerozu-12 (eng. *Multiple Sclerosis Walking Scale – MSWS-12*) (13).

Anatomski gledano, zahvaćenost piramidalnog sustava je povezana sa smanjenom stabilnošću i povećanom sklonosti padovima u usporedbi s cerebelarnim i senzornim disfunkcijama. Navedeno se može identificirati MR-om i pomoći u stratifikaciji pwMS koji imaju veću vjerojatnost pada (13).

Više od 70% pwMS ima osjećaj preplavljujućeg umora koji se pogoršava tijekom dana te smanjuje njihovu kvalitetu života i ometa svakodnevno funkcioniranje. Postoji više klasifikacija umora u pwMS. Fizički umor je definiran kao pad motoričke učinkovitosti tijekom produžene mišićne aktivnosti, uzokovan je fizičkom iscrpljenošću i rezultira slabošću mišića. S druge strane, kognitivni umor se definira kao pad učinkovitosti tijekom kognitivne aktivnosti i ova vrsta umora se javlja ranije, čak ponekad i prije postavljanja dijagnoze MS-a. Primarni umor nastaje kao izravna posljedica bolesti, dok je sekundarni rezultat komplikacija koje prate MS. Specifične ljestvice za mjerenje umora kao što su Modificirana skala utjecaja umora (eng. *Modified fatigue impact scale - MFIS*), Epworthova ljestvica pospanosti (eng. *Epworth*

Sleepiness Scale - ESS), Skala težine umora (eng. *Fatigue Severity Scale* - FSS) i Vizualno numerička ljestvica umora (eng. *Visual Numeric Scale-Fatigue* – VNS-F) mogu pomoći u identifikaciji rizičnih skupina za pad (13).

Procjenjuje se da 43-70% pwMS ima neki oblik kognitivne disfunkcije. Štoviše, pwMS su pokazali smanjene izvedbe u svim aspektima kognitivnih domena. Smanjena kognitivna funkcija je povezana sa nestabilnošću i poremećajem motoričke kontrole. Potencijalni odnos između kognitivnog oštećenja i padova mogao bi se pripisati kortikalnim lezijama velikog mozga te lezijama u cerebelumu što dovodi do nestabilnosti u hodu, a već je nekoliko studija dokazalo da su kortikalne lezije i lezije cerebeluma usko vezane uz kognitivnu disfunkciju (3). Test modaliteta simbola i brojeva (eng. *Symbol Digit Modalities Test* - SDMT) je najčešća mjera kognitivne funkcije koja se koristi kod MS-a te se često odabire kao jedini kognitivni test u kliničkim ispitivanjima u pwMS zbog svoje visoke osjetljivosti i specifičnosti u ove skupine bolesnika (16). Montrealska ljestvica kognitivne procjene (eng. *Montreal Cognitive Assessment* - MoCA) je široko korišten test za procjenu kognitivnih funkcija u cijelom spektru neuroloških bolesti te nije visokospecifičan za procjenu kognitivne funkcije u pwMS kao SDMT (3).

Što se tiče depresije, brzina obrade informacija je u takvih bolesnika smanjena te im treba više vremena za dovršavanje zadataka koji zahtijevaju motoričku funkciju što povećava rizik za pad. Nadalje, disregulacija neurotransmitera, posebice serotonina, igra ključnu ulogu kako u afektivim stanjima, tako i u motoričkoj kontroli. Depresija, umor i loša kvaliteta sna također su značajno povezani sa strahom od pada, koji sam po sebi predstavlja rizik za pad kod pwMS. Za mjerenje težine depresivnih simptoma koristi se najčešće Beckova ljestvica za depresiju (eng. *Beck Depression Inventory* – BDI) (13).

Urinarni simptomi su prisutni u značajnom postotku pwMS (32-97%) utječući znatno na kvalitetu života. Primarno, disfunkcija mokraćnog mjehura izaziva osjećaj hitnosti, tjerajući pwMS da žure do toaleta, čime se povećava vjerojatnost padova (17).

Prema nedavnim istraživanjima muškarci su pod većim rizikom za pad u usporedbi sa ženama. Potencijalni uzrok navedenom je veća regionalna atrofija sive tvari kod muškaraca, a dokazano je da su muškarci koji boluju od MS-a manje fizički aktivni te pokazuju nižu ukupnu stopu tjelesne aktivnosti u odnosu na žene. Lijekovi, posebice antidepresivi iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), povećavaju rizik od padova kod pwMS. SSRI-ovi kao nuspojavu mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju i sinkopu zbog svoje inhibicije natrijevih i kalcijevih kanala. Ne smiju se zaboraviti ni okolišni čimbenici poput skliskih i neravnih površina, mokrih podova, kućnih ljubimaca i namještaja u kući. Korištenje pomagala za hodaње kod pwMS također je povezano s većim rizikom za pad, no ova veza objašnjava se uznapredovalim tijekom same

bolesti. Morseovom skalom padova (eng. *Morse Fall Scale* – MFS) i Hendrich II skalom možemo procijeniti rizik za pad u pwMS (13).

Evocirani potencijali, poput VEMP-a i SSEP-a tibijalnog živca se mogu koristiti za procjenu funkcionalnog integriteta senzoričkih i motoričkih puteva kod pwMS. Kod SSEP-a tibijalnog živca u pwMS gledaju se latencije valova N8, N22, N22a i P40 te amplituda P40-N50. Val N8 reflektira aktivnost perifernog živca, dok valovi N22 i N22a evaluiraju neuroanatomski put dorzalnih kolumni na razini Th12 odnosno Th6. Val P40 reflektira aktivnost u somatosenzornom korteksu, odnosno koristi se za procjenu vremena provođenja od perifernih živaca do korteksa. Na razini somatosenzornog korteksa evaluira se i amplituda P40-N50. Latencija u evociranim potencijalima odražava brzinu provođenja dok amplituda označava razinu odgovora neuronalnih struktura u generiranju podražaja (18).

Kod VEMP-a razlikujemo cervikalni VEMP (cVEMP) i okularni VEMP (oVEMP). cVEMP mjeri refleksni odgovor koji se generira u sternokleiodomastoidnom mišiću kao odgovor na zvučnu stimulaciju vestibularnog sustava. Evaluira se latencija valova P13 i N23 koji služe za procjenu provođenja kroz vestibulospinalni put. oVEMP mjeri refleksni odgovor koji se generira u ekstraokularnim mišićima kao odgovor na vestibularnu stimulaciju. Latencije valova N10 i P13 u ovom slučaju evaluiraju provođenje kroz vestibulookularni put (19). Uz latencije kao i kod SSEP n.tibalisa analiziraju se amplitude glavnih odgovora.

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti utjecaj neurološke onesposobljenosti i kognitivne disfunkcije na učestalost padova kao i funkcionalne mogućnosti hoda u pwMS koristeći kliničke, samoevaluacijske i neurofiziološke metode.

2. Hipoteza i ciljevi rada

2.1 Hipoteza rada

Neurološka onesposobljenost i kognitivna disfunkcija povezane su s većim rizikom za pad kod osoba oboljelih od multiple skleroze.

2.2 Ciljevi rada

Primarni ciljevi istraživanja su:

1. utvrditi povezanost rezultata neurološke onesposobljenosti mjerene EDSS-om te kognitivne disfunkcije mjerene SDMT-om i MoCA-om s rezultatima skala padova MFS i Hendrich II.
2. utvrditi povezanost rezultata neurološke onesposobljenosti mjerene EDSS-om te kognitivne disfunkcije mjerene SDMT-om i MoCA-om s rezultatima funkcionalnih testova hoda T25-FW, TUG i *30-Second Sit-To-Stand Test*.

Sekundarni ciljevi istraživanja su:

- 1 utvrditi povezanost skala padova MFS i Hendrich II te funkcionalnih testova hoda (T25-FW, TUG i *30-Second Sit-To-Stand Test*) sa skalama umora, depresije i utjecaja MS-a na hod FSS, MFIS, ESS, VNS-F, BDI i MSWS-12.
- 2 utvrditi povezanost rezultata skala padova MFS i Hendrich II te funkcionalnih testova hoda T25-FW, TUG i *30-Seconds Sit-To-Stand Test* s rezultatima neurofizioloških ispitivanja VEMP-a i SSEP-a tibijalnog živca.

3. Materijali i metode

3.1 Etička dopusnica i ispitanici

Istraživanje je provedeno na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod nazivom projekta “Klinički i neurofiziološki prediktori padova u osoba oboljelih od multiple skleroze”. Prije početka istraživanja pribavljeno je odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb (klasa: 8. 1-23/262-2, ur. broj: 02/013 AG) za provedbu ovog istraživanja. Ispitanicima je usmeno objašnjen cijeli postupak, a njihov informirani pristanak je pribavljen prije uključivanja u istraživanje.

