

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Milivojević, dr.med.

**Učestalost patološkoga odgovora na
ortostatsku provokaciju u bolesnika oboljelih
od klinički izoliranoga sindroma**

DISERTACIJA



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Milivojević, dr.med.

**Učestalost patološkoga odgovora na
ortostatsku provokaciju u bolesnika oboljelih
od klinički izoliranoga sindroma**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Klinici za neurologiju i Laboratoriju za ispitivanje autonomnog živčanog sustava KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

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

Zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc. Mariju Habeku na ideji za ovu disertaciju, svoj pomoći oko realizacije i pokazanom strpljenju za vrijeme izrade. Hvala Magdaleni Krbot Skorić na pruženoj podršci i nesebičnom dijeljenju svog vremena. Hvala svima u Laboratoriju za ispitivanje autonomnog živčanog sustava KBC-a Zagreb za pomoć u prikupljanju podataka i provedenim ispitivanjima.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Multipla skleroza.....	1
1.1.1. Epidemiologija multiple skleroze.....	1
1.1.2. Čimbenici rizika multiple skleroze	1
1.1.3. Imunopatogeneza multiple skleroze.....	2
1.1.4. Klinički tijek i dijagnoza multiple skleroze	4
1.1.5. Klinički izolirani sindrom	6
1.2. Autonomni živčani sustav	8
1.2.1. Organizacija autonomnog živčanog sustava	8
1.2.2. Ispitivanje autonomnog živčanog sustava.....	9
1.3. Poremećaji kardiovaskularnog autonomnog živčanog sustava u multiploj sklerozi.....	14
1.4. Povezanost autonomnog i imunološkog sustava u multiploj sklerozi.....	17
2. Hipoteza	19
3. Ciljevi.....	19
3.1. Opći cilj istraživanja.....	19
3.2. Specifični ciljevi istraživanja	19
4. Ispitanici i metode	20
4.1. Ispitanici	20
4.2. Metode.....	21
4.3. Statistička analiza podataka	26
5. Rezultati	27
5.1. Deskriptivni podatci	27
5.1.1. Usporedba skupine bolesnika s CIS-om i skupine zdravih ispitanika	31
5.2. Patološki odgovor.....	33
5.2.1. OH.....	38
5.2.2. Sinkopa.....	43
5.2.3. POTS	48
5.3. MR.....	53
5.3.1. Lezije u moždanom deblu	53
5.3.2. Lezije u malom mozgu	60
5.3.4. Lezije u vratnoj leđnoj moždini	61

5.4. EDSS, BS FS	64
5.5. HRV analiza	66
5.5.1. Usporedba parametara HRV-a bolesnika s CIS-om i zdravih kontrola	66
5.5.2. HRV i adrenalini	67
5.5.3. HRV i patološki odgovor	68
5.5.4. HRV i lezije na MR-u	74
6. Rasprava	81
7. Zaključak	87
Kratki sadržaj na hrvatskom jeziku	89
Kratki sadržaj na engleskom jeziku	90
Literatura	91
Biografija	100

Kratice

A – adrenalin

AD – autonomna disfunkcija

AŽS – autonomni živčani sustav

BS FS - *brainstem functional system score*

dBp – dijastolički krvni tlak

CIS – klinički izolirani sindrom

EBV – Epstein-Barr virus

EDSS – *expanded disability status scale*

EKG – elektrokardiogram

HF – visoke frekvencije

HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama

HLA – humani leukocitini antigen

HR – puls

HRV – *heart rate variability*

LF – niske frekvencije

LF.nu – niske frekvencije u normaliziranim jedinicama

MR – magnetska rezonanca

MS – multipla skleroza

NA - noradrenalin

OH – ortostatska hipotenzija

POTS - sindrom posturalne ortostatske tahikardije

PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*

RIS – radiološki izolirani sindrom

RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza

sBP – sistolički krvni tlak

SDNN - standardna devijacija NN intervala

SŽS – središnji živčani sustav

1. Uvod

1.1. Multipla skleroza

1.1.1. Epidemiologija multiple skleroze

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS). Najčešće se javlja u osoba mlađe životne dobi, između 20. i 40. godine života, i dvostruko češće je prisutna u osoba ženskog spola (1). Prevalencija MS-a je veća u zemljama sjeverne Europe i Amerike gdje iznosi više od 100 na 100000 stanovnika dok je najmanja u zemljama istočne Azije i južne Afrike s prevalencijom od 2 na 100000 stanovnika (2). Istraživanje koje je analiziralo podatke prikupljene 2015. godine pokazalo je da Hrvatska spada u zemlje s visokom prevalencijom MS-a sa stopom od 143,8 na 100000 stanovnika (3).

1.1.2. Čimbenici rizika multiple skleroze

Sama zemljopisna raspodjela prevalencije MS-a upućuje na neke od mogućih rizičnih čimbenika. S obzirom na nisku učestalost bolesti u zemljama oko ekvatora i visoku učestalost u udaljenijim zemljopisnim širinama, veća izloženost suncu smajuje rizik razvoja MS-a (4). Međutim, izloženost suncu, odnosno zemljopisna širina u kojoj osoba boravi, utječe na rizik od MS-a samo do adolescentne dobi (5). Ako osoba u djetinjstvu boravi u području niskog rizika i zatim se preseli u područje visokog rizika zadržava nizak rizik razvoja od MS-a. Suprotno tome, ako se tijekom adolescencije, prije 15. godine života, preseli u područje visokog rizika, imat će visok rizik za razvoj MS-a. Drugi čimbenik rizika povezan s izloženosti suncu je razina vitamina D. Niske razine vitamina D u krvi povezane su s povećanim rizik od MS-a (6). Također, niska razina vitamina D kod trudnica u prvom

trimestru dvostruko povećava rizik pojave MS-a njihovoj djeci (7). Smatra se da je zaštitna uloga vitamina D u MS-u regulacija homeostaze razvoja T limfocita te manja proliferacija autoreaktivnih T stanica (8). Što se tiče zaraznih bolesti, infekcija Epstein-Barr virusom (EBV) najčešće je spominjana u kontekstu MS-a zbog moguće uzročne povezanosti. Iako nema jasnog dokaza da sama EBV infekcija dovodi do MS-a, osobe koje su preboljele infekciju značajno češće oboljevaju od MS-a (9). Štoviše, u meningealnim ovojnicama oboljelih od MS-a nađeno je ektopično limfno tkivo s B limfocitima u kojima je potvrđena prisutnost EBV-a te je moguće da infekcija EBV-om potiče intracerebralno sazrijevanje B limfocita te se pojavljuje perzistentna infekcija u mozgu oboljelih (10). S druge strane, čini se da infekcija citomegalovirusom djeluje zaštitno, vjerojatno zbog utjecaja na homeostazu T stanične imunosti (11). Od drugih čimbenika rizika, pušenje, adolescentna pretilost te povišen unos natrija povezani su s povećanim rizikom od pojave MS-a (12, 13, 14). Što se tiče genetskih čimbenika rizika za MS najveća povezanost nađena je za gene vezane za kompleks humanog leukocitnog antigena (HLA). Prisutnost HLA-DRB1*15:01 povećava rizik od razvoja MS-a dok prisutnost HLA-A*02 smanjuje rizik, a istovremena prisutnost HLA-DRB1*15:01 i odsutnost HLA-A*02 peterostruko povećava rizik od MS-a (14). Ostali do sada otkriveni geni, odnosno lokusi gena, sveukupno nose manji rizik od razvoja MS-a i njima se može objasniti tek oko 3% varijante rizika (15).

1.1.3. Imunopatogeneza multiple skleroze

Patofiziologija MS-a obilježena je stvaranjem autoreaktivnih limfocita koji prelaze krvno moždanu barijeru i dovode do limfocitne infiltracije uzrokujući demijelinizacijska, a potom i aksonalna oštećenja (16). Točan uzrok inicijalne aktivacije limfocita na mijelinski

antigen nije u potpunosti poznat. Jedna od hipoteza je da sistemska infekcija nekim od ubikvitarnih mikroorganizama uzrokuje autoreaktivaciju limfocita kod genetski podložnih osoba (17). Tako aktivirani CD4+ T limfociti u periferiji dovode do proupalnog imunološkog odgovora aktivirajući dalje CD8+ T limfocite, B limfocite, mastocite i granulocite koji uz pomoć proupalnih citokina kao što su TNF- α i INF- γ prolaze kroz krvno-moždanu barijeru i ulaze u SŽS (18). U procesu ulaska u SŽS ključna je uloga Th1 i Th17 limfocita koji omogućavaju migraciju limfocita kroz krvno moždanu barijeru ponajviše djelovanjem interleukina 17 (19). Jednom kada su upalne stanice prisutne u SŽS-u dolazi do perivaskularne infiltracije CD8+ limfocita na karakterističnim mjestima poput korpus kalozuma, periventrikularne bijele tvari, vidnih živaca, moždanog debla i leđne moždine (16). Iako tradicionalno smatrana T-staničnom bolešću, poznato je da i humoralna imunost ima bitnu ulogu u patofiziologiji MS-a. Tako B limfociti djeluju kao antigen prezentirajuće stanice inicijalno za autoreaktivaciju T limfocita te kasnije u tijeku bolesti kao antigen specifični limfociti za održavanje upalnog odgovora (20). Također, u meningealnim ovojnica bolesnika s MS-om nađeni su ektopični B-stanični limfni folikuli koji mogu održavati upalni proces unutar SŽS-a (21). Na patološkim nalazima u demijelinizacijskim lezijama vidljiva je mononuklearna infiltracija, mikroglijalna aktivacija, fagocitoza mijelina uz transekciju aksona i aksonalnu degeneraciju (22). Nakon faze akutne upale u dijelu lezija bit će vidljivi znakovi remijelinizacije (23). S trajanjem bolesti javlja se difuzno aksonalno oštećenje u naizgled normalnoj bijeloj tvari, neovisno o upalnom procesu u demijelinizacijskim lezijama (24). Navedeno potvrđuje da je u MS-u u isto vrijeme prisutna neuroinflamacija i neurodegeneracija te da oba procesa paralelno dovode do oštećenja SŽS-a u MS-u.

1.1.4. Klinički tijek i dijagnoza multiple skleroze

Klinički tijek MS-a je u oko 85% bolesnika u početku bolesti relapsno-remitirajući dok oko 15% bolesnika od početka ima progresivan tijek bolesti (25). Nakon 15-ak godina trajanja bolesti otprilike 50% bolesnika s relapsno-remitirajućim MS-om (RRMS) prelazi u sekundarno progresivnu fazu bolesti (25). Glavna obilježja RRMS-a su diseminacija u vremenu i prostoru, što znači da se egzacerbacija bolesti može pojaviti u bilo kojem vremenskom intervalu uz zahvaćenost bilo kojeg dijela SŽS-a što je i glavno obilježje McDonaldovih dijagnostičkih kriterija iz 2017. godine (26). Tako je za postavljanje dijagnoze RRMS-a potrebno klinički i/ili radiološki dokazati diseminaciju bolesti u prostoru i vremenu (Tablica 1, 2 i 3).

Klinički dokaz diseminacije u prostoru i vremenu

Klinički evidentirana ≥ 2 napada s dokazom ≥ 2 lezija ili 1 klinički evidentiran napad s pouzdanom anamnezom o prijašnjem napadu
--

Tablica 1. Klinički kriteriji za diseminaciju u prostoru i vremenu. Napad (relaps) definira se kao akutni nastup simptoma i znakova tipičih za multiplu sklerozu u trajanju dužem od 24 sata bez znakova infekcije. Postavljanje dijagnoze je sigurnije kada su neurološki pregledom utvrđena dva napada, ali se dijagnoza može postaviti i ako je evidentiran samo jedan napad uz pouzdane anamnestičke podatke o prethodnom napadu. Modificirano prema Thompson et al 2017.

Za dokaz diseminacije u prostoru na MR-u potrebno je ≥ 1 T2 lezije u barem 2 od 4 lokacije u SŽS-u

Periventrikularno

Jukstakortikalno/kortikalno

Infratentorijski

Leđna moždina

Tablica 2. MR kriteriji za diseminaciju u prostoru. MR-magnetska rezonancija. SŽS- središnji živčani sustav. Modificirano prema Thompson et al 2017.

Za dokaz diseminacije u vremenu potrebno je ispuniti jedan od slijedeća dva uvjeta
Nova T2 ili gadolinijum aktivna lezija u kontrolnom intervalu bez obzira na vrijeme kada je učinjen prvi MR ili Istovremena prisutnost gadolinijum aktivne i neaktivne lezije
Prisutnost specifičnih oligoklonskih IgG vrpca u likvoru

Tablica 3. MR kriteriji za diseminaciju u vremenu. MR-magentska rezonancija. Modificirano prema Thompson et al 2017.

Za postavljanje dijagnoze MS-a po posljednjoj reviziji McDonaldovih kriterija bitna je i analiza likvora. Njome se dokazuje sinteza oligoklonskih IgG vrpca u likvoru koja je pozitivna u više od 90% MS bolesnika i njihova prisutnost se koristi kao jedan od kriterija diseminacije bolesti u vremenu (16). Također, bitnu ulogu u dijagnostici imaju evocirani potencijali kojima se mogu otkriti oštećenja neurološke funkcije koja nisu uvijek radiološki vidljiva (16).

Početak RRMS-a obilježen je relapsima koji se u početku bolesti u prosjeku javljaju jednom do dva puta godišnje (16). U periodu između relapsa, odnosno remisiji, bolesnik je stabilno, bez pojave novih simptoma. Samo neurološko oštećenje u bolesnika s MS-om u relapsno-remitirajućoj fazi nastaje zbog nepotpunog oporavka od relapsa, a u sekundarno progresivnoj fazi dolazi do postepenog pogoršanja neurološkog statusa oboljelog uz mogućnost istovremene pojave relapsa. Aktivnost bolesti se također odražava i u nalazu MR-a. Tako je relapsno-remitirajuća faza obilježena pojavom novih T2 i T1 lezija koje se boje kontrastom dok je u sekundarno progresivnoj fazi dominantni MR nalaz atrofija mozga uz moguću istovremenu pojavu novih T2 ili T1 lezija koje se boje kontrastom. S obzirom na prisutnost ili odsutnost navedene kliničke i MR aktivnosti RRMS se može fenotipski definirati kao aktivna ili neaktivna bolest (27).

1.1.5. Klinički izolirani sindrom

Prvi nastup simptoma u RRMS-u naziva se klinički izolirani sindrom (*clinically isolated syndrome* - CIS). CIS je obilježen akutnim ili subakutnim nastupom simptoma i znakova koji su karakteristični za MS, koji traju dulje od 24 sata u odsustvu infekcije ili povišene tjelesne temperature. Po definiciji je monofazičan, odnosno izoliran u vremenu, a može biti monofokalan, kada je zahvaćen samo jedan dio SŽS-a, ili multifokalan, kada su prisutni klinički znakovi diseminacije u prostoru (28). S obzirom da li je monofokalan ili multifokalan i jesu li prisutne asimptomatske demijelinizacijske lezije na MR-u CIS se dijeli na pet tipova. Tip 1 je klinički monofokalan s asimptomatskim lezijama na MR-u, tip 2 je multifokalan s asimptomatskim lezijama, tip 3 je monofokalan bez asimptomatskih lezija, a tip 4 multifokalan bez asimptomatskih lezija. Tip 5 nema tipičnih kliničkih znakova i simptoma, ali je nalaz MR-a karakterističan za MS te se još naziva radiološki izolirani sindrom (RIS) (29). Višegodišnje praćenje bolesnika s RIS-om pokazalo je da će 34% oboljelih unutar pet godina razviti simptome MS-a (30). Vjerojatnost da bolesnik s CIS-om razvije novi neurološki simptom, odnosno klinički definitivni MS, kreće se od 43% nakon pet godina do 68% nakon 14 godina praćenja (31).