U istraživanje je uključeno 60 uzastopnih bolesnika liječenih u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju s ili bez padova u anamnezi u periodu od 01.11.2023 – 01.07.2024.

Kriteriji za uključivanje bili su sljedeći:

1. dijagnoza multiple skleroze postavljena prema McDonaldovim kriterijima iz 2017. godine
2. vrijednosti EDSS-a $\leq 6,5$
3. klinička stabilnost bolesti u zadnjih 30 dana

Isključujući kriteriji bili su:

1. vrijednosti EDSS-a $> 6,5$
2. anamneza internističkih, ortopedskih ili drugih neuroloških bolesti koje bi mogle utjecati na padove
3. relaps liječen pulsnom kortikosteroidnom terapijom u zadnjih 30 dana

Nakon provođenja postupka informiranoga pristanka provedeni su sljedeći postupci:

3.2 Procjena neurološkog statusa i kvantitativnih funkcionalnih testova hoda

3.2.1 Proširena ljestvica statusa invalidnosti (EDSS)

EDSS je metoda kvantificiranja onesposobljenosti u pwMS koja kvantificira onesposobljenost u osam funkcionalnih sustava (piramidalni, cerebelarni, sustav moždanog debla, senzorni, crijeva i mjehur, vizualni, cerebralni i ostali), a sastoji se od ordinalnog ocjenjivanja u rasponu od 0 (normalan neurološki status) do 10 (smrt uzrokovana MS-om) (12).

3.2.2 Test hodanja na 25 stopa s mjerenjem vremena (T25-FW)

T25-FW je kvantitativni test mobilnosti i funkcije nogu koji se temelji na vremenu koje je potrebno da se prehoda 25 stopa (7,62 metara). Prilikom izvođenja testa ispitanik se usmjerava na jedan kraj jasno označene staze dužine 7,62 metara i daje mu se uputa da što je moguće brže, ali sigurno prijeđe tu udaljenost. Zadatak se odmah ponavlja tako da ispitanik prohoda istu udaljenost natrag, a u analizu se uzima bolje vrijeme izvođenja testa. Ispitanici mogu koristiti pomagala za hod pri izvođenju ovog testa (20).

3.2.3 Test ustajanja i hodanja s mjerenjem vremena (TUG)

TUG procjenjuje funkciju, mobilnost i dinamičku ravnotežu te mjeri vrijeme potrebno ispitaniku da ustane sa stolice, hoda tri metra normalnim tempom, okrene se, vrati se do stolice i ponovno sjedne. Korištenje pomagala je obavezno zabilježiti u rezultatima (21).

3.2.4 30-sekundni test ustajanja iz sjedećeg položaja

30-second sit-to-stand test provodi se uz pomoć stolice koja se postavlja uz zid kako bi se spriječilo njezino pomicanje. Ovaj test uključuje bilježenje broja ustajanja sa stolice unutar 30 sekundi. Rezultat se bilježi kao ukupan broj pravilnih ustajanja unutar 30 sekundi, a nepravilno izvedena ustajanja se ne broje (22).

3.3 Procjena kognitivne funkcije

3.3.1 Test modaliteta simbola i brojeva (SDMT)

U SDMT-u ispitanik ima 90 sekundi da poveže određene brojeve s danim geometrijskim oblicima. Radi se o 9 apstraktnih simbola pri čemu je svaki uparen s brojem od 1 do 9. Ispitanici mogu dati pisane ili usmene odgovore, što čini test prikladnim za osobe s motoričkim invaliditetom ili poremećajem govora. SDMT-om se procjenjuje pažnja, brzina obrade podataka te vizualno procesuiranje. U ovom istraživanju svi ispitanici dali su usmeni odgovor (16).

3.3.2 Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA)

MoCA je široko korišten test za procjenu kognitivnih funkcija u cijelom spektru neuroloških bolesti. Moguće je maksimalno dobiti 30 bodova rješavajući zadatke kroz 7 kategorija. Svaka kategorija procjenjuje zasebnu kognitivnu funkciju, a to su vizuospacijalne funkcije, izvršne funkcije, jezik, kratkoročno pamćenje, pažnja i koncentracija, apstraktno mišljenje i orijentacija u vremenu i prostoru. Rezultat od 26 ili više se smatra normalnim. Test je validiran na hrvatskom jeziku (23).

3.4 Ljestvice i upitnici za procjenu rizika od padova, motoričkih sposobnosti i funkcija, umora i depresije

U nastavku su ispitanici za potrebe istraživanja samostalno ispunili 8 upitnika. Pomoću dvije skale kod ispitanika je učinjena procjena rizika od padova. Sve skale i upitnici su validirani na hrvatskom jeziku.

3.4.1 Morseova skala padova (MFS)

MFS se sastoji od šest varijabli koje ispitivač bilježi tijekom razgovora sa ispitanikom. Varijable se odnose na prethodne padove, komorbiditete, pomagala pri kretanju, prisutnost infuzije, stav ili premještanje i mentalni status. Ispitanik koji postigne manje od 25 bodova smatra se niskorizičnim za pad, onaj koji postigne između 25 i 45 bodova smatra se umjereno rizičnim za pad, dok onaj s više od 45 bodova se smatra visokorizičnim za pad (24).

3.4.2 Hendrich II skala

Hendrich II skala služi za procjenu rizika od pada uzimajući u obzir sljedećih 7 čimbenika: spol (muškarci imaju veći rizik za pad), mentalni status (zbunjenost, dezorijentiranost ili impulzivnost povećavaju rizik za pad), vremensku i situacijsku dezorijentiranost, simptomatsku depresiju, vrtoglavicu, korištenje antiepileptika i korištenje benzodiazepina. Zbroj bodova daje ukupni rezultat koji ukazuje na razinu rizika od pada (25).

3.4.3 Samoocijenska ljestvica hodanja za multiplu sklerozu (MSWS-12)

MSWS-12 je upitnik od 12 pitanja koji se koristi za procjenu utjecaja MS-a na sposobnost hodanja tijekom ispitanikova zadnja 2 tjedna. Svako pitanje nosi od 1 do 5 bodova proporcionalno učinku MS-a na onesposobljenost. Minimalni broj bodova je 12, dok je maksimalni 60. Pitanja se odnose na brzinu hodanja, ravnotežu prilikom hodanja, izdržljivost tijekom hodanja, sposobnost hodanja na različitim površinama ili nagibima, potrebu za odmorom tijekom hodanja, korištenje pomoćnih sredstava za hodanje, potrebu za podrškom druge osobe tijekom hodanja, potrebu za koncentracijom tijekom hodanja i ukupnu percepciju bolesnika o poteškoćama pri hodanju (26).

3.4.4 Beckova samoocijenska ljestvica za depresiju (BDI)

BDI je samoocijenski upitnik koji služi za mjerenje težine depresivnih simptoma. BDI se sastoji od 21 pitanja koja pokrivaju različite stavove i simptome povezane s depresijom. Svako pitanje se boduje od 0 do 3 boda proporcionalno izraženosti depresivnog simptoma (27).

3.4.5 Epworthova ljestvica pospanosti (ESS)

ESS je upitnik za procjenu dnevne pospanosti koji se sastoji od 8 pitanja koja se odnose na situacije u kojima ispitanik ima veću vjerojatnost da će zadrijemati ili zaspati. Situacije su: sjedenje i čitanje, gledanje televizije, sjedenje na javnom mjestu, putovanje duže od sat vremena bez pauze (kao putnik), popodnevno ležanje radi odmora, razgovor s drugom osobom, mirno sjedenje nakon ručka bez alkohola i vožnja automobila. Ocjene su od 0 (nikada ne zadrijema) do 3 (postoji velika vjerojatnost da bi zadrijemao ili zaspao) (28).

3.4.6 Ljestvica težine umora (FSS)

FSS služi za procjenu težine umora kod bolesnika s različitim medicinskim stanjima uključujući i MS. FSS se sastoji od 9 izjava koje ispitanik ocjenjuje na skali od 1 (uopće se ne slaže s izjavom) do 7 (potpuno se slaže s izjavom) proporcionalno težini umora (29).

3.4.7 Vizualna numerička ljestvica umora (VNS-F)

Vizualna numerička ljestvica umora je alat za subjektivnu procjenu ispitanikova umora na skali od 0 koja je na lijevom kraju ljestvice i označava potpuno odsustvo umora do 10 koja je na desnoj strani i označava najveći mogući umor u posljednja 2 tjedna (30).