Tri tipične kliničke prezentacije CIS-a su optički neuritis, sindrom oštećenja moždanog debla i/ili malog mozga te transversni mlijelitis. S obzirom na učestalost simptoma, u CIS-u su najčešće prisutni znakovi oštećenja dugih motornih i osjetnih puteva, u 46% oboljelih, potom multifokalna oštećenja u 23%, optički neuritis u 21% bolesnika, te sindrom moždanog debla u 10% (31). Tipični simptomi u CIS-u prikazani su u Tablici 4. Određeni prognostički čimbenici pružaju informaciju o tome kolika je vjerojatnost postavljanje dijagnoze klinički definitivnog MS-a u CIS bolesnika te kolika je vjerojatnost razvoja neurološkog oštećenja u daljnjem tijeku bolesti. Nalaz MR-a mozga kod prve prezentacije je možda i najbitniji prognostički čimbenik u CIS-u te će tako bolesnici koji

imaju prisutne demijelinizacijske lezije kod prve pojave simptoma, pogotovo ako ih je više od tri, imati veću vjerojatnost konverzije u klinički definitivni MS te lošiju dugoročnu prognozu u odnosu na bolesnike s jednom ili bez lezija na MR-u (32, 33). Prisutnost intratekalne sinteze oligoklonskih IgG vrpca u likvoru je također povezana s većom vjerojatnošću konačnog razvoja MS-a (34). Jednako tako, vrsta simptoma u CIS-u indikativna je za daljnji razvoj bolesti. Optički neuritis i senzorni simptomi povezani su s boljom dugoročnom prognozom u odnosu na motorne i multifokalne simptome (35). Međutim, u bolesnika s CIS-om mogu biti prisutni i simptomi koji nisu u potpunosti karakteristični za MS i koji ne ulaze u procjenu neurološkog oštećenja konvencionalnim skalama, poput *expanded disability status scale* (EDSS), kao što su simptomi nastali oštećenjem autonomnog živčanog sustava (AŽS) (36).

Sindrom	Simptomi
Optički neuritis	zamućenje vida, periokularna bol izražena kod pokretanja bulbusa, diskromatopsija
Oštećenje moždanog debla	dvoslike, dizartrija, vrtoglavica, nistagmus
Transverzni mijelitis	asimetrična parapareza, gubitak osjeta uz osjetni nivo, smetnje sfinktera, Lhermittov fenomen
Hemisferalno oštećenje	hemipareza, hemihipoestezija
Multifokalno oštećenje	kombinacija gore navedenih simptoma

Tablica 4. Simptomi u klinički izoliranom sindromu.

1.2. Autonomni živčani sustav

1.2.1. Organizacija autonomnog živčanog sustava

AŽS je dio središnjeg i perifernog živčanog sustava koji regulira funkcije organizma koje su autonomne od voljne kontrole. Tako AŽS inervira srčani mišić, glatke mišiće, žlijezde i visceralne organe te je odgovoran za disanje, cirkulaciju, probavu, mokrenje, lučenje žlijezda, reprodukciju i održavanje tjelesne temperature. Simpatikus i parasimpatikus, koji su stalno tonički aktivni, čine dva glavna dijela AŽS-a, a njihovo međusobno djelovanje je antagonističko (37). Simpatički živčani sustav najaktivniji je u trenucima stresa, tzv. borba ili bijeg reakcija. Aktivnost simpatičkog sustava izaziva dilataciju zjenica, povećava srčani minutni volumen uz tahikardiju, uzrokuje bronholarnu dilataciju, kutanu vazokonstrikciju, ali i dilataciju koronarnih i intramuskularnih arterija, znojenje, inhibiciju peristaltike, konstrikciju vezikalnog i rektalnog sfinktera i piloerekciju. S druge strane aktivnost parasimpatičkog sustava najveća je tijekom odmora te uzrokuje suženje zjenica, usporenje rada srca, smanjuje srčani minutni volumen, povećava peristaltiku, evakuaciju mjehura i crijeva, povećava sekrecijsku aktivnost salivacijskih i lakrimalnih žlijezda te omogućava erekciju (38). Glavni presinaptički neurotransmiter AŽS-a je acetilkolin koji je i glavni postsinaptički neurotransmiter za parasimpatikus dok je za simpatikus glavni postsinaptički neurotransmiter noradrenalin osim za žlijezde znojnice gdje je to acetilkolin (37).

Najvažnije jezgre AŽS-a su hipotalamus i periventrikularne jezgre u moždanom deblu (38). Hipotalamus je jedina jezgra koja prima i simpatička i parasimpatička aferentna vlakna te na njih i utječe čime predstavlja centar interakcije ova dva dijela AŽS-a. S druge strane u moždanom deblu nalaze se jezgare kao što su *nucleus dorsalis nervi vagi* i *nucleus tractus solitarius* koje su bitne za trajnu toničku aktivnost AŽS-a. Živčana vlakna simpatičkog dijela AŽS-a potječu iz lateralnih rogova sive tvari torakalnog i lumbalnog dijela kralježnične

moždine. Imaju kratka preganglijska vlakna koja se prespajaju na paraveretbralnim ganglijima i potom duga postganglijska vlakna koja se protežu do efektornih organa. Simpatikus karakterizira velika divergencija njegovog djelovanja koja se očituje većim brojem postganglijskih u odnosu na preganglijska vlakna (39). Parasimpatički dio potječe iz kranio-sakralne regije, parasimpatičkih vlakana kranijalnih živaca i sive tvari lateralnih rogova sakralnog segmenta leđne moždine. Karakteriziraju ga duga preganglijska vlakna te kratka postganglijska vlakna. Gangliji parasimpatičkog sustava smješteni u neposrednoj blizini inerviranih organa uz manju divergenciju djelovanja u odnosu na simpatički dio. Razlike organizacije i funkcije simpatičkog i parasimpatičkog dijela AŽS-a prikazane su u Tablici 5 (39).

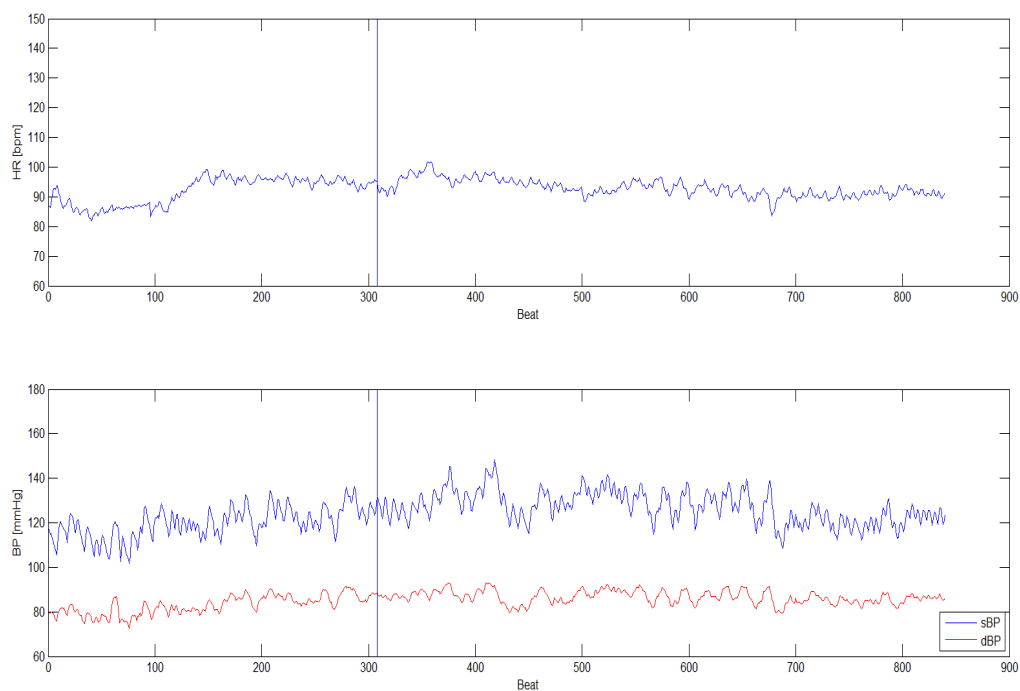
1.2.2. Ispitivanje autonomnog živčanog sustava

Način djelovanja AŽS-a prvenstveno se temelji na refleksima. Tako informacije o promjenama u perifernim organima aferentnim granama dolaze u središnje regulacijske jezgre, kao što su hipotalamus i jezgre moždanog debla, te dolazi do posljedičnog odgovora preko eferentnih simpatičkih i parasimpatičkih grana. S obzirom na takav način djelovanja i lokalizaciju AŽS-a njegovo testiranje se ne vrši direktno već indirektno utjecanjem na aferentnu granu refleksnog luka i mjerenjem odgovora AŽS-a.

Simpatikus	Parasimpatikus
Porijeklo iz torakolumbalnog dijela leđne moždine (Th ₁ -L ₂)	Porijeklo iz moždanog debla (kranijski živci III, VII, IX i X) i sakralnog dijela leđne moždine (S ₂ -S ₄)
Gangliji smješteni u paravertebralnom simpatičkom lancu	Terminalni gangliji smješteni uz efektorni organ
Omjer preganglijskih i postganglijskih vlakana 1:20	Omjer preganglijskih i postganglijskih vlakana 1:3
Velika divergencija aktivnosti	Aktivnost obično ograničena na pojedini sustav
Primarni neurotransmiter postganglijskih neurona je noradrenalin	Primarni neurotransmiter postganglijskih neurona je acetilkolin
Aktivnost izražena u situacijama borbe ili bijega	Aktivnost izražena u fazi odmora

Tablica 5. Razlike simpatičkog i parasimpatičkog sustava. Modificirano prema McCorry 2007.

Laboratorijsko ispitivanje AŽS-a prvenstveno se odnosi na kardiovaskularni dio, a glavni način ispitivanja odgovora krvnog tlaka i pulsa na pasivno podizanje je *tilt table* test (40). Test se sastoji od faze mirnog ležanja u kojoj bolesnik leži na stolu u horizontalnom položaju tijekom deset minuta s ciljem stabilizacije tlaka i pulsa koji kontinuirano mjerimo (Slika 1). Nakon faze mirnog ležanja slijedi faza uspravnog položaja kada se stol na kojem ispitanik leži podiže do položaja od 70°. Takvim pasivnim podizanjem ispitanika dolazi do slijevanja oko 500 do 800 ml krvi iz glave i toraksa u splahični venski sustav i duboke vene nogu. Fiziološki dolazi do minimalnog pada u tlaku i porasta pulsa što se stabilizira kroz desetak sekundi aktivacijom baroreceptora. Vrijeme koje ispitanik provede u uspravnom položaju ovisi o primjenjenom protokolu, a može iznositi i do 45 minuta. Ako se želi skratiti trajanje testiranja mogu se primjenjivati provocirajući faktori u smislu farmakološke provokacije (npr. nitroglicerina) ili bolnog podražaja (ubod iglom u dorzum šake) te se opserviraju hemodinamski parametri tijekom slijedećih pet minuta. Nakon toga stol se spušta i testiranje se prekida.



Slika 1. Uredan nalaz PP-HUT-a. Horizontalna plava linija u gornjem prozoru označava vrijednosti pulsa. U donjem prozoru plava linija prikazuje krivulju sistoličkog krvnog tlaka, a crvena dijastoličkog krvnog tlaka. Vertikalna plava linija označava trenutak podizanja stola tj. ispitanika do položaja od 70°. Vidljiv je manji porast srčane frekvencije bez promjene u vrijednostima tlaka. PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*. HR – puls, BP - arterijski krvni tlak, sBP – sistolički krvni tlak, dBP – dijastolički krvni tlak.

Postoje tri vrste patološkog odgovora u *tilt table* testu: vazovagalna sinkopa, ortostatska hipotenzija (OH) i sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS). Tipovi vazovagalne sinkope opisani su u Tablici 6 (42). OH se definira kao održani pad tlaka koji se javlja unutar 3 minute od postavljanja ispitanika u uspravni položaj za više od 20 mmHg sistoličkog i/ili 10 mmHg dijastoličkog u odnosu na ležeći položaj (43). POTS je obilježen porastom srčane frekvencije za više od 30 otkucaja u minuti u uspravnom položaju u odnosu na vrijednosti u ležećem položaju, odnosno porastom pulsa iznad 120 otkucaja u minuti u uspravnom položaju, bez pada u vrijednostima tlaka kod bolesnika starijih od 18 godina (43) uz prisustvo simptoma ortostatske intolerancije u trajanju od 3 mjeseca.

Ostali testovi koji ispituju funkciju autonomnih kardiovaskularnih refleksa su Valsalva manevar i test dubokog disanja (41). Valsalva manevarom ispituje se promjena pulsa i srčane frekvencije za vrijeme forsiranog ekspirija.

Vrsta vazovagalne sinkope	Opis
Tip 1, miješana	Puls ne pada na razinu nižu od 40 otkucaja u minuti duže od 10 sekundi. Ako se javi asistola, ne traje duže od 3 sekunde. Krvni tlak pada prije pada pulsa.
Tip 2A, kardioinhibitorna bez asistole	Puls pada na razinu ispod 40 otkucaja u minuti, ali ne dolazi do asistole u trajanju dužem od 3 sekunde. Krvni tlak pada prije pada pulsa.
Tip 2B, kardioinhibitorna s asistolom	Prisutna je asistola u trajanju dužem od 3 sekunde. Krvni tlak pada prije ili zajedno s padom pulsa.
Tip 3, vazodepresorna	Puls ne pada za više od 10% od svoje najveće vrijednosti.

Tablica 6. Modificirana VASIS klasifikacija vazovagalne sinkope. Modificirano prema Brignole et al 2000.

Za potrebe testa ispitanik puše u cjevčicu spojenu na sfingomamometar jačinom od 40 mmHg kroz 15 sekundi. Hemodinamski odgovor na nagli i kratkotrajni porast intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka kod zdravih ispitanika dijeli se u četiri faze. U fazi I prisutan je kratkotrajni porast krvnog tlaka i pad srčane frekvencije zbog kompresije aorte i povećanog udarnog volumena srca. U fazi II prisutan je pad krvnog tlaka u ranoj fazi zbog smanjenog venskog priljeva u srce te postupni porast tlaka prema početnim vrijednostima u kasnoj fazi II zbog povećanja perifernog otpora. U fazi III dolazi do pada tlaka i porasta srčane frekvencije jer ispitanik prestaje s izdisanjem čime dolazi do naglog pada intratorakalnog tlaka. Fazu IV obilježava ponovni porast tlaka iznad početnih vrijednosti zbog zaostale vazokonstrukcije i sada normalnog venskog priljeva u srce. Odgovor krvnog tlaka na Valsalva manevar u pojedinim fazama odražava simpatičku adrenergičku funkciju. Parasimpatička kardiovagalna

aktivnost određena je Valsalva indeksom koji se izračunava kao omjer najviše i najniže frekvencije prilikom izvođenja testa.

U testu dubokog disanja ispitanik treba duboko i ravnomjerno disati tijekom jedne minute tako da inspirij i ekspirij traju po pet sekundi čime nastaje šest ciklusa disanja u mjerenoj minuti. Ovim testom dolazi do respiratorne sinusne aritmije koja nastaje aktivacijom vagalnog živca te se prosjek razlika najvećih tahikardija u inspiriju i bradikardija u ekspiriju koristi kao mjera parasimpatičke funkcije.

Jedna od metoda ispitivanja djelovanja kardiovaskularnog AŽS-a koje se sve više koristi je analiza varijabilnosti srčane frekvencije (*heart rate variability* – HRV). Ovom metodom ispituje se razinu simpatičkog i parasimpatičkog utjecaja na srčanu aktivnost mjerenjem intervala između R zubaca (R-R interval) na elektrokardiogramu (EKG), odnosno frekvencije R-R intervala (44). Za takvu analizu nužno je bilježenje srčane aktivnosti mjerenjem svakog pojedinog otkucaja, tzv. *beat-to-beat* mjerenje. Na taj način određujemo frekvenciju između R-R intervala u određenom vremenskom periodu, a visinu zabilježene frekvencije koristimo kao parametar autonomne funkcije. Varijabilnost srčanog ritma može se dakle pratiti u vremenskoj i frekvencijskoj domeni. Metode frekvencijske domene se temelje na spektralnoj analizi. Dvije su tehnike spektralne analize HRV-a, parametrijska – autoregresijsko modeliranje (AR) i neparametrijska – Fourierova transformacija (*fast Fourier transform* - FFT). Obje metode daju slične rezultate (45). Tako se filtriranjem HRV-a i spektralnom analizom bilježe odgovori frekvencije visokog spektra (*high frequency* – HF: 0,15-0,4 Hz) koji odgovaraju aktivnosti vagalnog živca, odnosno parasimpatikusa, te odgovori frekvencije niskog spektra (*low frequency* – LF: 0,04-0,15 Hz) koji su rezultat aktivnosti simpatikusa (45). Uz HF i LF izračunava se i omjer LF/HF koji se smatra indeksom simpatičko-vagalne ravnoteže te HF.nu i LF.nu - normalizirane jedinice snage visokog odnosno niskog spektra (45). Za praćenje srčanog ritma u vremenskoj domeni

najčešće se koristi standardna devijacija između dva normalna otkucaja (*SDNN-standard deviation of normal to normal R-R intervals*). SDNN je odraz ukupnog HRV-a. HRV sam po sebi reflektira regulatorni kapacitet srca koji je bitan za adekvatni odgovor na vanjske i unutarnje podražaje kao što su fizička aktivnost i stres (44). Niska razina HRV-a odraz je snižene adaptivne mogućnosti srca i predstavlja neovisan rizik mortaliteta od svih bolesti (46).

Od laboratorijskih ispitivanja funkcije AŽS-a bitno je određivanje razine kateholamina u krvi, odnosno adrenalina (A) i noradrenalina (NA). Otkriće uloge NA kao markera simpatičke aktivnosti potječe iz 1957. godine kada je dokazano da je količina NA u određenom organu proporcionalna električnoj stimulaciji simpatičkih živaca tog organa (47). Komplementarna pretraga za funkciju parasimpatikusa ne postoji zbog kratkog poluživota acetilkolina u plazmi uslijed brzog djelovanja acetilkolin esteraze. Koncentracija NA u plazmi ovisi o otpuštanju NA iz simpatičkih živaca te o njegovom vraćanju u stanicu djelovanjem NA transportera. Razine NA u uspravnom položaju dva do tri puta su veće u odnosu na ležeći položaj zbog aktivacije baroreceptornog mehanizma (41). Mjerenje razina NA ima ulogu u ispitivanju sindroma ortostatske intolerancije pružajući informacije o očuvanosti simpatičkog sustava.

1.3. Poremećaji kardiovaskularnog autonomnog živčanog sustava u multiploj sklerozi

Poremećaji kardiovaskularnog AŽS-a često su prisutni u MS-u (48). U tijeku bolesti otprilike dvije trećine oboljelih imat će znakove oštećenja AŽS-a (49). Učestalost kardiovaskularnog AD-a u pojedinim istraživanjima ovisi o vrsti i broju testova koji se koriste. Dok neka istraživanja provode punu bateriju testova uključujući *tilt table* test, ispitivanje Valsalva manevra i test dubokog disanja, druga koriste samo neke od njih. Meta-

analiza istraživanja koja su procjenjivale učestalost kardiovaskularnog autonomnog oštećenja u MS-u pokazala je da ona značajno ovisi o broju patoloških autonomnih testova kojim se definira kardiovaskularna AD. Tako ako se kardiovaskularna AD definira postojanjem jednog patološkog testa tada je prisutna u 42% oboljelih od MS-a, a ako se definira postojanjem bar dva patološka testa tada je prisutna u 19% bolesnika (50). Što se tiče etiologije, smatra se da AD u MS-u nastaje zbog demijelinizacijskih lezija koje oštećuju autonomne jezgre u periventrikularnim jezgrama moždanog debla kao i zbog atrofije leđne moždine što dovodi do oštećenja ascedentnih i descendentnih autonomnih puteva (51, 52). Također, ukupna količina demijelinizacijskih lezija na MR-u povezana je s pojavom autonomnog oštećenja (53). S dužinom trajanja MS-a povećava se broj bolesnika koji imaju AD dok razina EDSS-a nije jasno povezana s autonomnim poremećajima (54). S druge strane, osobe s MS-om koje imaju EDSS veći od 3 pokazuju smanjen odgovor hormona rasta na primjenu klonidina u odnosu na osobe s MS-om i EDSS-om manjim od 3 (50). Jedno prospektivno istraživanje pokazalo je progresiju autonomnog oštećenja u MS-u unatoč stabilnoj kliničkoj slici i nalazu MR-a što upućuje da AD može poslužiti kao pokazatelj subkliničke progresije bolesti (55).

Simptome ortostatske intolerancije ima oko polovina osoba s MS-om dok više od 60% osoba s RRMS-om ima znakove ortostatske intolerancije na formalnom testiranju (56, 57). Do sada nisu rađena istraživanja o učestalosti patološkog odgovora na ortostatsku provokaciju u CIS-u. Simptomi ortostatske intolerancije često su nespecifični, mogu se očitovati kao omaglica, palpitacije ili osjećaj slabosti koji se javljaju u uspravnom položaju, a smanjuje se u ležećem položaju. Nastaju zbog nedostatne simpatičke vazokonstrikcije koja je nužna u uspravnom položaju za održavanje adekvatnog sistemskog krvnog tlaka te posljedičnoj OH (56). Simptomi OH javljaju se zbog globalne cerebralne hipoperfuzije što može imati negativan utjecaj i na kognitivnu funkciju bolesnika kada se nalaze u uspravnom položaju (58). Međutim, ako je pad tlaka dovoljno izražen, osim neugodnih simptoma može

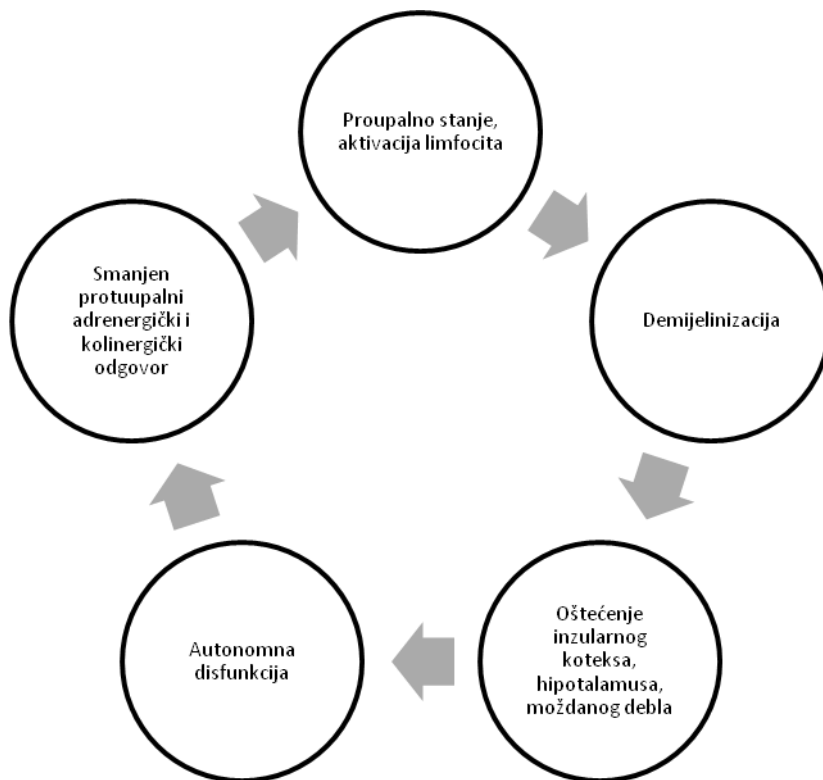
doći i do padova i recidivirajućih gubitaka svijesti (59). Drugi oblik ortostatske intolerancije je POTS koji je obilježen prekomjernom tahikardijom u uspravnom položaju. POTS je češće prisutan u oboljelih od MS-a u odnosu na zdrave kontrole najvjerojatnije zbog oštećenja modulacije varijabilnosti srčane frekvencije demijelinizacijskim lezijama moždanog debla (52, 60, 61). Jedna od najizraženijih tegoba kod bolesnika s POTS-om je kronični umor što je ujedno i jedan od najčešćih simptoma MS i procjenjuje se da je prisutan u više od 80% bolesnika (62). Nekoliko istraživanja provedeno je s pitanjem povezanosti umora u MS-u i oštećenja AŽS-a. Iako rezultati nisu uniformni, istraživanja koja su koristila HRV analizu pokazala su da je umor povezan s hipoadenergičnim ortostatskim odgovorom, odnosno poremećenom simpatiko-vagalno ravnotežom u uspravnom položaju (63, 64). Nedavno istraživanje pokazalo je da oboljeli od RRMS-a imaju smanjena spontana izbijanja u mišićnim simpatičkim živcima kao i da imaju niže razine noradrenalina u krvi u odnosu na zdrave kontrole što znači da je u MS-u prisutno generalizirana simpatička hipoaktivnost (65).

Oštećenja kardiovaskularnog autonomnog sustava u MS-u mogu se prezentirati i puno težim simptomima. Poznato je da akutno oštećenje SŽS-a, poput infarkta mozga, intracerebralnog krvarenja, ali i demijelinizacijskih lezija, može izazvati naglo oslobađanje kateholamina što dovodi do oštećenja kardijalnih miocita i poremećaja provođenja kroz endokardijalni provodni sustav izazivajući aritmije (66, 67, 68). Opisani su i slučajevi kardiogenog šoka i plućnog edema u MS-u nastalih zbog demijelinizacijskih lezija moždanog debla (69, 70). Stoga kod osoba s MS-om nova pojava kardioloških simptoma može zapravo predstavljati relaps bolesti. Također, u bolesnika s MS-om nađen je snižen HRV što samo po sebi nosi rizik od srčanih bolesti, ali i mortaliteta općenito (46, 71). Očuvanost funkcije AŽS-a je bitna i u praćenju oboljelih od MS-a koji primaju imunomodulacijsku terapiju. Naime, poznato je da fingolimod ima potencijalne kardijalne nuspojave u smislu opasnosti od razvoja bradikardije i atrioventrikulskog bloka kod prve primjene lijeka. Jedno istraživanje je

pokazalo povezanost pojave navedenih nuspojava i povišenog tonusa parasimpatikusa, odnosno sniženog tonusa simpatikusa (72, 73).

1.4. Povezanost autonomnog i imunološkog sustava u multiploj sklerozi

Istraživanja o poremećajima AŽS-a u MS-u uglavnom se bave pitanjem posljedica koje MS ima na funkciju autonomnog sustava (48). Međutim, interakcija autonomnog i imunološkog sustava po svojoj je prirodi dvosmjerna. Poznato je da su na limfocitima prisutni adrenergički i kolinergički receptori kojima AŽS utječe na imunološki odgovor (74). Simpatička aktivnost inhibira stvaranje Th-1 proupalnih citokina i stimulira produkciju Th-2 protuupalnih citokina čime smanjuje upalni odgovor koji je karakterističan za aktivnu fazu MS-a (75). Također, noradrenalin ima inhibirajući učinak na antigen prezentirajuću funkciju astrocita, a manjak stanične razine noradrenalina u SŽS-u izaziva aktivaciju makrofaga (76). Time simpatička disfunkcija, koja je izraženija u fazi relapsa, dodatno pogoršava upalni odgovor tipičan za MS (77). Parasimpatikus također modulira funkciju imunološkog sustava putem kolinergičkog protuupalnog puta. Vagalni živac služi, s jedne strane, kao aferentna grana primajući informacije o upalnom stanju na periferiji djelovanjem interleukina 1 dok, s druge strane, djeluje i kao eferentna grana stimulirajući protuupalni odgovor putem nikotinskih acetilkolinskih receptora na imunološkim stanicama (78). Navedeno upućuje na kompleksnost interakcije AŽS-a i imunološkog sustava i svojevrsni začarani krug koji se stvara kod autonomnog oštećenja u MS-u (Slika 2).



Slika 2. Međudjelovanje autonomne disfunkcije i upalnog odgovora u multiploj sklerozi. Modificirano prema Racosta 2016.

2.Hipoteza

Učestalost patološkog odgovora na ortostatsku provokaciju je u korelaciji sa stupnjem oštećenja i nalazom MR-a u bolesnika s CIS-om.

3.Ciljevi

3.1. Opći cilj istraživanja

Osnovni cilj ovog istraživanja je procijeniti ovisi li učestalost patološkog odgovora na ortostatsku provokaciju u bolesnika oboljelih od CIS-a o stupnju oštećenja i nalazu MR-a mozga.

3.2. Specifični ciljevi istraživanja

1. Povezanost između pozitivnih autonomnih nalaza i prisutnosti demijelinizacijskih lezija na MR-u na određenim lokacijama – supratentorijski, u moždanom deblu, malom mozgu i leđnoj moždini.
2. Povezanost između pozitivnih autonomnih nalaza i stupnja onesposobljenosti izraženog EDSS-om i BS FS-om (*brainstem functional system score*).

4. Ispitanici i metode

4.1. Ispitanici

Ispitivanje je dizajnirano kao prospektivna studija. U istraživanju su sudjelovali bolesnici stariji od 18 godina kojima je postavljena dijagnoza CIS-a.

U istraživanje su dodatno uključene i zdrave kontrole radi usporedbe rezultata analize HRV-a.

Dijagnoza CIS-a postavljena je na temelju sljedećih kriterija (28):

1. Akutni ili subakutni razvoj neuroloških simptoma i /ili znakova koji traju duže od 24 sata, a bez znakova povišene temperature i infekcije.
2. Prisutnost karakteristične T2 hiperintenzivne demijelinizacijske lezije veće od 3 mm na MR-u mozga ili leđne moždine na jednoj od tipičnih lokacija: jukstakortikalno/kortikalno, periventrikularno, infratentorijski, leđna moždina.

Isključujući kriteriji:

1. Patološke promjene na EKG-u
2. Prisutnost u anamnezi:
 - a) koronarne bolesti srca
 - b) stenoze intra ili ekstrakerebralnih arterija
3. Dokazana polineuropatija neovisno o etiologiji
4. Pojava sinkope prije prvog simptoma CIS-a
5. Prisutstvo autonomne disfunkcije prije prvog simptoma CIS-a

4.2. Metode

Svim bolesnicima s dijagnozom CIS-a koji su imali učinjen MR mozga u zadnjih 30 dana te su potpisali informirani pristanak napravljen je *pain provoked head up tilt table test* (PP-HUT) prema standardnom protokolu Laboratorija za ispitivanje autonomnog živčanog sustava Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb (79). Bolesnicima je također uzet uzorak venske krvi za određivanje koncentracije kateholamina u krvi. Zdravim kontrolama napravljen je *tilt table* test bez bolnog podražaja te nije rađena usporedba ishoda testiranja s rezultatima iz skupine bolesnika s CIS-om. Kod zdravih kontrola pratili su se samo HRV parametri.