3.4.8 Modificirana skala utjecaja umora (MFIS)

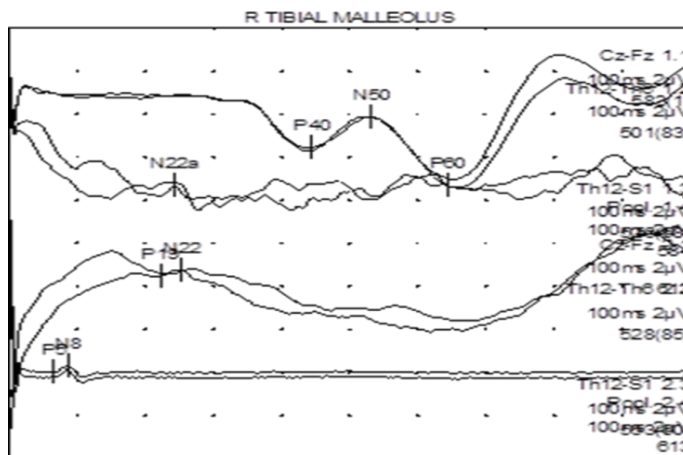
MFIS se sastoji od 21 pitanja u 3 glavne kategorije, a to su: fizička kategorija (9 pitanja), kognitivna kategorija (10 pitanja) i psihosocijalna kategorija (2 pitanja). Ispitanik ocjenjuje koliko ga je umor ometao u ponuđenim aktivnostima tijekom posljednja 4 tjedna na skali od 0 (nikada) do 4 (uvijek). Ukupan rezultat se kreće od 0 do 84 razmjerno ispitanikovom umoru (31).

Ukupno vrijeme za rješavanje funkcionalnih testova hoda i upitnika bilo je prosječno 45 minuta. EDSS, svi funkcionalni testovi hoda i upitnici učinjeni su na dan uzimanja informiranog pristanka dok su EP učinjeni u roku od mjesec dana uz provjeru prisutnosti isključujućih kriterija.

3.5 Evocirani potencijali

3.5.1 Somatosenzorni evocirani potencijali tibijalnog živca

Za stimulaciju n. tibialisa električna aktivnost zabilježena je iz poplitealne jame kao i od S1, Th12, Th6 i Cz' elektrode (1 cm iza verteksa). Za analizu korišteni su električni odgovori kanala Th12-S1, Th6-Th12 i Cz'-Fz. Svaki skup sastojao se od 1024 podražaja i reproduciran je dva puta na svakom mjestu stimulacije kako bi se osigurala ponovljivost. Stimulacija je provedena na gležnju i postignut je prag osjetljivosti ako je vidljiva mišićna kontrakcija palca na stopalu. Za stimulaciju oba živca korišteni su monopolarni kvadratni električni impulsi, trajanja 200 μ s i brzine stimulacije od 5 pps. Intenzitet stimulacije ovisio je o osobnom pragu osjetljivosti. Analiza je provedena na uređaju za snimanje evociranih potencijala *Medelec Synergy*, Oxford Instruments, UK. Istim sustavom provedena je i automatizirana analiza ovisna o normativnim vrijednostima. Analizirani su sljedeći parametri: latencije N8, N22, N22a i P40 vala, te amplituda P40-N50 obostrano. Pretraga SSEP n. tibialisa učinjena je u Laboratoriju za evocirane potencijale KBC-a Zagreb i traje 60 minuta. Uredan nalaz SSEP-a desnog n. tibialisa prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Primjer urednog nalaza desnog SSEP n. tibialisalis (KBC Zagreb, Klinika za Neurologiju, Laboratorij za evocirane potencijale).

3.5.2 Vestibularni evocirani miogeni potencijali

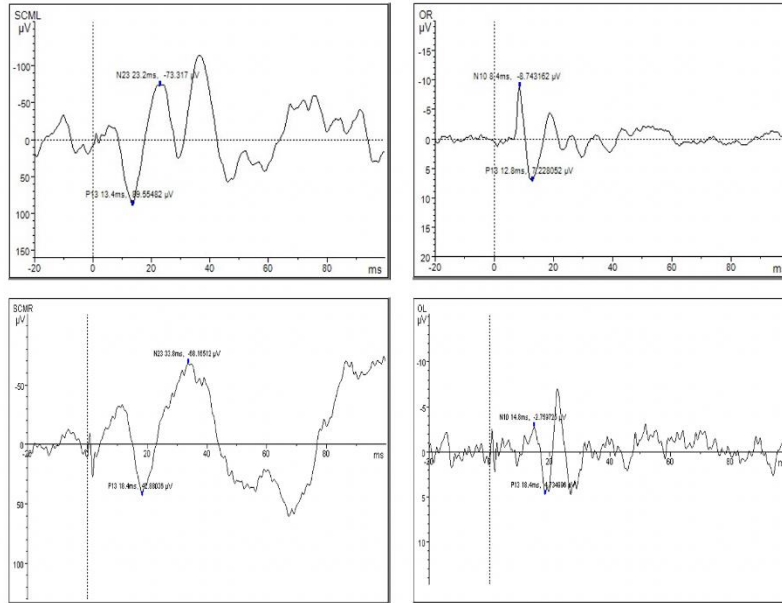
Tijekom snimanja cervikalnih VEMP-ova (cVEMP) izazvani odgovor sternokleidomastoidnog mišića (SCM) zabilježen je s aktivne elektrode postavljene na trbuh SCM-a stimulirane strane dok se referentna elektroda nalazila na tetivi ipsilateralnog SCM-a.

Tijekom snimanja okularnih VEMP-ova (oVEMP) aktivna elektroda postavljena je 2 cm ispod oka kontralateralno od stimuliranog uha, referentna elektroda nalazila se 1 cm ispod aktivne elektrode odgovarajućeg oka. Podražaji su isporučeni parom slušalica u seriji od 50 i ponovljeni dva puta za svako uho kako bi se osigurala ponovljivost. Za podraživanje su korišteni akustični klikovi u trajanju od 1 ms intenziteta od 130 dB SPL uz frekvenciju podražaja od 1 Hz.

Analiza evociranih odgovora provedena je pomoću pojačala i programske podrške *Brain Products Vision Recorded* (Njemačka) te se za analizu snimljenih podataka koristila programska podrška *Brain Products Vision Analyzer* (Njemačka). Signali su filtrirani pojasnim filtrom od 5 Hz do 1000 Hz. Iz usrednjenih odgovora iz dva ponavljanja izračunata je zajednička srednja vrijednost i korištena za daljnju analizu.

Analizirani su sljedeći parametri: latencije P13 i N23 valova te normalizirana P13-N23 amplituda za cVEMP kao i latencije N10 i P13 valova i amplituda N10-P13 za oVEMP. Uredan nalaz VEMP-a prikazan je na Slici 2.

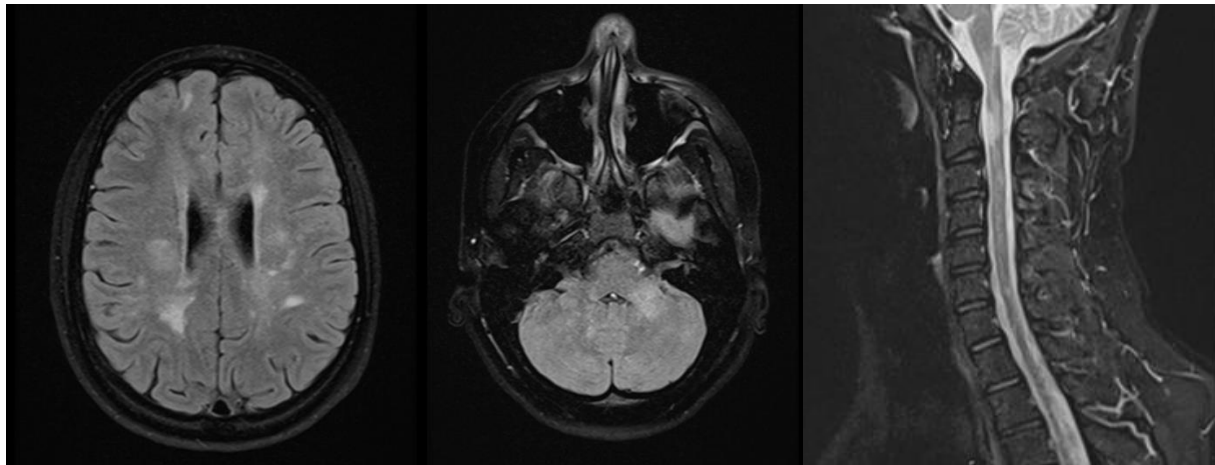
Pretraga VEMP učinjena je u Laboratoriju za kognitivnu i eksperimentalnu neurofiziologiju KBC-a Zagreb i traje 60 minuta. S obzirom na liste čekanja, aktualnu renovaciju KBC-a Zagreb te dužinu trajanja našeg istraživanja tijekom perioda od 01.11.2023 do 01.07.2024 ukupno je 38 bolesnika učinilo SSEP n. tibialisalis i VEMP.