Test se izvodi u tihoj sobi, bolesnici su dobili upute da jutro pred testiranje ne konzumiraju kavu i ne puše ili unose nikotin drugim pripravcima. Nakon što bi legli na stol za ispitivanje bolesnicima se postavila manžeta za kontinuirano mjerenje krvnog tlaka na kažiprst i srednji prst lijeve šake, na desnu nadlakticu manžeta za intermitentno mjerenje krvnog tlaka te EKG elektrode na četiri odvoda. Periferni venski put postavljen je na antekubitalnu ili radijalnu venu desne ruke. Krvni tlak i broj otkucaja srca su se kontinuirano mjerili pomoću *Task Force Monitor*-a (CNSystem Medizintechnik AG, Austria).

PP-HUT se sastoji od dvije faze. Prva faza sastoji se od mirnog ležanja u trajanju od 10 minuta. Druga faza sastoji se od pasivnog podizanja u položaj od 70 stupnjeva u trajanju od 15 minuta. Ako nakon 10 minuta ne dođe do patološkog odgovora primjenjuje se bolni podražaj ubodom igle debljine 0,7 mm u dorzum šake i pacijent ostaje u uspravnom položaju još 5 minuta. Ako ni tada ne dođe do promjene u tlaku i radu srca bolesnik će biti vraćen u ležeći položaj i pretraga je time završena.

Parametri ishoda:

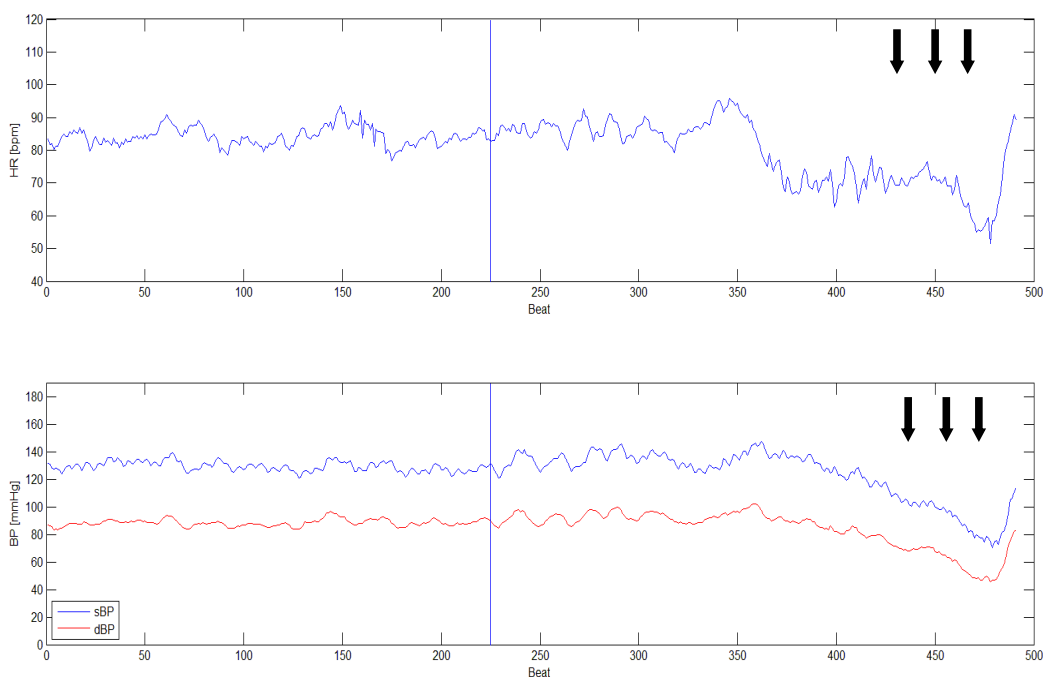
1. Fiziološki odgovor (Slika 1) – ubrzanje pulsa za 10 do 30 otkucaja u minuti uz povišenje sistoličkog tlaka do 10 mmHg bez značajne promjene dijastoličkog tlaka.

2. Vazovagalna sinkopa (Slika 3):

a) Miješani tip (tip 1) – prvo dolazi do pada tlaka nakon čega slijedi pad pulsa. Ako se puls spusti ispod 40 otkucaja u minuti, to ne traje duže od 10 sekundi.

b) Kardioinhibitorni tip (tip 2) – postoje dvije podgrupe:

2A – prvo dolazi do pada tlaka nakon čega slijedi pad pulsa. Puls se spušta ispod 40 otkucaja u minuti u trajanju dižem od 10 sekundi, a ako se javi asistola ne traje duže od 3 sekunde.

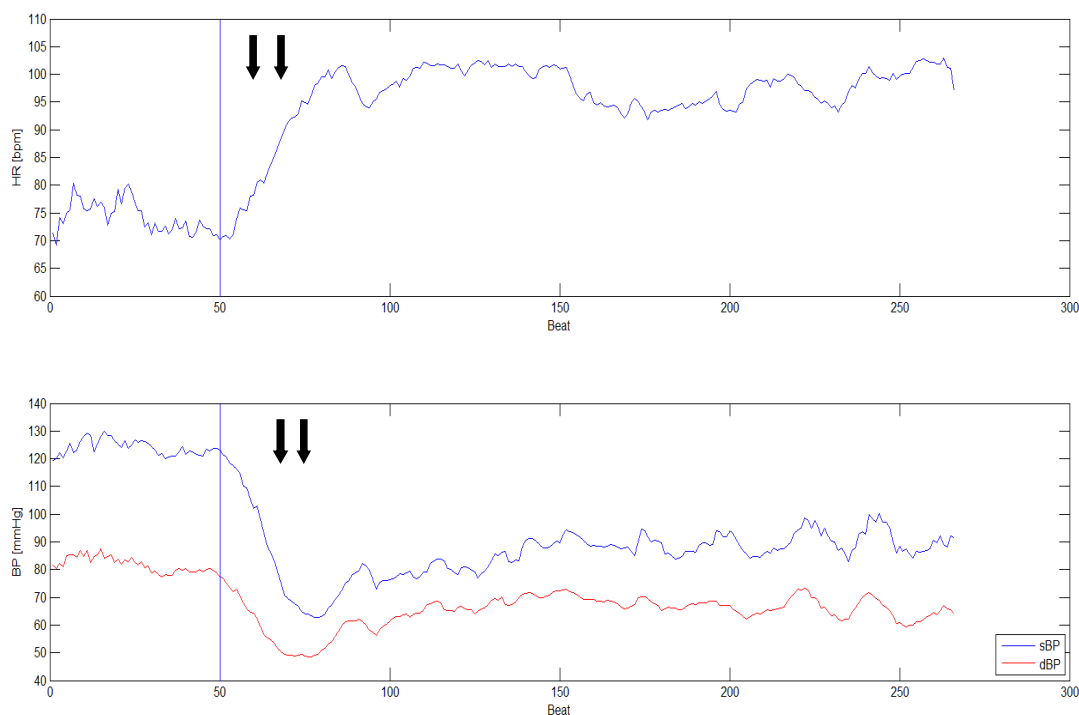


Slika 3. Nalaz sinkope na PP-HUT-u. Horizontalna plava linija u gornjem prozoru označava vrijednosti pulsa. U donjem prozoru plava linija prikazuje krivulju sistoličkog krvnog tlaka, a crvena dijastoličkog krvnog tlaka. Vertikalna plava linija označava trenutak podizanja stola tj. ispitanika do položaja od 70°. Vidljiv je pad pulsa i tlaka (crne strelice). PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*. HR – puls, BP - arterijski krvni tlak, sBP – sistolički krvni tlak, dBP – dijastolički krvni tlak.

2B – asistola traje duže od 3 sekunde. Do pada pulsa dolazi prije ili zajedno s padom tlaka.

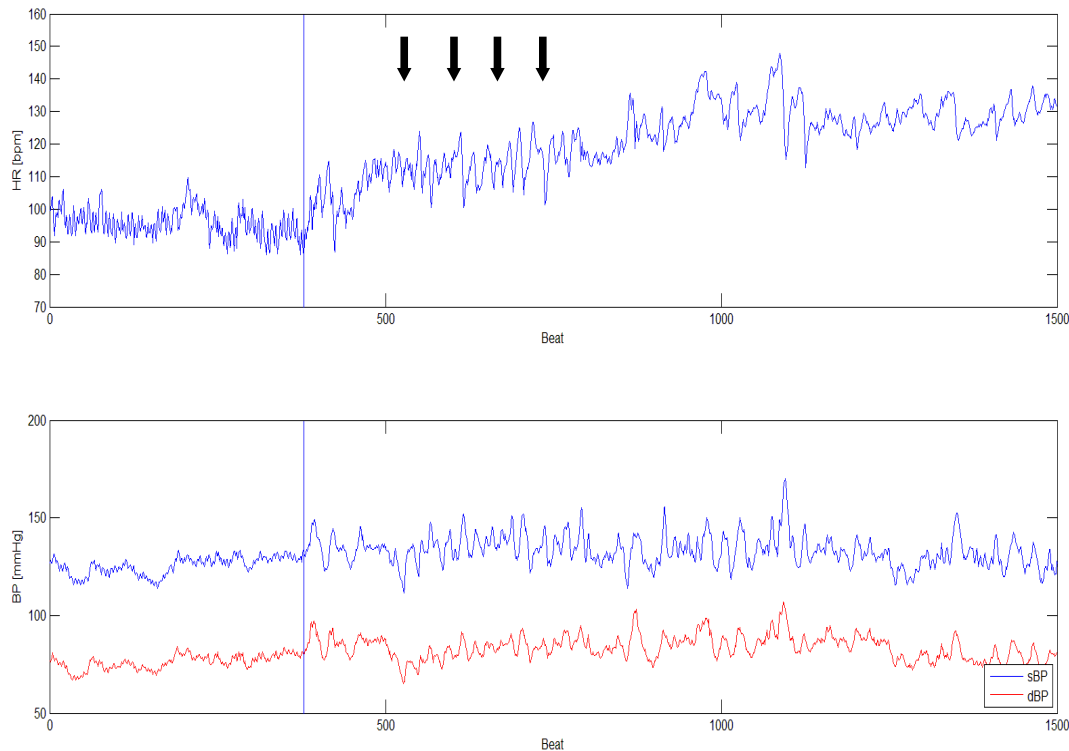
c) Vazodepresorni tip (tip3) – dolazi do pada tlaka, a puls se ne mijenja za više od 10%.

3. OH (Slika 4) – održani pad sistoličkog tlaka za najmanje 20 mmHg i/ili dijastoličkog za najmanje 10 mmHg u prve tri minute od podizanja.



Slika 4. Nalaz OH na PP-HUT-u. Horizontalna plava linija u gornjem prozoru označava vrijednosti pulsa. U donjem prozoru plava linija prikazuje krivulju sistoličkog krvnog tlaka, a crvena dijastoličkog krvnog tlaka. Vertikalna plava linija označava trenutak podizanja stola tj. ispitanika do položaja od 70° . Vidljiv je pad tlaka uz porast pulsa (crne strelice). OH – ortostatska hipotenzija, PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*, HR – puls, BP - arterijski krvni tlak, sBP – sistolički krvni tlak, dBP – dijastolički krvni tlak.

4. POTS (Slika 5) – povećanje pulsa na 120 ili više otkucaja u minuti, odnosno održano povećanje pulsa za 30 ili više otkucaja u minuti u odnosu na razinu pulsa prije ortostatske provokacije unutar prvih 10 minuta od uz prisustvo simptoma ortostatske intolerancije u trajanju od 3 mjeseca.



Slika 5. Nalaz POTS-a na PP-HUT-u. Horizontalna plava linija u gornjem prozoru označava vrijednosti pulsa. U donjem prozoru plava linija prikazuje krivulju sistoličkog krvnog tlaka, a crvena dijastoličkog krvnog tlaka. Vertikalna plava linija označava trenutak podizanja stola tj. ispitanika do položaja od 70° . Vidljiv je porast pulsa nakon podizanja stola (crne strelice). POTS – sindrom posturalne ortostatske tahikardije, PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*, HR – puls, BP - arterijski krvni tlak, sBP – sistolički krvni tlak, dBP – dijastolički krvni tlak.

Za spektralnu analizu HRV-a korišten je *Kubios HRV Standard 3.0.0.* program (Department of Applied Physics, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland). HRV je analiziran unutar 5-minutnog intervala *beat to beat* podataka snimljenih TFM-om za vrijeme testiranja pacijenata. Za analizu podataka u ležećem položaju i u tilt položaju odabrani su najstabilniji 5-minutni intervali. Korišteni su podaci iz parametrijske spektralne analize – autoregresijskog modeliranja (AR), a od parametara za daljnju statističku obradu uzeti su HF, LF, LF/HF, HF.nu, te SDNN.

Uzorci krvi sakupljani su iz periferne vene iz unaprijed postavljenog venskog puta nakon 10 minuta prve faze ležanja te 10 minuta nakon tilta. Ukoliko je testiranje moralo biti prekinuto zbog vazovagalne sinkope prije isteka 10 minuta u uspravnom položaju krv je

uzeta odmah po spuštanju ili za vrijeme spuštanja u ležeći položaj. Krv se uzimala u epruvete koje sadržavaju EGTA i reducirani glutation (Kabevette ® N, Kabe Labortechnik GmbH). Koncentracije kateholamina mjerene su pomoću visokotlačne tekućinske kromatografije (HPCL Prominence; Shimadzu GmbH) s elektromehaničkim detektorom CLC 100 (Chromosystem GmbH).

4.3. Statistička analiza podataka

Za statističku analizu podataka je korištena programska podrška *IBM SPSS Statistics* 20. Podaci su prikazani u grafičkom i tabličnom obliku. Primjenom Kolmogorov- Smirnov testa analiziralo se da li podatci imaju normalnu distribuciju. U analizi kvantitativnih podataka su korišteni, s obzirom na distribuciju, nezavisni parametrijski t-test i neparametrijski Mann-Whitneyev test, dok se za utvrđivanje razlika u distribuciji kvalitativnih varijabli koristio χ^2 test. Korelacija između određenih varijabli ispitala se pomoću Spearmanove korelacije. P vrijednosti manje od 0,05 smatrale su se statistički značajnima.

5. Rezultati

5.1. Deskriptivni podatci

U istraživanje je ukupno uključeno 268 ispitanika, 210 osoba s dijagnozom CIS-a te 58 zdravih ispitanika. U skupini zdravih ispitanika bilo je 38 (66%) žena i 20 (34%) muškaraca prosječne dobi $30,93 \pm 9,40$ godina. Prosječne vrijednosti pulsa i krvnog tlaka u ležećem položaju i u *tiltu* kod zdravih kontrola prikazane su u Tablici 7.

Varijabla	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
Sistolički RR _{leži}	111,50	12,05
Dijastolički RR _{leži}	69,21	9,30
HR _{leži}	74,81	11,00
Sistolički RR _{tilt}	110,98	12,32
Dijastolički RR _{tilt}	73,36	9,82
HR _{tilt}	90,21	10,62

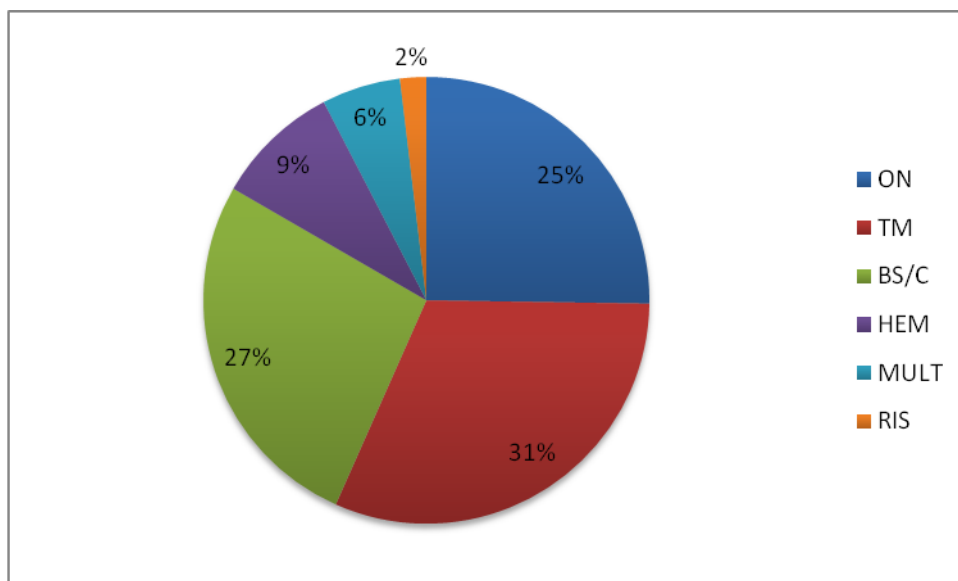
Tablica 7. Prosječne vrijednosti krvnog tlaka i pulsa svih zdravih kontrola. RR -arterijski krvni tlak, HR - puls.