Slika 2. Primjer urednog nalaza VEMP-a (KBC Zagreb, Klinika za Neurologiju, Laboratorij za kognitivnu i eksperimentalnu neurofiziologiju).

3.6 MR mozga i kralježnične moždine

Na temelju posljednjeg dostupnog MR-a mozga i kralježnične moždine, koji je učinjen u sklopu rutinskog protokola obrade i praćenja bolesnika s multiplom sklerozom korištenjem uređaja jakosti 1,5 T, analizirani su broj i neuroanatomska lokalizacija demijelinizacijskih lezija. Analizirala se prisutnost ukupno više od devet lezija na MR-u te demijelinizacijskih lezija u moždanom deblu i/ili kralježničnoj moždini (Slika 3).



Slika 3: MR mozga (lijevo), cerebeluma i moždanog debla (sredina) i kralježnične moždine (desno) s karakterističnim demijelinizacijskim lezijama za multiplu sklerozu. (KBC Zagreb, Klinika za neurologiju).

3.7 Statistička analiza

Deskriptivna statistika korištena je za prikazivanje karakteristika bolesnika korištenjem srednjih vrijednosti i standardnih devijacija (SD) za parametrijske podatke, dok su neparametrijski podaci također uključivali medijan i interkvartilni raspon (IQR). Prema potrebi prijavljene su učestalosti (frekvencije). Distribucija podataka određena je Shapiro-Wilks testom. Kako bi se istražila povezanost između skala za procjenu rizika od padova (MFS i Hendrich II) i testova funkcionalne sposobnosti (TUG, T-25FW i *30-second sit-to-stand* test) s kliničkim podacima, funkcionalnošću i evociranim potencijalima korišten je Spearmanov koeficijent korelacije. Razina statističke značajnosti je iznosila $p < 0,05$. Bonferronijeva korekcija primijenjena je po potrebi. Statističke analize su provedene korištenjem SPSS verzije 28 (IBM Inc., Armonk, NY, SAD). Za vizualizaciju podataka korišten je *Python* (matplotlib, v3.7.1).

4. Rezultati

U istraživanje je uključeno 60 uzastopnih bolesnika od kojih 37 žena i 23 muškarca, liječenih u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb pod dijagnozom MS-a. U procesu probira uključeno je ukupno 65 bolesnika, 3 bolesnika su odbila sudjelovanje zbog nedostatka vremena, jedan bolesnik imao je anamnezu i nalaz značajne dijabetičke polineuropatije, a drugi kroničnu opstruktivnu plućnu bolest stupnja GOLD 3 te su isključeni iz istraživanja. Fenotip bolesti kod 50 pwMS (83,3%) je bio relapsno-remitirajući, dok se kod ostalih radilo o primarno progresivnom fenotipu MS-a. Svi pwMS su bili stariji od 18 godina s medijanom od 44 godine. Medijan EDSS-a kod uključenih bolesnika je bio 3, medijan rezultata kognitivne funkcije mjerene SDMT-om je bio 44 dok je medijan rezultata MoCA-e bio 25. Kod funkcionalnih testova hoda medijan rezultata T25-FW-a je bio 5,1, TUG-a 7,1 i *30-second sit-to-stand* testa 12. Medijan, srednja vrijednost i interkvartilni raspon rezultata neurološkog statusa, kognitivne funkcije kao i demografske karakteristike prikazani su u Tablici 1 dok su parametri skala i upitnika vezanih za padove, umor i depresiju prikazani u Tablici 2.

Tablica 1. Demografska obilježja bolesnika, karakteristike neurološkog statusa, kognitivne funkcije te funkcionalnih testova hoda.

	Srednja vrijednost (SD)	Medijan	Interkvartilni raspon
Dob	42,2 (13)	44,0	13,3
EDSS	3,0 (1,3)	3,0	1,5
SDMT	44,4 (13,1)	45	19,5
MoCA	25,2 (2,7)	25	3,0
TUG	7,9 (2,5)	7,1	2,5
T25-FW	5,7 (2,4)	5,0	1,6
<i>30-second sit-to-stand test</i>	12,5 (4,3)	12,0	4,7

SD – standardna devijacija, EDSS - Proširena ljestvica statusa invalidnosti, SDMT – Test modaliteta simbola i brojeva, MoCA – Montrealska ljestvica kognitivne procjene, TUG – Test ustajanja i hodanja s mjerenjem vremena, T25-FW – Test hodanja na 25 stopa s mjerenjem vremena.

Tablica 2. Vrijednosti skala i upitnika za procjenu rizika od padova, umora i depresije.

	Srednja vrijednost (SD)	Medijan	Interkvartilni raspon
MFS	26,4 (22,0)	25,0	40,0
Hendrich II	1,7 (1,8)	1,0	1,0
MSWS-12	28,0 (14,4)	25,0	25,0
BDI	8,9 (6,8)	7,0	7,0
ESS	6,1 (4,0)	5,0	5,0
FSS	33,3 (16,1)	32	24,0

VNS-F	4,8 (2,7)	5,0	4,0
MFIS - fizički	14,0 (9,6)	13,0	18,0
MFIS - kognitivni	13,0 (9,2)	12,0	16,0
MFIS - psihosocijalni	2,3 (2,1)	2,0	4,0
MFIS - ukupni	29,4 (17,2)	28,0	26,0

SD – standardna devijacija, MFS – Morseova skala padova, MSWS-12 – Samoocijenska ljestvica hodanja za multiplu sklerozu-12, BDI - Beckova skala depresije, ESS – Epworthova ljestvica pospanosti, FSS – Skala težine umora, VNS-F – Vizualno numerička ljestvica umora, MFIS – Modificirana skala utjecaja umora.

Od uključenih bolesnika, najviše se inicijalno prezentiralo simptomima moždanog debla (33,3%), potom transverzalnim mijelitisom (26,7%) i optičkim neuritisom (18,3%). Analiza broja i neuroanatomske lokalizacije lezija na zadnjem MR-u pokazala je da 98,3% oboljelih ima devet i više demijelinizacijskih lezija, dok su lezije moždanoga debla bile prisutne u 96,7%, a lezije kralježnične moždine u 93,3% bolesnika. Što se tiče terapije, 96,7% bolesnika je bilo na imunomodulacijskoj terapiji. Od ukupno liječenih 60% je liječeno okrelizumabom, 21,7% ofatumumabom, 10% natalizumabom te po 1,7% glatiramer-acetatom, interferonom beta-1b i teriflunomidom.

Učestalost inicijalnih simptoma multiple skleroze u našoj kohorti prikazana je u Tablici 3, dok je vrsta terapije koja mijenja tijek bolesti prikazana u Tablici 4.

Tablica 3. Učestalost inicijalnih simptoma multiple skleroze.

	Frekvencija	Postotak
Prezentirajući simptomi	60	100,0
Moždano deblo	20	33,3
Transverzalni mijelitis	16	26,7
Optički neuritis	11	18,3
Hemisferalni	8	13,3
Multifokalni	5	8,3

Tablica 4. Učestalost i vrsta terapije koja mijenja tijek bolesti.