U skupini bolesnika s CIS-om bilo je 140 (67%) žena i 70 (33%) muškaraca.

Najmlađi bolesnik imao je 18 godina, a najstariji 59. Srednja dob bila je $32,59 \pm 9,15$ godina.

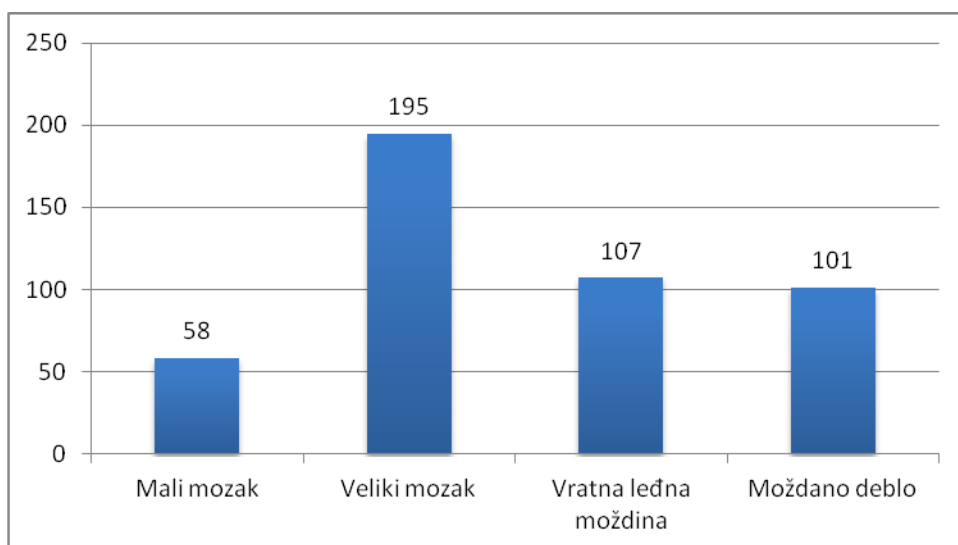
Najčešća klinička manifestacija CIS-a bio je transversalni mijelitis kojim se prezentiralo 66 (31%) bolesnika, zatim 56 (27%) bolesnika sa sindromom oštećenja moždanog debla, 53

(25%) bolesnika s optičkim neuritisom. Simptome hemisferalnog oštećenja imalo je 19 (9%), multifokalno oštećenje 12 (6%) te RIS 4 (2%) bolesnika (Slika 6).



Slika 6. Postotak bolesnika prema vrsti CIS-a. ON – optički neuritis, TM – tranverzalni mijelitis, BS/C – moždano deblo i mali mozak, HEM – hemisferalni, MULT – multifokalni, RIS – radiološki izolirani sindrom.

Lezije u velikom mozgu nađene su kod 195 (93%) bolesnika s CIS-om, lezije u vratnoj leđnoj moždini kod 107 (51%) bolesnika, u moždanom deblu kod 101 (48%) pacijenta, a u malom mozgu kod 58 (28%) bolesnika (Slika 7).



Slika 7. Lokalizacija lezija na MR-u kod pacijenata s CIS-om.

Bolesnici koji su imali lezije u moždanom deblu su ih najčešće imali u ponsu (73%), zatim u produženoj moždini (35%) te u mezencefalonu (33%).

Bolesnici s CIS-om imali su EDSS u rasponu od 0 do 4 s prosječnim EDSS-om 1,5.

Prosječne vrijednosti pulsa i krvnog tlaka u ležećem položaju i u *tilt*-u bolesnika s CIS-om prikazane su u Tablici 8.

Varijabla	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
Sistolički RR _{leži}	112,18	10,73
Dijastolički RR _{leži}	70,44	8,41
HR _{leži}	71,16	10,64
Sistolički RR _{tilt}	107,15	15,78
Dijastolički RR _{tilt}	71,89	11,85
HR _{tilt}	91,56	15,08

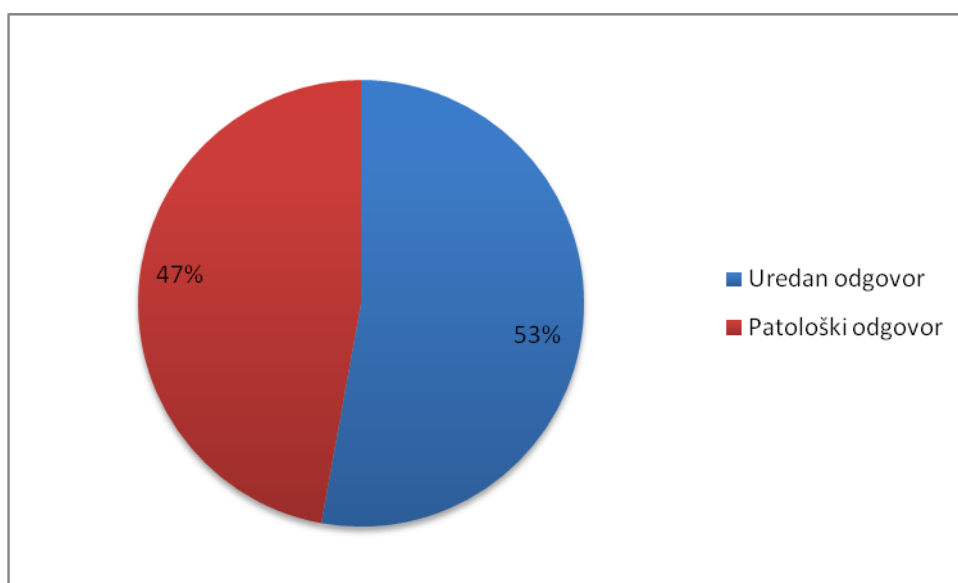
Tablica 8. Prosječne vrijednosti krvnog tlaka i pulsa svih bolesnika s CIS-om.
RR - krvni tlak, HR - puls.

Prosječne vrijednosti adrenalina i noradrenalina u ležećem položaju i u *tilt*-u bolesnika s CIS-om prikazane su u Tablici 9.

Varijabla	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Medijan	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
$A_{leži}$ (nmol/L)	0,18	0,13	0,13	0,04	1,11
$NA_{leži}$ (nmol/L)	1,19	0,73	1,01	0,13	5,06
A_{staj} (nmol/L)	0,39	0,41	0,27	0,07	2,99
NA_{staj} (nmol/L)	2,60	1,26	2,40	0,33	10,01

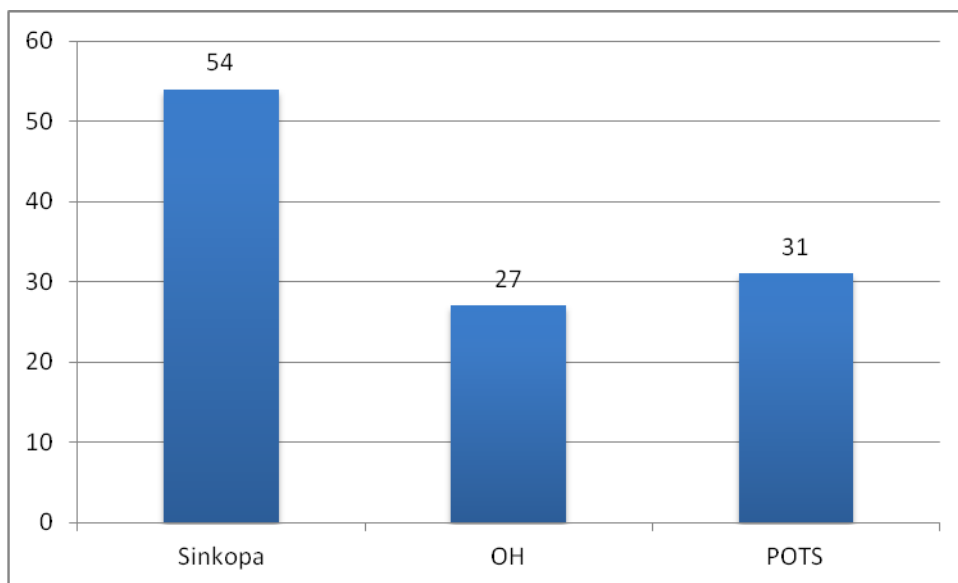
Tablica 9. Prosječne vrijednosti adrenalina i noradrenalina svih pacijenata s CIS-om.
NA - noradrenalin, A – adrenalin,

Patološki odgovor na PP-HUT testiranju imalo je 99 (47,1%) bolesnika, dok je 111 (52,9%) bolesnika imalo uredan odgovor (Slika 8).



Slika 8. Učestalost patološkog odgovora na ortostatsku provokaciju kod pacijenata s CIS-om.

Vazovagalnu sinkopu je imalo 54 (25,7%), OH 27 (12,9%) pacijenata a POTS njih 31 (14,8%). Rezultati su prikazani na Slici 9.



Slika 9. Učestalost vrste patološkog odgovora na PP-HUT testiranju kod bolesnika s CIS-om. OH-ortostatska hipotenzija, POTS-sindrom posturalne ortostatske tahikardije.

5.1.1. Usporedba skupine bolesnika s CIS-om i skupine zdravih ispitanika

Nije bilo statistički značajne razlike u dobi i spolu između skupine bolesnika s CIS-om i zdravih ispitanika (Tablice 10 i 11).

	CIS	Zdravi	P vrijednost
Muškarci	140	38	0,876
Žene	70	20	

Tablica 10. Usporedba zdravih kontrola i pacijenata s CIS-om prema spolu.
CIS – klinički izolirani sindrom

Varijabla		Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
Dob	CIS	210	137,81	28940,50	0,183
	Zdravi	58	122,51	7105,50	

Tablica 11. Usporedba zdravih ispitanika i bolesnika s CIS-om prema dobi.
CIS – klinički izolirani sindrom

Bolesnici s CIS-om imali su statistički značajno niži puls u fazi ležanja od zdravih ispitanika.

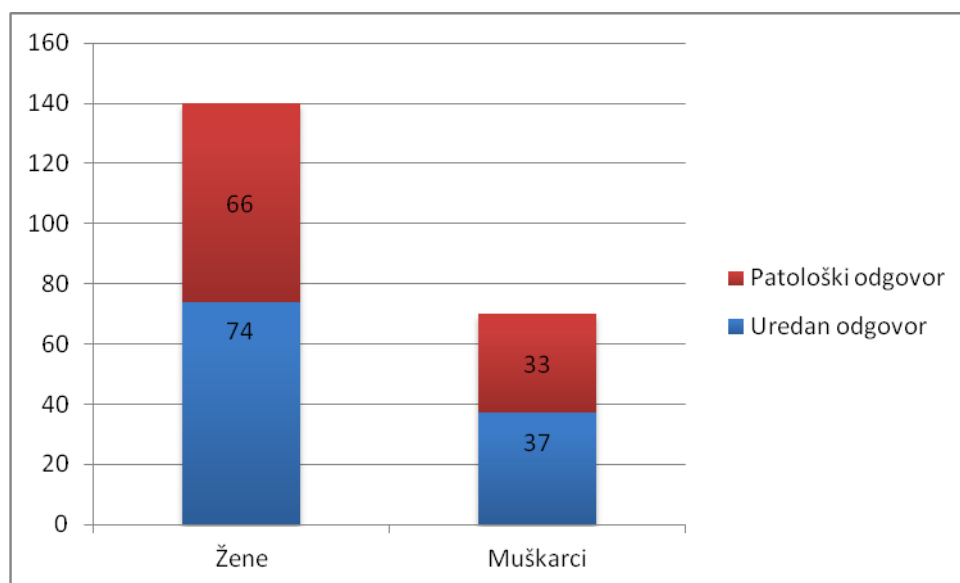
U ostalim varijablama nije nađena značajna razlika. Rezultati su prikazani u Tablici 12.

Varijabla	Skupina 0 - CIS 1 - Zdravi	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
Sistolički RR leži	0	209	112,18	10,73	0,680
	1	58	111,50	12,05	
Dijastolički RR leži	0	209	70,44	8,41	0,334
	1	58	69,21	9,30	
HR leži	0	209	71,16	10,64	0,022
	1	58	74,81	11,00	
Sistolički RR _{tilt}	0	209	107,15	15,78	0,088
	1	58	110,98	12,32	
Dijastolički RR _{tilt}	0	209	71,89	11,85	0,388
	1	58	73,36	9,82	
HR _{tilt}	0	209	91,56	15,08	0,524
	1	58	90,21	10,62	

Tablica 12. Rezultati statističke analize za razliku između skupine zdravih kontrola i skupine s CIS-om u pojedinim varijablama. NA - noradrenalin, RR -arterijski krvni tlak, HR – puls, CIS – klinički izolirani sindrom.

5.2. Patološki odgovor

Od 99 bolesnika s patološkim odgovorom 66 (67%) su bile žene, a 33 (34%) muškarci. U skupini bez patološkog odgovora bile su 74 (67%) žene i 37 (34%) muškaraca. Nije bilo razlike u učestalosti patološkog odgovora prema spolu, $p=1,000$ (Slika 10).



Slika 10. Učestalost patološkog odgovora ovisno o spolu u skupini bolesnika s CIS-om.

Nije bilo statistički značajne razlike u krvnom tlaku i puls u fazi ležanja, dok su u fazi *tilt-a* vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka bile niže, a puls viši u skupini koja je imala patološki odgovor. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji adrenalina i noradrenalina između bolesnika koji su imali patološki odgovor u PP-HUT-u i onih koji su imali uredan odgovor (Tablice 13 i 14).