	Frekvencija	Postotak
Terapija	60	100,0
Da	58	96,7
Ne	2	3,3
Vrsta terapije	58	100,0
Okrelizumab	36	60,0
Ofatumumab	13	21,7
Natalizumab	6	10,0
Glatiramer-acetat	1	1,7
Interferon beta-1b	1	1,7
Teriflunomid	1	1,7

Analiza korelacije EDSS-a i kognitivnog testa SDMT sa skalama za procjenu rizika od padova (MFS i Hendrich II) te s funkcionalnim kvantitativnim testovima pokretljivosti (T25-FW, TUG i *30-second sit-to-stand* test) pokazala je statistički značajnu povezanost u svim navedenim analizama. Rezultati MoCA-a pokazali su statističku povezanost sa MFS-om i s funkcionalnim kvantitativnim testovima pokretljivosti (T25-FW, TUG i *30-Second Sit-to-Stand Test*). Korelacija sa Hendrich II nije dosegla statističku značajnost. Više vrijednosti EDSS-a bile su povezane s većim broječanim rezultatima skala za procjenu rizika od padova kao i većim broječanim rezultatima kvantitativnih testova pokretljivosti T25-FW-a i TUG-a te manjim broječanim vrijednostima *30-Second Sit-to-Stand* testa ($p < 0,001$). Manje brojčane vrijednosti kognitivnog testa SDMT, odnosno izražena smanjena brzina procesuiranja utvrđena SDMT-om je bila povezana s većim broječanim rezultatima skala za procjenu rizika od padova i kvantitativnih testova pokretljivosti T25-FW-a i TUG-a ($p < 0,001$) te manjim broječanim rezultatima *30-Second Sit-to-Stand* testa ($p = 0,003$). Manje brojčane vrijednosti MoCA-e su bile povezane s većim broječanim rezultatima MFS-a ($p = 0,006$) i kvantitativnih testova pokretljivost T25-FW-a i TUG-a ($p < 0,001$) te manjim vrijednostima *30-Second Sit-to-Stand* testa ($p = 0,006$). Rezultati analize i korelacijski koeficijenti prikazani su u Tablici 5 te grafički na Slikama 4 i 5.

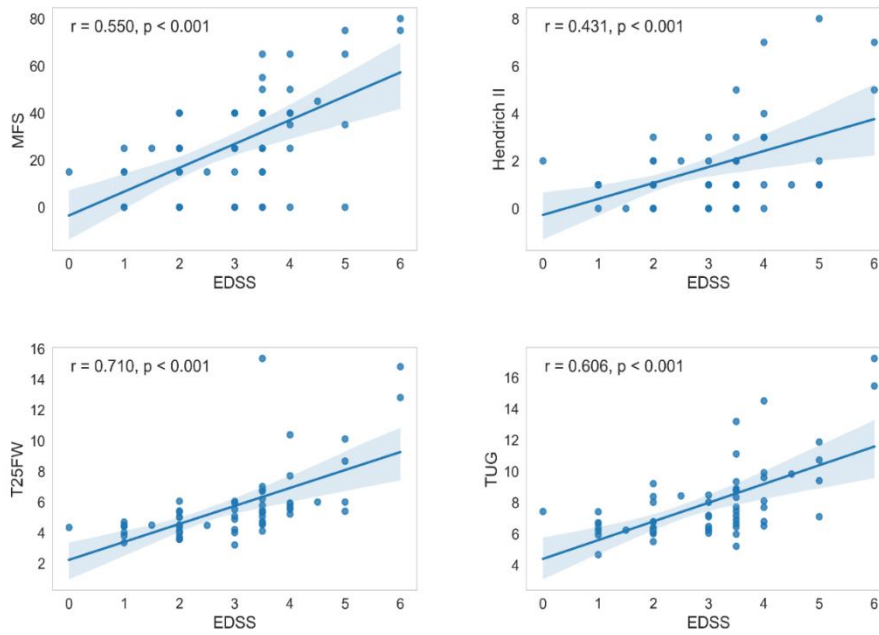
Tablica 5. Korelacija EDSS-a, SDMT-a i MoCA-e s vrijednostima skala za procjenu rizika od padova (MFS i Hendrich II) i s vrijednostima kvantitativnih testova pokretljivosti (T25-FW, TUG i *30-Second Sit-to-Stand*).

	MFS	Hendrich II	T25-FW	TUG	30-second sit-to-stand
EDSS	0,550	0,431	0,710	0,606	-0,541
p-vrijednost	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
SDMT	-0,388	-0,384	-0,548	-0,497	0,383
p-vrijednost	0,002*	0,003*	<0,001*	<0,001*	0,003*
MoCA	-0,355	-0,224	-0,464	-0,535	0,351
p-vrijednost	0,006*	0,088	<0,001*	<0,001*	0,006*

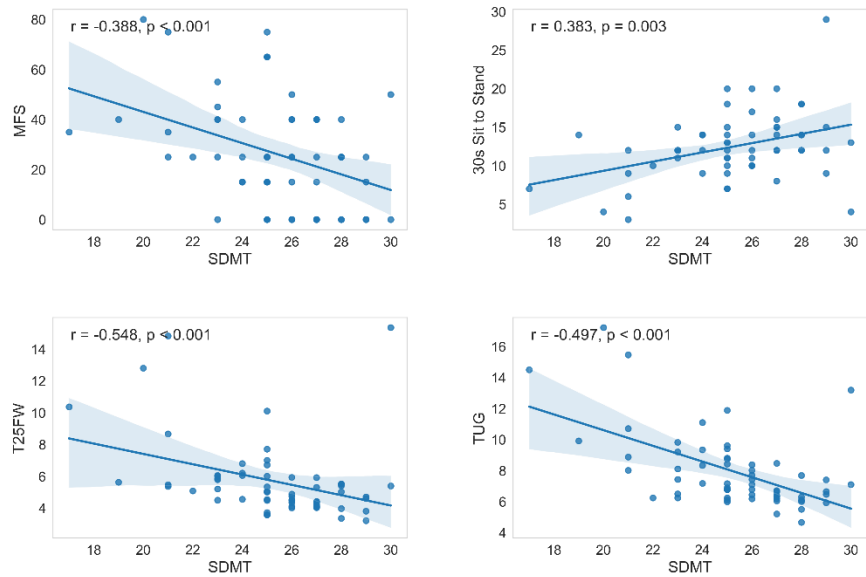
EDSS - Proširena ljestvica statusa invalidnosti, SDMT – Test modaliteta simbola i brojeva, MoCA – Montrealska ljestvica kognitivne procjene, MFS – Morseova skala padova TUG – Test ustajanja i hodanja s mjerenjem vremena, T25-FW – Test hodanja na 25 stopa s mjerenjem vremena.

Bilješka. Vrijednosti u tablici su korelacijski koeficijenti (Spearmanov rho) između EDSS-a, SDMT-a te MoCA-e i MFS-a, Hendrich II skale, T25-FW-a, TUG-a i *30-second sit-to-stand* testa.

*** Označava statističku značajnost nakon Bonferronijeve korekcije**



Slika 4. Grafički prikaz korelacije između EDSS-a i MFS-a, Hendrich II skale, T25-FW-a i TUG-a.



Slika 5. Grafički prikaz korelacije između SDMT-a i MFS-a, T25-FW-a, TUG-a i 30-second sit-to-stand testa.

U nastavku je dokazana statistički značajna korelacija skala za procjenu rizika od padova (MFS i Hendrich II) te kvantitativnih testova za procjenu pokretljivosti (T25-FW, TUG i *30-second sit-to-stand*) sa samoocijenskim ljestvicama MSWS-12, BDI, FSS i MFIS ($p < 0,001$). Skale padova i kvantitativni testovi pokretljivosti, osim *30-second sit-to-stand* testa koji negativno korelira, pozitivno koreliraju sa samoocijenskim ljestvicama. Kod ESS ljestvice nije nađena statistički značajna korelacija. VNS samoocijenska ljestvica je pokazala statistički značajnu pozitivnu korelaciju samo s Hendrich II skalom i *30-second sit-to-stand* testom ($p < 0,001$). Rezultati analize i korelacijski koeficijenti su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Korelacija MFS-a, Hendrich II skale, T25-FW-a, TUG-a i *30-second sit-to-stand* testa sa MSWS-12, BDI, ESS, FSS, VNS i MFIS.

	MSWS-12	BDI	ESS	FSS	VNS-F	MFIS
MFS	0,666	0,377	0,307	0,441	0,308	0,614
p-vrijednost	<0,001*	<0,001*	0,02	<0,001*	0,02	<0,001*
Hendrich II	0,515	0,356	0,275	0,566	0,494	0,567
p-vrijednost	<0,001*	<0,001*	0,04	<0,001*	<0,001*	<0,001*
T25-FW	0,770	0,468	0,269	0,398	0,258	0,419
p-vrijednost	<0,001*	<0,001*	0,04	<0,001*	0,05	<0,001*
TUG	0,695	0,429	0,363	0,522	0,298	0,508
p-vrijednost	<0,001*	<0,001*	0,01	<0,001*	0,02	<0,001*
30-sec. sit-to-stand	-0,624	-0,485	-0,19	-0,495	-0,544	-0,633
p-vrijednost	<0,001*	<0,001*	0,15	<0,001*	<0,001*	<0,001*

MFS – Morseova skala padova, T25-FW – Test hodanja na 25 stopa s mjerenjem vremena TUG – Test ustajanja i hodanja s mjerenjem vremena, MSWS-12 – Samoocijenska ljestvica hodanja za multiplu sklerozu-12, BDI - Beckova skala depresije, ESS – Epworthova ljestvica pospanosti, FSS – Skala težine umora, VNS-F – Vizualno numerička ljestvica umora, MFIS – Modificirana skala utjecaja umora.