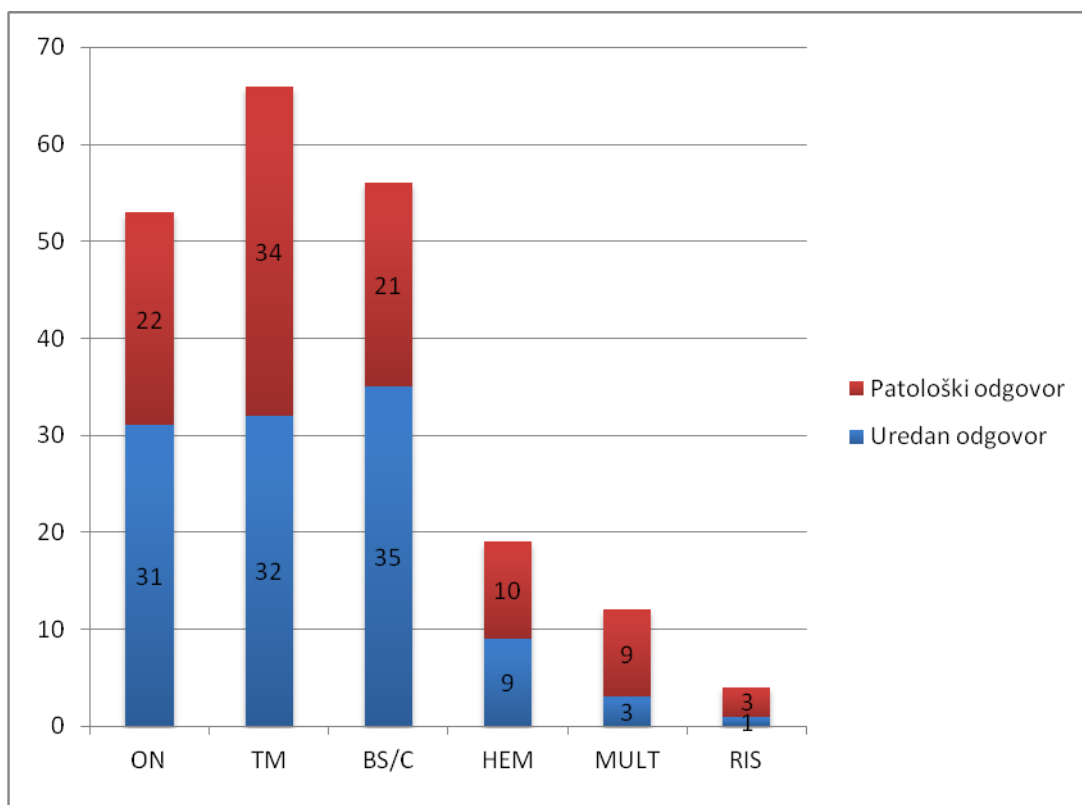
Varijabla	Patološki odgovor 0-NE 1-DA	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA_{tilt} (nmol/L)	0	97	2,50	1,20	0,250
	1	88	2,71	1,32	
Sistolički RR_{leži}	0	110	113,46	10,57	0,068
	1	99	110,75	10,79	
Dijastolički RR_{leži}	0	110	71,45	7,75	0,700
	1	99	69,33	9,01	
HR_{leži}	0	110	70,51	9,65	0,354
	1	99	71,88	11,65	
Sistolički RR_{tilt}	0	110	111,80	13,18	<0,001
	1	99	101,98	16,85	
Dijastolički RR_{tilt}	0	110	74,60	9,80	<0,001
	1	99	68,89	13,19	
HR_{tilt}	0	110	87,91	12,53	<0,001
	1	99	95,61	16,63	

Tablica 13. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez patološkog odgovora u pojedinim varijablama. NA - noradrenalin, RR - krvni tlak, HR - puls.

Varijabla	Patološki odgovor 0-NE 1-DA	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
A_{leži} (nmol/L)	0	96	93,83	9007,50	0,721
	1	88	91,05	8012,50	
A_{tilt} (nmol/L)	0	97	88,71	8604,50	0,252
	1	88	97,73	8600,50	
NA_{leži} (nmol/L)	0	96	94,14	9037,50	0,663
	1	88	90,71	7982,50	

Tablica 14. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez patološkog odgovora u pojedinim varijablama. A – adrenalin, NA – noradrenalin.

Nije bilo statistički značajne povezanosti između određenih vrsta CIS-a i patološkog odgovora na PP-HUT-u, $p=0,128$. Rezultati su prikazani na Slici 11.



Slika 11. Rezultati analize za povezanost tipa CIS-a i patološkog odgovora. ON – optički neuritis, TM – tranverzalni mijelitis, BS/C – moždano deblo i mali mozak, HEM – hemisferalni, MULT – multifokalni, RIS – radiološki izolirani sindrom.

Nije bilo statistički značajne razlike između EDSS-a i BS FS-a u skupinama. Rezultati su prikazani u Tablici 15.

Varijabla	Patološki odgovor 0-NE 1-DA	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	P vrijednost
EDSS	0	111	102,00	11322,50	0,364
	1	99	109,42	10832,50	
BS FS	0	111	105,54	11714,50	0,989
	1	99	105,46	10440,50	

Tablica 15. Rezultati statističke analize razlike EDSS-a i BS FS-a u skupinama sa i bez patološkog odgovora. EDSS – *expanded disability status scale*, BS FS – *brainstem functional system score*.

Nije nađena povezanost između pozitivnog BS FS-a i patološkog odgovora na ortostatsku provokaciju (Tablica 16).

Patološki odgovor	BS FS		p vrijednost
	NE	DA	
NE	90	80	1,000
DA	21	19	

Tablica 16. Rezultati statističke analize povezanosti patološkog odgovora i pozitivnog BS FS-a.
BS FS - *brainstem functional system score*.

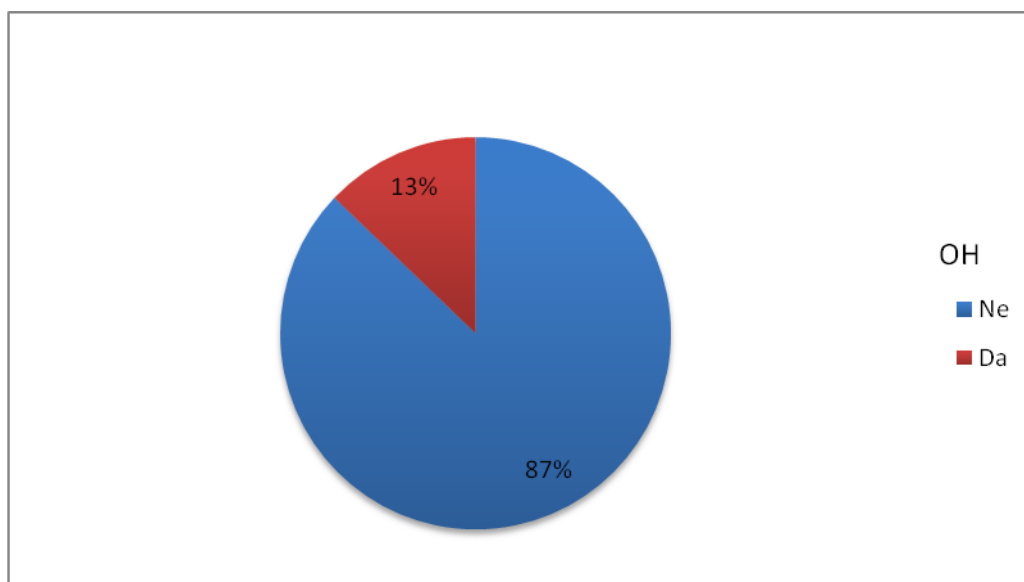
Nije nađena statistički značajna povezanost između lokalizacije lezija na MR-u i učestalosti patološkog odgovora. Rezultati su prikazani u Tablici 17.

Patološki odgovor	Lezije u moždanom deblu		p vrijednost
	NE	DA	
NE	61	50	0,407
DA	48	51	
	Lezije u produženoj moždini		
	NE	DA	
NE	90	21	0,459
DA	85	14	
	Lezije u ponsu		
	NE	DA	
NE	74	37	0,565
DA	62	37	
	Lezija u mezencefalonu		
	NE	DA	
NE	96	15	0,448
DA	81	18	
	Lezije u malom mozgu		
	NE	DA	
NE	84	27	0,282
DA	68	31	
	Lezije u leđnoj moždini		
	NE	DA	
NE	31	54	0,872
DA	28	53	

Tablica 17. Rezultati statističke analize povezanosti patološkog odgovora i lokalizacije lezije na MR-u.

5.2.1 OH

Na PP-HUT-u od 210 bolesnika sa CIS-om 27 (13%) je imalo OH (Slika 12).



Slika 12. Učestalost OH kao odgovora na ortostatsku provokaciju u skupini bolesnika s CIS-om. OH – ortostatska hipotenzija.

Učestalost OH kod žena bila je statistički značajno veća od učestalosti OH kod muškaraca, $p=0,031$. Rezultati su prikazani u Tablici 18.

	Žene	Muškarci	p vrijednost
Uredan odgovor	74	37	0,031
OH	24	3	

Tablica 18. Učestalost OH ovisno o spolu. OH - ortostatska hipotenzija

Nije bilo statistički značajne razlike u dobi, koncentracijama adrenalina i noradrenalina, puls u ni tlaku u ležanju između skupine sa OH i skupine bolesnika s urednim odgovorom. Bolesnici koji su imali OH imali su statistički značajno niži tlak i viši puls u fazi *tilt*-a (Tablice 19 i 20).

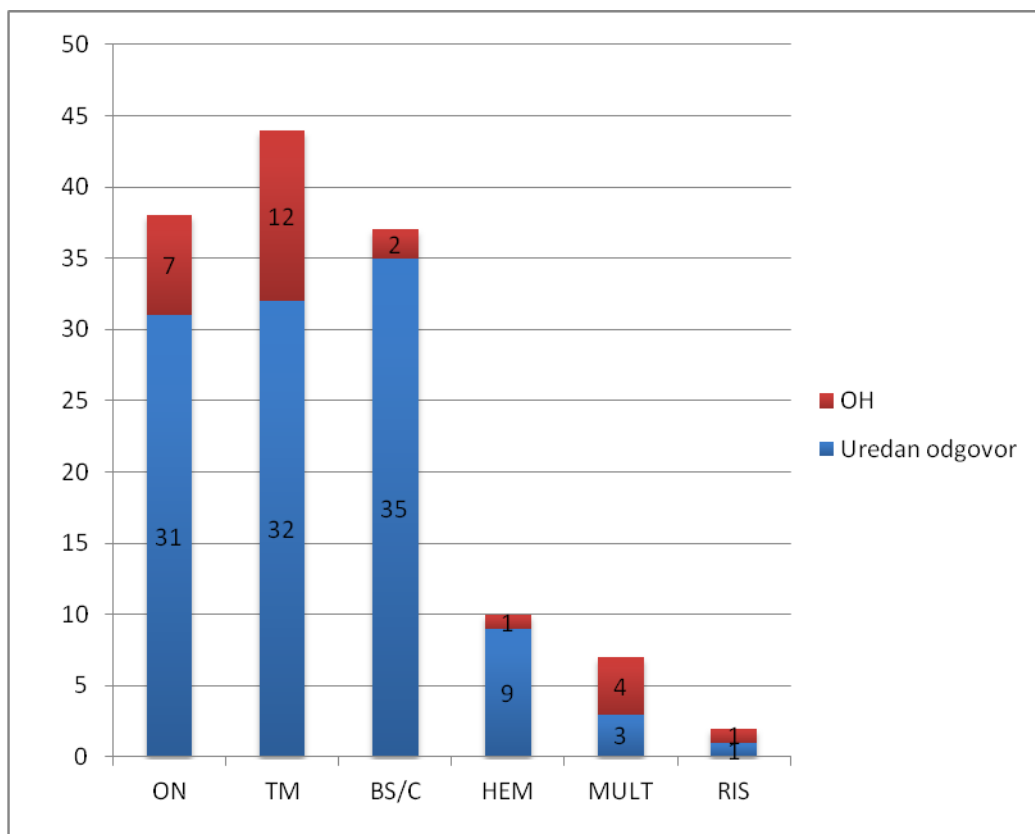
Varijabla	0 - Uredan odgovor 1 - OH	Broj pacijenata	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA_{tilt} (nmol/L)	0	97	2,4962	1,20361	0,581
	1	24	2,6471	1,16102	
Sistolčki RR leži	0	110	113,46	10,57	0,123
	1	27	110,07	8,32	
Dijastolički RR leži	0	110	71,45	7,75	0,305
	1	27	69,78	6,61	
HR leži	0	110	70,51	9,65	0,086
	1	27	74,15	10,30	
Sistolčki RR_{tilt}	0	110	111,80	13,18	<0,001
	1	27	94,00	13,98	
Dijastolički RR_{tilt}	0	110	74,60	9,80	<0,001
	1	27	63,41	11,52	
HR_{tilt}	0	110	87,91	12,53	0,006
	1	27	96,00	16,52	

Tablica 19. Rezultati statističke analize za razliku između skupine s OH i skupine s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. NA - noradrenalin, RR - krvni tlak, HR – puls, OH-ortostatska hipotenzija.

Varijabla	0 - Uredan odgovor 1 - OH	Broj pacijenata	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
A leži (nmol/L)	0	96	61,66	5919,00	0,461
	1	24	55,88	1341,00	
A_{tilt} (nmol/L)	0	97	60,44	5862,50	0,723
	1	24	63,27	1518,50	
NA leži (nmol/L)	0	96	60,02	5762,00	0,763
	1	24	62,42	1498,00	

Tablica 20. Rezultati statističke analize za razliku između skupine s OH i skupine s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. A – adrenalin, NA – noradrenalin, OH-ortostatska hipotenzija.

Nađena je statistički značajna povezanost između OH i tipa CIS-a. Pacijenti s multifokalnom simptomatologijom češće su imali OH, $p=0,015$ (Slika 13).



Slika 13. Rezultati analize za povezanost tipa CIS-a i OH. OH – ortostaska hipotenzija, ON – optički neuritis, TM – tranverzalni mijelitis, BS/C – moždano deblo i mali mozak, HEM – hemisferalni, MULT – multifokalni, RIS – radiološki izolirani sindrom.

Nije bilo statistički značajne razlike EDSS-a i BS FS-a između skupine bolesnika s OH i skupine s urednim odgovorom (Tablica 21).

Varijabla	0 - Uredan odgovor 1 - OH	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
EDSS	0	111	67,74	7519,00	0,280
	1	27	76,74	2072,00	
BS FS	0	111	70,55	7831,50	0,340
	1	27	65,17	1759,50	

Tablica 21. Rezultati statističke analize za razliku EDSS-a i BS FS-a između skupine s OH i skupine s urednim odgovorom na PP-HUT-u. OH – ortostatska hipotenzija, EDSS – *expanded disability status scale*, BS FS – *brainstem functional system score*.

Nije nađena povezanost između OH i pozitivnog BS FS-a (Tablica 22).

	BS FS		p vrijednost
	NE	DA	
Uredan odgovor	90	21	0,410
OH	24	3	

Tablica 22. Povezanost OH i pozitivnog BS FS-a. OH-ortostatska hipotezija, BS FS - *brainstem functional system score*.

Nije nađena statistički značajna povezanost između lokalizacije lezija na MR-u i učestalosti

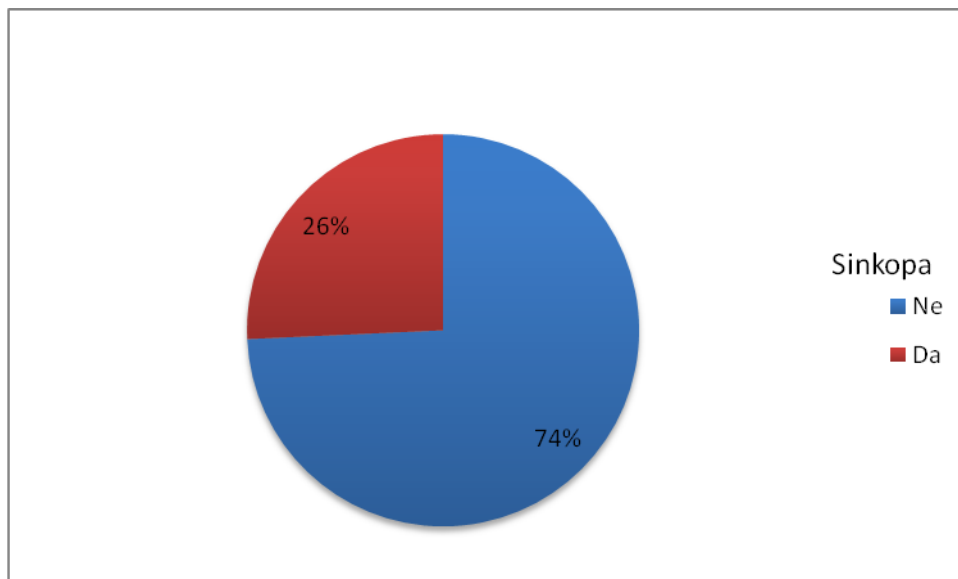
OH. Rezultati su prikazani u Tablici 23.