Bilješka. Vrijednosti u tablici su korelacijski koeficijenti (Spearmanov rho) između vrijednosti MFS-a, Hendrich II skale, T25-FW-a, TUG-a te *30-second sit-to-stand* testa i MSWS-12, BDI, ESS, FSS, VNS i MFIS.

*** Označava statističku značajnost nakon Bonferronijeve korekcije.**

U nastavku je kod ukupno 38 bolesnika analizirana korelacija između nalaza SSEP-a n. tibialisa i VEMP-a te rezultata MFS-a, Hendrich II skale, T25-FW-a, TUG-a i *30-second sit-to-stand* testa. Za sve testirane varijable u ovom slučaju nije nađeno nikakve statističke značajne povezanosti nakon provedene korekcije po Bonferroniju.

5. Rasprava

Multipla skleroza je kronična autoimuna bolest SŽS-a multifaktorijalne etiologije koja se očituje širokim spektrom neuroloških simptoma koji mogu biti uzrok padova i tjelesnih ozljeda. Čimbenici rizika za pad kod pwMS su međusobno isprepleteni, a najznačajniji su veći stupanj neurološke onesposobljenosti odnosno viši EDSS, kognitivna disfunkcija, umor, depresija i poteškoće s vidom (13), a 50% pwMS ima anamnezu pada unutar 6 mjeseci nakon postavljene dijagnoze (12).

Prema istraživanju Benjak i sur., ukupna prevalencija MS-a u Republici Hrvatskoj iznosila je 143,8 na 100 000 stanovnika od kojih su 72% osobe ženskog spola (32). U našoj kohorti bilo je 61,7% ženskih pwMS, a medijan dobi svih pwMS je bio 44 godine.

U našoj kohorti 33,3% ispitanika prezentiralo se simptomima moždanog debla, 26,7% transverzalnim mijelitisom, 18,3% optičkim neuritisom, 13,3% hemisferalnim simptomima i 8,3% multifokalnim simptomima. To dokazuje da su pwMS u našoj kohorti također pokazivali tipične prezentacijske simptome konzistentne s literaturnim podacima, ali s drugačijom distribucijom frekvencije (33,34). PwMS koji imaju simptome moždanog debla i transverzalni mijelitis imaju lošiju prognozu i bržu progresiju onesposobljenosti (35), pa su stoga ti pwMS i bili na redovnoj terapiji u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju gdje se ovo istraživanje provodilo. Veću kliničku onesposobljenost u pravilu prati i visoka neuroradiološka aktivnost bolesti, a što u našoj kohorti upućuje činjenica da 98,3% pwMS ima više od 9 demijelinizacijskih lezija i 96,7% njih ima lezije u moždanom deblu i u kralježničnoj moždini. Svi navedeni klinički i neuroradiološki faktori predstavljaju značajan rizik za pad.

U našoj skupini ukupno 96,7% bolesnika bilo je na terapiji specifičnom imunomodulacijskom terapijom čiji je cilj usporiti ili zaustaviti neurološku progresiju bolesti s obzirom na kliničke i radiološke loše prediktore ishoda prisutnih u našoj kohorti.

U procjeni rizika najčešće upotrebljavane međusobno komplementarne skale su MFS i Hendrich II. MFS je jednostavan alat za procjenu rizika od padova, no ova skala ne uključuje senzoričke deficite i uzimanje određenih lijekova koji mogu utjecati na mehanizme uključene u nastanak padova (24). Medijan brojčanog rezultata MFS-a u našoj kohorti pwMS iznosio je 25, što podrazumijeva umjeren rizik za pad. Treba napomenuti da je maksimalna vrijednost brojčanog rezultata MFS-a bila 80, a minimalna 0. Hendrich II skala nadopunjuje MFS u procjeni rizika za pad, posebice u segmentu uzimanja kronične terapije i komorbiditeta. Vrijednost brojčanog rezultata koja je veća od 5 prema Hendrich II skali predstavlja visoki rizik za pad (36). Medijan brojčanog rezultata Hendrich II skale kod naših ispitanika je bio 1, dok je maksimalna vrijednost bila 8. Hendrich II skala ima manje vrijednosti u našoj kohorti budući da naši

bolesnici sukladno isključnim kriterijima nisu imali teške komorbiditete koji također mogu biti uzročnici padova.

U našoj kohorti pwMS su imali oštećenu kognitivnu funkciju što je utvrđeno SDMT-om i MoCA-om. Medijan brojčanih vrijednosti rezultata MoCA-e u našoj kohorti je bio 25 što upućuje na narušenu kognitivnu funkciju budući da pwMS s normalnom kognitivnom funkcijom imaju brojčane rezultate MoCA-e 26 ili više. Smanjena brzina procesuiranja utvrđena SDMT-om bila povezana s većim brojčanim vrijednostima skala za procjenu rizika od padova (MFS i Heindrich II), dužim vremenom izvođenja TUG-a i T25-FW-a te manjim brojem uspješnih ustajanja u *30-second sit-to-stand* testu čime su sa statističkom značajnosti dokazani primarni ciljevi ovog istraživanja i potvrđena hipoteza istog. Kognitivna disfunkcija utvrđena MoCA-om je također bila povezana s većim brojčanim vrijednostima rezultata MFS-a, dužim vremenom izvođenja TUG-a i T25-FW-a te manjim brojem uspješnih ustajanja u *30-second sit-to-stand* testu, ali se nije našlo povezanosti s Hendrich II skalom, moguće zbog isključenja osoba s težim komorbiditetima koje bi mogle utjecati na hod. Također MoCA nije visokospecifičan pokazatelj kognitivnog deficita za MS kao SDMT budući da je to alat za procjenu kognicije u cijelom spektru neuroloških bolesti. SDMT je najčešće korišten alat za procjenu kognitivne funkcije u pwMS te se pokazao kao najpouzdaniji i najosjetljiviji kognitivni test za primjenu kod pwMS (16). Prema meta-analizi Gunn i sur., pwMS s kognitivnim oštećenjem su 1,28 puta skloniji padovima u odnosu na one bez kognitivnog oštećenja (37). Studija koja se bavila procjenjivanjem utjecaja kognitivnih funkcija na brzinu hodanja i padove sugerira da specifičniji elementi kognicije, poput brzine procesuiranja, verbalnog pamćenja i izvršnih funkcija jače doprinose riziku od padova. Tako su primjerice lošiji rezultati SDMT-a bili povezani s većim rizikom od padova što je također potvrđeno u našoj kohorti ispitanika (38).

Veća neurološka onesposobljenost procijenjena EDSS-om je u našoj kohorti bila povezana s većim rizikom za pad prema MFS-u i Heindrich II skali padova, dužim izvođenjem kvantitativnih testova hoda prema TUG-u i T25-FW-u te manjim brojem uspješnih podizanja u *30-second sit-to-stand* testu. Prema istraživanju Kalron i sur., medijan EDSS-a u skupini pwMS koji su imali pad uslijed osnovne bolesti je iznosio 4,0, a u skupini pwMS koji nisu imali anamnezu pada medijan EDSS-a je bio 2,0 (39). Također je pokazano da je rizik za pad u skupini pwMS s EDSS-om od 1,5 čak 6 puta veći u odnosu na skupinu s EDSS-om od 0 (15). Prema istraživanju Block i sur., u skupini pwMS s padom, medijan MSWS-12 je bio 43,0 (14) što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja koje pokazuje da veće brojčane vrijednosti navedene ljestvice koreliraju s većim rizikom od pada i lošijim izvođenjem kvantitativnih testova mobilnosti.

Budući da je umor prisutan u otprilike 70% pwMS, jedan je od najčešćih i najonesposobljavajućih simptoma koji značajno utječe na mentalno zdravlje, opće zdravstveno stanje, kretanje i kvalitetu života

(13). Ispitanici u našoj kohorti koji su imali značajnije simptome umora zabilježene na samoocijenskim ljestvicama FSS-a i MFIS-a imali su veći rizik za pad procijenjen MFS-om i Hendrich II skalom, duže vrijeme prelaska zadane udaljenosti kod TUG-a i T25-FW-a, kao i manji broj uspješnih podizanja u *30-second sit-to-stand* testu. I u drugim istraživanjima umor je također bio povezan s većim rizikom od padova kod pwMS. Primjerice, u istraživanju Gunn i sur, 27,8% pwMS s padovima u anamnezi prijavilo je značajne simptome umora, dok je 13,3% njih prijavilo umor kao onesposobljavajući simptom (40). Također je dokazano da su viši brojevi rezultati MFIS-a bili povezani s povećanim rizikom padova u pwMS (41).