	Lezije u moždanom deblu		p vrijednost
	NE	DA	
Uredan odgovor	61	50	0,289
OH	18	9	
	Lezije u produženoj moždini		
	NE	DA	
Uredan odgovor	90	21	0,248
OH	25	2	
	Lezije u ponsu		
	NE	DA	
Uredan odgovor	74	37	0,501
OH	20	7	
	Lezije u mezencefalonu		
	NE	DA	
Uredan odgovor	96	15	1,000
OH	23	4	
	Lezije u malom mozgu		
	NE	DA	
Uredan odgovor	84	27	0,321
OH	23	4	
	Lezije u leđnoj moždini		
	NE	DA	
Uredan odgovor	31	54	0,633
OH	7	16	

Tablica 23. Rezultati statističke analize povezanosti OH i lokalizacije lezija na MR-u. OH – ortostatska hipotenzija

5.2.2 Sinkopa

Sinkopu kao odgovor na ortostatsku provokaciju imalo je 54 (26%) od 210 bolesnika s CIS-om (Slika 14).



Slika 14. Učestalost sinkope na PP-HUT-u.

Nije nađena razlika u učestalosti sinkope između muškaraca i žena. Rezultati su prikazani u Tablici 24.

	Žene	Muškarci	P vrijednost
Uredan odgovor	74	37	0,124
Sinkopa	29	25	

Tablica 24. Učestalost sinkope ovisno o spolu.

Bolesnici koji su imali sinkopu na PP-HUT-u imali su značajno niži sistolički i dijastolički krvni tlak u *tilt*-u odnosu na skupinu s urednim odgovorom. U ostalim varijablama nije bilo razlike (Tablice 25 i 26).

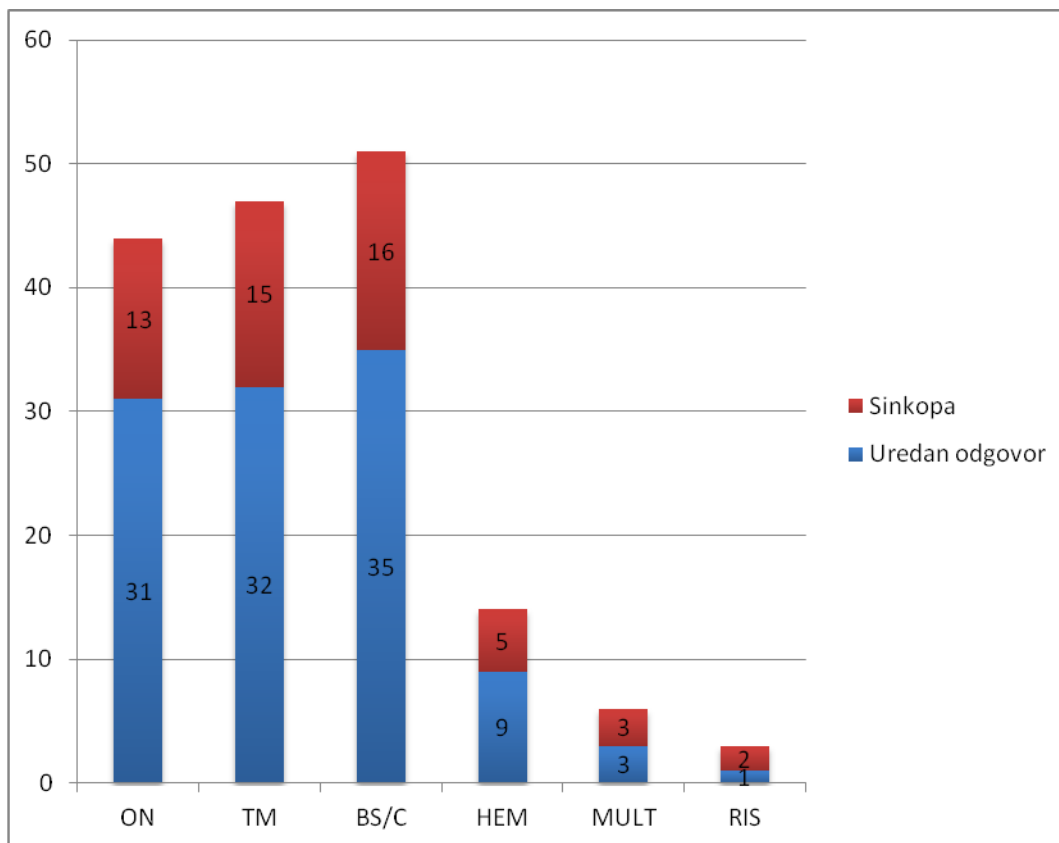
Varijabla	0 - Uredan odgovor 1 - Sinkopa	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA_{tilt} (nmol/L)	0	97	2,4962	1,20361	0,612
	1	47	2,5998	1,01416	
Sistolički RR_{leži}	0	110	113,46	10,567	0,233
	1	54	111,24	12,333	
Dijastolički RR_{leži}	0	110	71,45	7,745	0,133
	1	54	69,26	10,402	
HR_{leži}	0	110	70,51	9,653	0,151
	1	54	68,20	9,569	
Sistolički RR_{tilt}	0	110	111,80	13,179	0,002
	1	54	104,06	16,746	
Dijastolički RR_{tilt}	0	110	74,60	9,800	0,017
	1	54	70,20	13,148	
HR_{tilt}	0	110	87,91	12,528	0,238
	1	54	90,41	13,064	

Tablica 25. Rezultati statističke analize za razliku između skupine sa sinkopom i skupine s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. NA - noradrenalin, RR - krvni tlak, HR – puls.

Varijabla	0 – Uredan odgovor 1 - Sinkopa	Broj pacijenata	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
A_{leži} (nmol/L)	0	96	72,52	6961,50	0,830
	1	47	70,95	3334,50	
A_{tilt} (nmol/L)	0	70,36	6825,00	70,36	0,376
	1	76,91	3615,00	76,91	
NA_{leži} (nmol/L)	0	74,03	7107,00	74,03	0,402
	1	67,85	3189,00	67,85	

Tablica 26. Rezultati statističke analize za razliku između skupine sa sinkopom i skupine s urednim odgovorom na PP-HUT-uu pojedinim varijablama. A – adrenalin, NA – noradrenalin.

Nije bilo statistički značajne povezanosti između određenih kliničkih prezentacija CIS-a i sinkope, $p=0,775$ (Slika 15).



Slika 15. Rezultati analize za povezanost tipa CIS-a i sinkope. ON – optički neuritis, TM – tranverzalni mijelitis, BS/C – moždano deblo i mali mozak, HEM – hemisferalni, MULT – multifokalni, RIS – radiološki izolirani sindrom.

Nije bilo statistički značajne razlike EDSS-a i BS FS-a između skupine sa sinkopom i skupine s urednom odgovorom na PP-HUT-u (Tablica 27).

Varijabla	Sinkopa 0 – Ne 1 – Da	Broj pacijenata	Mean rank	Sum of ranks	P vrijednost
EDSS	0	156	105,64	16480,00	0,953
	1	54	105,09	5675,00	
BS FS	0	156	103,04	16073,50	0,143
	1	54	112,62	6081,50	

Tablica 27. Rezultati statističke analize za razliku EDSS-a i BS FS-a između skupine sa sinkopom i skupine s urednim odgovorom na PP-HUT-u. EDSS – *expanded disability status scale*, BS FS – *brainstem functional system score*.

Nije nađena povezanost između pozitivnog BS FS-a i sinkope (Tablica 28).

Sinkopa	BS FS		p vrijednost
	NE	DA	
NE	90	21	0,316
DA	40	14	

Tablica 28. Povezanost sinkope i pozitivnog BS FS-a. BS FS - *brainstem functional system score*.

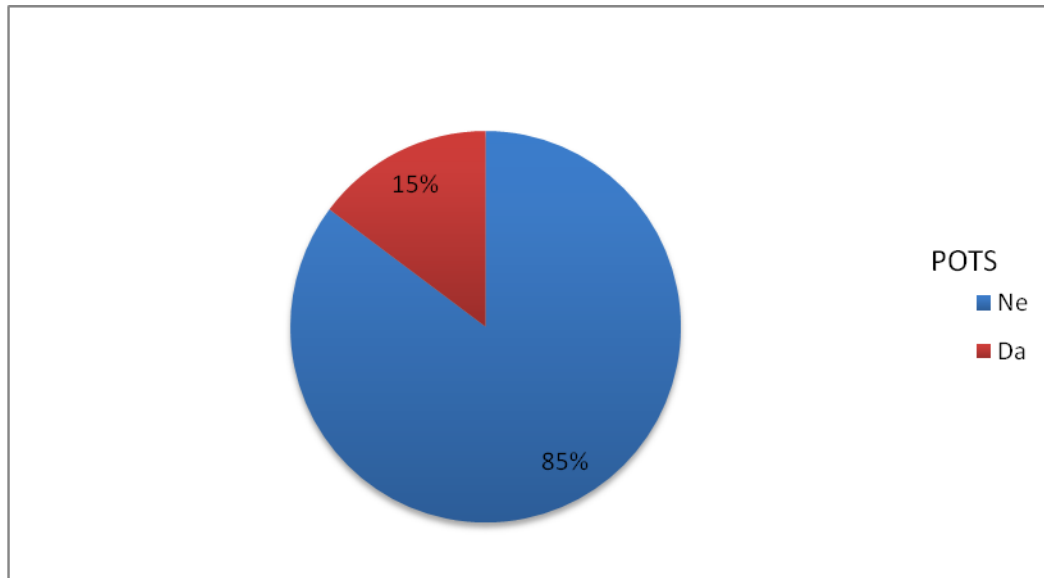
Nije nađena statistički značajna povezanost između lokalizacije lezija na MR-u i učestalosti sinkope. Rezultati su prikazani u Tablici 29.

	Lezije u moždanom deblu		p vrijednost
	NE	DA	
Uredan odgovor	61	50	0,246
Sinkopa	24	30	
	Lezije u produženoj moždini		
	NE	DA	
Uredan odgovor	90	21	1,000
Sinkopa	44	10	
	Lezije u ponsu		
	NE	DA	
Uredan odgovor	74	37	0,389
Sinkopa	32	22	
	Lezija u mezencefalonu		
	NE	DA	
Uredan odgovor	96	15	0,488
Sinkopa	44	10	
	Lezije u malom mozgu		
	NE	DA	
Uredan odgovor	84	27	0,100
Sinkopa	34	20	
	Lezije u lednoj moždini		
	NE	DA	
Uredan odgovor	31	54	0,703
Sinkopa	18	26	

Tablica 29. Rezultati statističke analize povezanosti sinkope i lokalizacije lezije na MR-u.

5.2.3. POTS

POTS kao odgovor na ortostatsku provokaciju imao je 31 (15%) bolesnik (Slika 16).



Slika 16. Učestalost POTS-a kao odgovora na ortostatsku provokaciju u skupini bolesnika s CIS-om. POTS - sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Nije nađena povezanost između učestalosti POTS-a i spola bolesnika (Tablica 30).

	Žene	Muškarci	P vrijednost
Uredan odgovor	74	37	0,670
POTS	19	12	

Tablica 30. Učestalost POTS-aprema spolu pacijenata. POTS - sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Bolesnici s POTS-om imali su značajno više vrijednosti noradrenalina, viši puls te niži sistolički krvni tlak u *tilt*-u. Rezultati su prikazani u Tablicama 31 i 32.

Varijabla	0 - Uredan odgovor 1 - POTS	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA_{tilt} (nmol/L)	0	97	2,50	1,20361	0,050
	1	28	3,07	1,75677	
Sistolički RR leži	0	110	113,46	10,567	0,295
	1	31	111,29	8,584	
Dijastolički RR leži	0	110	71,45	7,745	0,174
	1	31	69,29	7,764	
HR leži	0	110	70,51	9,653	0,051
	1	31	74,77	13,667	
Sistolički RR_{tilt}	0	110	111,80	13,179	0,037
	1	31	105,81	16,766	
dijastolički RR_{tilt}	0	110	74,60	9,800	0,201
	1	31	71,87	12,545	
HR_{tilt}	0	110	87,91	12,528	<0,001
	1	31	104,48	19,413	

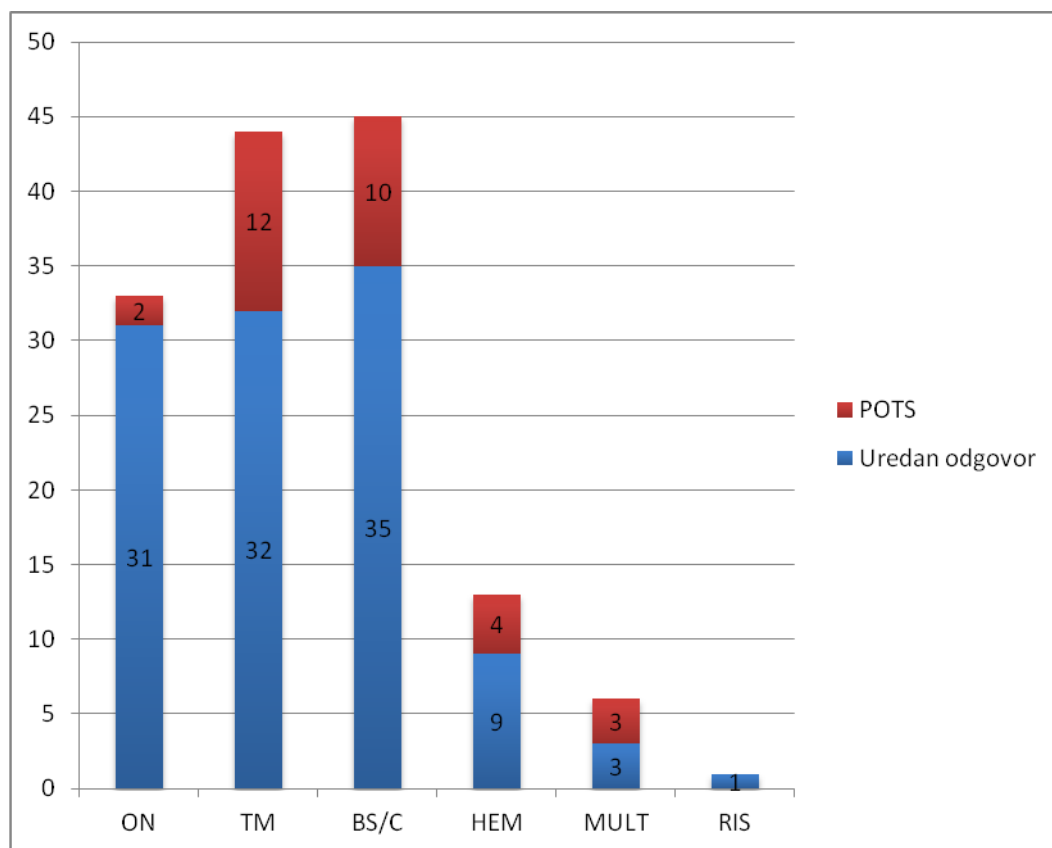
Tablica 31. Rezultati statističke analize za razliku između skupine s POTS-om i skupine s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. NA - noradrenalin, RR - krvni tlak, HR – puls, POTS - sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Varijabla	0 - Uredan odgovor 1 - POTS	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
A leži (nmol/L)	0	96	62,16	5967,00	0,926
	1	27	61,44	1659,00	
A_{tilt} (nmol/L)	0	97	61,07	5924,00	0,268
	1	28	69,68	1951,00	
NA leži (nmol/L)	0	96	60,76	5833,00	0,467
	1	27	66,41	1793,00	

Tablica 32. Rezultati statističke analize za razliku između skupine s POTS-om i skupine s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. A – adrenalin, NA – noradrenalin, POTS - sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Nije bilo statistički značajne povezanosti između određenih kliničkih prezentacija CIS-a i

POTS-a, $p=0,095$ (Slika 17).