Kod naših ispitanika lošiji rezultati BDI koji sugeriraju prisutne depresivne simptome bili su povezani s većim rizikom pada procijenjenim MFS-om i Hendrich II skalom i lošijim izvođenjem kvantitativnih testova mobilnosti TUG, T25-FW i *30-second sit-to-stand* test. U nedavno publiciranom radu je dokazano da pwMS s depresivnim simptomima imaju 6 puta veći rizik za pad te da pwMS s depresivnim simptomima imaju 4 puta veću šansu razvoja kognitivnog deficita što ponovno posredno povećava rizik za pad (42).

U našoj kohorti nije pronađena povezanost između smetnji provodljivosti evaluiranih SSEP-om tibijalnog živca i VEMP-om i povećanog rizika za padove te lošijeg izvođenja kvantitativnih testova mobilnosti. Razlog tome može biti što nasi ispitanici imaju već razvijenu kliničku sliku MS-a s medijanom EDSS-a 3, 98,3% njih ima više od 9 demijelinizacijskih lezija utvrđenih MR-om te su dominantno liječeni drugom linijom terapije MS-a. Evocirani potencijali bolje detektiraju smetnje provodljivosti u ranijoj fazi MS-a (9,19) dok se kod naših ispitanika radi o bolesnicima koji su već u liječenju prošli 1. liniju liječenja i imaju dugotrajniju bolest. Naši ispitanici predominantno imaju motorička oštećenja piramidnog puta koja su vezana uz prednje kolumne kralježničke moždine, dok SSEP tibijalnog živca evaluira stražnje kolumne, a VEMP moždano deblo. Također, latencije valova EP-a (P13, N10 i P37) kod VEMP-a i SSEP-a tibijalnog živca dokazani su kao prediktori padova, no i u toj studiji pwMS su imali manju onesposobljenost MS-om nego ispitanici u našoj kohorti (19).

Iako su identificirani značajni klinički prediktori padova u našoj kohorti, postoje određena ograničenja u ovom istraživanju. Zbog organizacijskih razloga, uključujući trenutnu renovaciju KBC-a Zagreb, liste čekanja te trajanje ovog istraživanja u razdoblju od 1. studenog 2023. do 1. srpnja 2024., ukupno 38 ispitanika obavilo je pretrage SSEP-a tibijalnog živca i VEMP-a. Iako parametri EP nisu bili primarni cilj istraživanja, rezultati analize korelacija unutar cijele kohorte mogli bi biti precizniji te bi doprinijeli boljem razumijevanju i dopuni kliničkih i morfoloških metoda. Ovo istraživanje temeljilo se primarno na kliničkim neurološkim i kognitivnim parametrima, kao i na skalama i samoocijenskim ljestvicama za procjenu umora, depresije, utjecaja multiple skleroze na hod i rizika od padova. Međutim, u budućim istraživanjima planiraju se uključiti i rezultati sveobuhvatne neurofiziološke obrade.

6. Zaključak

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da neurološka onesposobljenost te oštećena kognitivna funkcija koreliraju s povećanim rizikom od padova i lošijim rezultatima kvantitativnih testova mobilnosti. Umor i depresija, koji su često prisutni kod bolesnika s multiplom sklerozom, značajno utječu na povećanu pojavnost padova.

Multiplu sklerozu potrebno je pravodobno dijagnosticirati i liječiti kako bi se smanjili navedeni čimbenici rizika za padove te time spriječilo pogoršanje daljnjeg tijeka bolesti, a u standardnu obradu i praćenje bolesnika s multiplom sklerozom potrebno je uključiti testiranje kognitivnih funkcija.

Kod pristupa bolesniku s multiplom sklerozom uz temeljno neurološko liječenje nužan je interdisciplinarni pristup s naglaskom na liječenje depresije, smanjenje umora te savjetovanje bolesnika o sigurnosti okoliša kako bi se izbjegli padovi. Sve navedeno usmjereno je prema sprečavanju neurološke progresije i održanju kvalitete života naših bolesnika.

7. Zahvale

Zahvaljujem bolesnicima u Dnevnoj bolnici koji su izdvojili svoje vrijeme te sudjelovali u cjelokupnom procesu istraživanja.

Hvala djelatnicima Dnevne bolnice Klinike za neurologiju, Laboratorija za evocirane potencijale, Laboratorija za kognitivnu i eksperimentalnu neurofiziologiju KBC-a Zagreb te voditeljici Laboratorija prof.dr.sc. Magdaleni Krbot Skorić.

Posebna zahvala mentorici dr.sc. Terezi Gabelić za stručnu pomoć tijekom cijelog procesa izrade ovog rada. Njezina stručnost, smjernice i stalna dostupnost bili su ključni za uspješnu izradu ovog rada.

8. Popis literature

1. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, Weinstock-Guttman B. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2024 Jan 13;403(10422):183-202.
2. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep 4;8(9):a028928.
3. Alosaimi FD, AlMulhem A, Moscovici M, AlShalan H, Alqazlan M, Aldaif A, et al. The Relationship between Psychosocial Factors and Cognition in Multiple Sclerosis. *Behav Neurol*. 2017;2017:6847070.
4. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul;20(4):380-383.
5. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. U: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing, c2023 [ažurirano 10.03.2024., pristupljeno 18.05.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.
7. Habek M, Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava: Multipla skleroza. U: Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare*. 2.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str 327-332.
8. Multiple Sclerosis Trust. Expanded Disability Status Scale (EDSS) [internet]. Letchworth: Multiple Sclerosis Trust; c2024 [pristupljeno 02.06.2024.]. Dostupno na: <https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>
9. Goldschmidt C, McGinley MP. Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2021 Feb;39(1):21-33.
10. Ciotti JR, Cross AH. Disease-Modifying Treatment in Progressive Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Apr 7;20(5):12.
11. Habek M, Adamec I, Barun B, Crnošija L, Gabelić T, Krbot Skorić M. Clinical Neurophysiology of Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;958:129-139.
12. Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson LG. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis -- a longitudinal study. *Clin Rehabil*. 2009 Mar;23(3):259-269.
13. Kaddoura R, Faraji H, Othman M, Abu Hijleh A, Loney T, Goswami N, Benamer HTS. Exploring Factors Associated with Falls in Multiple Sclerosis: Insights from a Scoping Review. *Clin Interv Aging*. 2024 May 23;19:923-938.

14. Block VJ, Pitsch EA, Gopal A, Zhao C, Pletcher MJ, Marcus GM, Olgin JE, Hollenbach J, Bove R, Cree BAC, Gelfand JM. Identifying falls remotely in people with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022 Apr;269(4):1889-1898.
15. Abasıyanık Z, Kahraman T, Ertekin Ö, Baba C, Özakbaş S. Prevalence and determinants of falls in persons with multiple sclerosis without a clinical disability. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr;49:102771
16. Buyukturkoglu K, Zeng D, Bharadwaj S, Tozlu C, Mormina E, Igwe KC, et al. Classifying multiple sclerosis patients on the basis of SDMT performance using machine learning. *Mult Scler*. 2021 Jan;27(1):107-116.
17. Zelaya JE, Murchison C, Cameron M. Associations Between Bladder Dysfunction and Falls in People with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2017 Jul-Aug;19(4):184-190.
18. Cameron MH, Horak FB, Herndon RR, Bourdette D. Imbalance in multiple sclerosis: a result of slowed spinal somatosensory conduction. *Somatosens Mot Res*. 2008;25(2):113-22.
19. Chinnadurai SA, Gandhirajan D, Srinivasan AV, Kesavamurthy B, Ranganathan LN, Pamidimukkala V. Predicting falls in multiple sclerosis: Do electrophysiological measures have a better predictive accuracy compared to clinical measures? *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Feb;20:199-203.
20. National Multiple Sclerosis Society. Timed 25-Foot Walk (T25-FW). [internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; c2024 [pristupljeno 25.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.nationalmssociety.org/for-professionals/for-researchers/researcher-resources/research-tools/clinical-study-measures/t25-fw>
21. Sears B. Timed Up and Go Test (TUG). [internet]. New York: Verywellhealth; c2023 [ažurirano 12.12.2023.; pristupljeno 25.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.verywellhealth.com/the-timed-up-and-go-test-2696072>
22. Shirley Ryan Ability Lab. 30-second Sit-to-Stand Test. [internet]. New York: Shirley Ryan Ability Lab; c2013 [ažurirano 20.05.2013.; pristupljeno 25.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/30-second-sit-stand-test>
23. MoCA Cognition. MoCA Test. [internet]. Montreal: MoCA Cognition; c2024 [pristupljeno 25.05.2024.]. Dostupno na: <https://mocacognition.com/>
24. AHRQ. Tool 3H: Morse Fall Scale For Identifying Fall Risk Factors. [internet]. Rockville: AHRQ; c2013 [ažurirano 01.07.2023.; pristupljeno 25.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.ahrq.gov/patient-safety/settings/hospital/fall-prevention/toolkit/morse-fall-scale.html>
25. Hendrich II. Hendrich Fall Program. [internet]. Saint Louis: Hendrich II; c2024 [pristupljeno 25.05.2024.]. Dostupno na: <https://hendrichfallriskmodel.com/>

26. Shirley Ryan Ability Lab. 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale. [internet]. New York: Shirley Ryan Ability Lab; c2014 [ažurirano 29.08.2014.; pristupljeno 26.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/12-item-multiple-sclerosis-walking-scale>
27. American Psychological Association. Beck Depression Inventory (BDI). [internet]. Worcester: American Psychological Association; c2011 [ažurirano 01.06.2020.; pristupljeno 26.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/beck-depression>
28. Johns M. About the ESS. [internet]. Melbourne: The Epworth Sleepiness Scale; c2024 [pristupljeno 26.05.2024.]. Dostupno na: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>
29. Shirley Ryan Ability Lab. Fatigue Severity Scale. [internet]. New York: Shirley Ryan Ability Lab; c2016 [ažurirano 15.04.2016.; pristupljeno 26.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/fatigue-severity-scale>
30. APTA. Visual Analog Scale – Fatigue (VAS-F) for Multiple Sclerosis (MS). Alexandria, Virginia: APTA; c2024 [pristupljeno 26.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.apta.org/patient-care/evidence-based-practice-resources/test-measures/visual-analog-scale--fatigue-vas-f-for-multiple-sclerosis-ms>
31. Shirley Ryan Ability Lab. Modified Fatigue Impact Scale. [internet]. New York: Shirley Ryan Ability Lab; c2012 [ažurirano 10.12.2012.; pristupljeno 26.05.2024.]. <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/modified-fatigue-impact-scale>
32. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž, Cerovečki I, Roginić D, Habek M, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J.* 2018 Apr 30;59(2):65-70.
33. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain.* 2016 Oct 26;8:195-202.
34. Cobo Calvo A, Mañé Martínez MA, Alentorn-Palau A, Bruna Escuer J, Romero Pinel L, Martínez-Yélamos S. Idiopathic acute transverse myelitis: outcome and conversion to multiple sclerosis in a large series. *BMC Neurol.* 2013 Oct;13:135.
35. Yang Y, Wang M, Xu L, Zhong M, Wang Y, Luan M, et al. Cerebellar and/or Brainstem Lesions Indicate Poor Prognosis in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2022 Apr 29;13:874388.
36. Hendrich AL, Bender PS, Nyhuis A. Validation of the Hendrich II Fall Risk Model: a large concurrent case/control study of hospitalized patients. *Appl Nurs Res.* 2003 Feb;16(1):9-21.
37. Gunn HJ, Newell P, Haas B, Marsden JF, Freeman JA. Identification of risk factors for falls in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Phys Ther.* 2013 Apr;93(4):504-13.

38. D'Orio VL, Foley FW, Armentano F, Picone MA, Kim S, Holtzer R. Cognitive and motor functioning in patients with multiple sclerosis: neuropsychological predictors of walking speed and falls. *J Neurol Sci.* 2012 May 15;316(1-2):42-6.
39. Kalron A, Aloni R, Dolev M, Frid L, Givon U, Menascu S. The relationship between gait variability and cognitive functions differs between fallers and non-fallers in MS. *J Neural Transm (Vienna).* 2018 Jun;125(6):945-952.
40. Gunn H, Creanor S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Frequency, characteristics, and consequences of falls in multiple sclerosis: findings from a cohort study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Mar;95(3):538-45.
41. Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler.* 2005 Apr;11(2):198-202.
42. Kalron A, Aloni R, Allali G. The relationship between depression, anxiety and cognition and its paradoxical impact on falls in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Oct;25:167-172.

9. Sažetak

Klinički i neurofiziološki prediktori padova u osoba oboljelih od multiple skleroze

Krunoslav Budimir

Kod osoba oboljelih od multiple skleroze (pwMS) rizik padova može biti povećan zbog poremećaja hoda, ravnoteže, umora i kognitivne disfunkcije. U procjeni rizika pada koriste se Morseova ljestvica pada (MFS) i ljestvica Hendrich II dok se kvantitativno funkcionalna sposobnost hoda može procijeniti Testom ustajanja i hodanja s mjerenjem vremena (TUG), Testom hodanja na 25 stopa s mjerenjem vremena (T25-FW) te 30-sekundnim testom ustajanja iz sjedećeg položaja.

U 60 pwMS (37 žena, dob $42,2 \pm 13$ godina) su izvedeni i izračunati proširena ljestvica statusa invaliditeta (EDSS), test modaliteta simbola i brojeva (SDMT), Montrealska kognitivna procjena (MoCA), TUG, T25-FW te 30-sekundni test ustajanja iz sjedećeg položaja. Svi pwMS ispunili su validirane skale padova, umora i depresije te je u 38 bolesnika učinjena i neurofiziološka obrada.

Cilj istraživanja bio je istražiti odnos neurološkog invaliditeta mjerenog EDSS-om i kognitivne disfunkcije mjerene SDMT-om i MoCA-om s rizikom od pada.

Veća neurološka onesposobljenost i kognitivna disfunkcija statistički značajno koreliraju s rizikom pada te s patološkim vrijednostima funkcionalnih testova hoda. Više razine umora i depresije statistički su povezane s lošijim rezultatima ljestvica padova.

U cilju prevencije padova kod pwMS neophodna je upotreba specijaliziranih upitnika i funkcionalnih testova hoda te redovita procjena i izvođenje testova kognitivne funkcije.

Ključne riječi: multipla skleroza, padovi, kognitivna disfunkcija, umor

10. Summary

Clinical and Neurophysiological Predictors of Falls in Persons with Multiple Sclerosis

Krunoslav Budimir

In persons with multiple sclerosis (pwMS), the risk of falls increases due to gait disturbances, balance issues, fatigue, and cognitive dysfunction. The Morse Fall Scale (MFS) and the Hendrich II Fall Risk Model assess fall risk, while functional walking ability is evaluated using the Timed Up and Go Test (TUG), Timed 25-Foot Walk (T25-FW), and the 30-Second Sit-to-Stand test.

In a study of 60 pwMS (37 women, age 42.2 ± 13 years), the Expanded Disability Status Scale (EDSS), the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), TUG, T25-FW, and the 30-Second Chair Stand Test were performed. Participants completed scales for falls, fatigue, and depression, with neurophysiological assessments in 38 patients.

The aim of this study was to investigate the relationship between neurological disability measured by EDSS and cognitive dysfunction measured by SDMT and MoCA with the fall risk. Greater neurological disability and cognitive dysfunction significantly correlated with increased fall risk and with pathological values in functional walking tests. Higher levels of fatigue and depression were associated with poorer fall scale outcomes.

Preventing falls in pwMS requires using specialized questionnaires, functional walking tests, and regular assessment of cognitive function.

Key words: multiple sclerosis, falls, cognitive dysfunction, fatigue

11. Životopis

Rođen sam u Mostaru 18. svibnja 1999. godine. te do upisa na fakultet živi u Prozoru u BiH. Tu sam završio osnovnu školu i opću gimnaziju u Srednjoj školi Prozor gdje sam imenovan učenikom generacije. 2018. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija prolazi odličnim uspjehom te sam demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika u akademskim godinama 2022./2023. i 2023./2024. u nastavnoj bazi KB Merkur te na kolegiju Histologija i embriologija 2020./2021. Od početka akademske godine 2022./2023. član sam vodstva Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U svojoj posljednoj godini studija sudjeluje u organizaciji Simpozija o sindromu policističkih jajnika i endometrioz i CROSS 19 kongresa. Autor sam više radova i kongresnih sažetaka prikazanih na studentskim i međunarodnim kongresima.