Slika 17. Rezultati analize za povezanost tipa CIS-a i POTS-a. POTS – sindrom posturalne ortostatske tahikardije, ON – optički neuritis, TM – tranverzalni mijelitis, BS/C – moždano deblo i mali mozak, HEM – hemisferalni, MULT – multifokalni, RIS – radiološki izolirani sindrom.

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima EDSS-a i BS FS-a između skupine s POTS-om i skupine s urednim odgovorom na PP-HUT-u (Tablica 33).

Varijabla	0 - Uredan odgovor 1 - POTS	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	P vrijednost
EDSS	0	111	69,52	7716,50	0,262
	1	31	78,60	2436,50	
BS FS	0	111	70,60	7837,00	0,484
	1	31	74,71	2316,00	

Tablica 33. Rezultati statističke analize za razliku između skupine s POTS-om i skupine s urednim odgovorom na PP-HUT-u u EDSS-u i BS FS-u. POTS - sindrom posturalne ortostatske tahikardije, EDSS –*expanded disability status scale*, BS FS - *brainstem functional system score*.

Nije nađena povezanost između pozitivnog BS FS-a i POTS-a (Tablica 34).

	BS FS		p vrijednost
	NE	DA	
Uredan odgovor	90	21	0,451
POTS	23	8	

Tablica 34. Povezanost POTS-a i pozitivnog BS FS-a. POTS - sindrom posturalne ortostatske tahikardije, BS FS - *brainstem functional system score*.

Nije nađena statistički značajna povezanost između lokalizacije lezije na MR-u i učestalosti POTS-a. Rezultati su prikazani u Tablici 35.

	Lezije u moždanom deblu		p vrijednost
	NE	DA	
Uredan odgovor	61	50	0,227
POTS	13	18	
	Lezije u produženoj moždini		
	NE	DA	
Uredan odgovor	90	21	0,800
POTS	26	5	
	Lezije u ponsu		
	NE	DA	
Uredan odgovor	74	37	0,290
POTS	17	14	
	Lezija u mezencefalonu		
	NE	DA	
Uredan odgovor	96	15	0,771
POTS	26	5	
	Lezije u malom mozgu		
	NE	DA	
Uredan odgovor	84	27	0,253
POTS	20	11	
	Lezije u lednoj moždini		
	NE	DA	
Uredan odgovor	31	54	0,242
POTS	6	20	

Tablica 35. Rezultati statističke analize za povezanost lokalizacije lezija na MR-u i POTS-a.

5.3. MR

5.3.1. Lezije u moždanom deblu

Bolesnici s lezijama u moždanom deblu na MR-u imali su značajno niže vrijednosti noradrenalina u ležećem položaju. Nije bilo razlike u ostalim varijablama. Rezultati su prilazani u Tablici 36 i 37.

Varijabla	Lezije u moždanom deblu 0 – Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA <i>tilt</i> (nmol/L)	0	97	2,72	1,20	0,163
	1	88	2,46	1,32	
Sistolički RR <i>leži</i>	0	109	111,15	9,83	0,148
	1	100	113,30	11,58	
Dijastolički RR <i>leži</i>	0	109	70,13	7,95	0,571
	1	100	70,79	8,92	
HR <i>leži</i>	0	109	70,98	10,13	0,803
	1	100	71,35	11,22	
Sistolički RR <i>tilt</i>	0	109	106,00	15,49	0,273
	1	100	108,40	16,07	
Dijastolički RR <i>tilt</i>	0	109	71,72	11,66	0,820
	1	100	72,09	12,11	
HR <i>tilt</i>	0	109	91,13	15,20	0,670
	1	100	92,02	15,01	

Tablica 36. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u moždanom deblu u pojedinim varijablama. NA - noradrenalin, RR - krvni tlak, HR – puls.

Varijabla	Lezije u moždanom deblu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	P vrijednost
A leži (nmol/L)	0	97	88,90	8623,00	0,327
	1	87	96,52	8397,00	
A tilt (nmol/L)	0	97	89,04	8636,50	0,290
	1	88	97,37	8568,50	
NA leži (nmol/L)	0	97	100,22	9721,50	0,038
	1	87	83,89	7298,50	

Tablica 37. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u moždanom deblu u pojedinim varijablama. A – adrenalin, NA – noradrenalin.

Bolesnici s lezijama u moždanom deblu imali su veće vrijednosti EDSS-a i BS FS-a (Tablica 38).

Varijabla	Lezije u moždanom deblu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	P vrijednost
EDSS	0	109	87,37	9523,00	<0,001
	1	101	125,07	12632,00	
BS FS	0	109	91,97	10024,50	<0,001
	1	101	120,10	12130,50	

Tablica 38. Rezultati statističke analize za razliku u EDSS-u i BS FS-u između skupina. EDSS –*expanded disability status scale*, BS FS - *brainstem functional system score*.

5.3.1.1. Lezije u produženoj moždini

Nije nađena razlika u varijablama između skupine s lezijama i skupine bez lezija u produženoj moždini. Rezultati su prikazani u Tablicama 39 i 40.

Varijabla	Lezije u produženoj moždini 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA <i>tilt</i> (nmol/L)	0	158	2,63	1,31	0,452
	1	27	2,43	0,90	
Sistolički RR leži	0	174	112,03	10,89	0,657
	1	35	112,91	10,02	
Dijastolički RR leži	0	174	70,39	8,49	0,819
	1	35	70,74	8,16	
HR leži	0	174	71,57	10,85	0,208
	1	35	69,09	9,40	
Sistolički RR <i>tilt</i>	0	174	106,93	16,00	0,658
	1	35	108,23	14,81	
Dijastolički RR <i>tilt</i>	0	174	71,94	11,89	0,897
	1	35	71,66	11,84	
HR <i>tilt</i>	0	174	91,75	15,26	0,682
	1	35	90,60	14,34	

Tablica 39. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u produženoj moždini u pojedinim varijablama. NA – noradrenalin, RR – krvni tlak, HR – puls.

Varijabla	Lezije u produženoj moždini 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
A leži (nmol/L)	0	157	92,19	14474,50	0,849
	1	27	94,28	2545,50	
A <i>tilt</i> (nmol/L)	0	158	90,75	14339,00	0,167
	1	27	106,15	2866,00	
NA leži (nmol/L)	0	157	94,41	14822,50	0,241
	1	27	81,39	2197,50	

Tablica 40. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u produženoj moždini u pojedinim varijablama. A – adrenalin, NA – noradrenalin.

Nije bilo statistički značajne povezanosti između prisutnosti lezija u produženoj moždini i vrijednosti EDSS-a. Bolesnici s lezijama u produženoj moždini imali su veći BS FS (Tablica 41).

Varijabla	Lezije u produženoj moždini 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
EDSS	0	175	102,63	17961,00	0,116
	1	35	119,83	4194,00	
BS FS	0	175	102,84	17997,50	0,038
	1	35	118,79	4157,50	

Tablica 41. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u produženoj moždini u EDSS-u i BS FS-u. EDSS –*expanded disability status scale*, BS FS - *brainstem functional system score*.

5.3.1.2. Lezije u ponsu

Nije nađena statistički značajna razlika u varijablama između skupine sa i bez lezija u ponsu.

Rezultati su prikazani u Tablicama 42 i 43.

Varijabla	Lezije u ponsu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA <i>tilt</i> (nmol/L)	0	122	2,64	1,12	0,508
	1	63	2,51	1,49	
Sistolički RR <i>leži</i>	0	135	111,53	9,91	0,237
	1	74	113,36	12,08	
Dijastolički RR <i>leži</i>	0	135	70,07	7,86	0,391
	1	74	71,12	9,35	
HR <i>leži</i>	0	135	70,64	10,43	0,347
	1	74	72,09	11,03	
Sistolički RR <i>tilt</i>	0	135	106,16	15,05	0,220
	1	74	108,96	16,98	
Dijastolički RR <i>tilt</i>	0	135	71,65	11,35	0,690
	1	74	72,34	12,79	
HR <i>tilt</i>	0	135	90,93	14,79	0,422
	1	74	92,69	15,63	
Dob	0	136	32,70	8,89	0,809
	1	74	32,38	9,65	

Tablica 42. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u ponsu u pojedinim varijablama. NA– noradrenalin, RR – krvni tlak, HR – puls.

Varijabla	Lezije u ponsu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
A _{leži} (nmol/L)	0	122	92,09	11235,50	0,884
	1	62	93,30	5784,50	
A _{tilt} (nmol/L)	0	122	90,38	11026,00	0,354
	1	63	98,08	6179,00	
NA _{leži} (nmol/L)	0	122	96,52	11775,00	0,151
	1	62	84,60	5245,00	

Tablica 43. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u ponsu u pojedinim varijablama. A – adrenalin, NA – noradrenalin.

Bolesnici koji imaju lezije u ponsu imaju značajno veće vrijednosti EDSS-a i BS FS-a (Tablica 44).

Varijabla	Lezije u ponsu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
EDSS	0	136	95,58	12999,00	<0,001
	1	74	123,73	9156,00	
BS FS	0	136	96,00	13056,50	<0,001
	1	74	122,95	9098,50	

Tablica 44. Rezultati statističke analize za razliku EDSS-a i BS FS-a između skupina. EDSS – *expanded disability status scale*, BS FS – *brainstem functional system score*.

5.3.1.3. Lezije u mezencefalonu

Nije nađena statistički značajna razlika u varijablama između skupine sa i bez lezija u mezencefalonu. Rezultati su prikazani u Tablicama 45 i 46.

Varijabla	Lezije u mezencefalonu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA <i>tilt</i> (nmol/L)	0	157	2,61	1,28	0,707
	1	28	2,52	1,18	
Sistolčki RR leži	0	177	111,80	10,68	0,236
	1	32	114,25	10,95	
Dijastolički RR leži	0	177	70,25	8,18	0,442
	1	32	71,50	9,70	
HR leži	0	177	70,81	10,12	0,272
	1	32	73,06	13,20	
Sistolčki RR <i>tilt</i>	0	177	107,49	15,85	0,468
	1	32	105,28	15,49	
Dijastolički RR <i>tilt</i>	0	177	72,30	11,37	0,247
	1	32	69,66	14,24	
HR <i>tilt</i>	0	177	91,34	15,27	0,636
	1	32	92,72	14,15	

Tablica 45. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u mezencefalonu u pojedinim varijablama. NA – noradrenalin, RR – krvni tlak, HR – puls.

Varijabla	Lezije u mezencefalonu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
A leži (nmol/L)	0	156	89,62	13981,00	0,080
	1	28	108,54	3039,00	
A <i>tilt</i> (nmol/L)	0	157	90,85	14263,50	0,196
	1	28	105,05	2941,50	
NA leži (nmol/L)	0	156	94,37	14721,00	0,262
	1	28	82,11	2299,00	

Tablica 46. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u mezencefalonu u pojedinim varijablama. A – adrenalin, NA – noradrenalin.

Skupina bolesnika s lezijama u mezencefalonu imala je značajno viši EDSS. Nije bilo razlike u vrijednostima BS FS-a (Tablica 47).

Varijabla	Lezije u mezencefalonu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
EDSS	0	177	100,79	17840,00	0,007
	1	33	130,76	4315,00	
BS FS	0	177	103,84	18380,50	0,180
	1	33	114,38	3774,50	

Tablica 47. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u mezencefalonu u pojedinim varijablama. EDSS – *expanded disability status scale*, BS FS – *brainstem functional system score*.

5.3.2. Lezije u malom mozgu

Nije nađena statistički značajna razlika u varijablama između skupina sa ili bez lezija u malom mozgu. Rezultati su prikazani u Tablicama 48 i 49.

Varijabla	Lezije u malom mozgu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA <i>tilt</i> (nmol/L)	0	138	2,61	1,34	0,892
	1	47	2,58	1,01	
Sistolički RR leži	0	152	112,15	10,95	0,955
	1	57	112,25	10,22	
Dijastolički RR leži	0	152	70,88	8,40	0,228
	1	57	69,30	8,41	
HR leži	0	152	71,71	10,77	0,221
	1	57	69,68	10,25	
Sistolički RR <i>tilt</i>	0	152	107,42	15,97	0,684
	1	57	106,42	15,37	
Dijastolički RR <i>tilt</i>	0	152	72,45	11,48	0,272
	1	57	70,42	12,77	
HR <i>tilt</i>	0	152	91,53	15,02	0,964
	1	57	91,63	15,36	
Dob	0	152	33,24	9,351	0,092
	1	58	30,86	8,418	

Tablica 48. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u malom mozgu u pojedinim varijablama. NA - noradrenalin, RR - krvni tlak, HR – puls.

Varijabla	Lezije u malom mozgu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
A _{leži} (nmol/L)	0	156	89,62	13981,00	0,080
	1	28	108,54	3039,00	
A _{tilt} (nmol/L)	0	157	90,85	14263,50	0,196
	1	28	105,05	2941,50	
NA _{leži} (nmol/L)	0	156	94,37	14721,00	0,262
	1	28	82,11	2299,00	

Tablica 49. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u malom mozgu u pojedinim varijablama. A – adrenalin, NA – noradrenalin.

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima EDSS-a i BS FS-a između skupina (Tablica 50).

Varijabla	Lezije u malom mozgu 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
EDSS	0	152	103,80	15778,00	0,500
	1	58	109,95	6377,00	
BS FS	0	152	103,86	15786,00	0,352
	1	58	109,81	6369,00	

Tablica 50. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u malom mozgu u pojedinim varijablama. EDSS – *expanded disability status scale*, BS FS - *brainstem functional system score*.

5.3.4. Lezije u vratnoj leđnoj moždini

Nije nađena statistički značajna razlika u varijablama između skupina sa ili bez lezija u vratnoj leđnoj moždini. Rezultati su prikazani u Tablicama 51 i 52.

Varijabla	Lezije u vratnoj leđnoj moždini 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA <i>tilt</i> (nmol/L)	0	53	2,84	1,43	0,096
	1	95	2,47	1,21	
Sistolički RR <i>leži</i>	0	59	113,63	11,88	0,208
	1	106	111,34	10,70	
Dijastolički RR <i>leži</i>	0	59	71,61	8,65	0,190
	1	106	69,75	8,68	
HR <i>leži</i>	0	59	72,10	10,22	0,484
	1	106	70,88	11,02	
Sistolički RR <i>tilt</i>	0	59	109,78	16,90	0,137
	1	106	105,75	16,43	
Dijastolički RR <i>tilt</i>	0	59	74,32	11,06	0,052
	1	106	70,50	12,52	
HR <i>tilt</i>	0	59	92,20	13,82	0,936
	1	106	92,00	16,35	
Dob	0	59	33,51	10,623	0,308
	1	107	32,01	8,050	

Tablica 51. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezija u vratnoj leđnoj moždini u pojedinim varijablama. NA - noradrenalin, RR - krvni tlak, HR – puls.

Varijabla	Lezije u vratnoj leđnoj moždini 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
A <i>leži</i> (nmol/L)	0	13	97,42	1266,50	0,727
	1	171	92,13	15753,50	
A <i>tilt</i> (nmol/L)	0	13	93,15	1211,00	0,991
	1	172	92,99	15994,00	
NA <i>leži</i> (nmol/L)	0	13	82,96	1078,50	0,503
	1	171	93,23	15941,50	

Tablica 52. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezija u vratnoj leđnoj moždini u pojedinim varijablama. A – adrenalin, NA – noradrenalin.

Skupina bolesnika s lezijama u vratnoj leđnoj moždini imala je više vrijednosti EDSS-a. Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti BS FS-a. (Tablica 53)

Varijabla	Lezije u vratnoj leđnoj moždini 0 - Ne 1 - Da	Broj bolesnika	<i>Mean rank</i>	<i>Sum of ranks</i>	p vrijednost
EDSS	0	59	73,36	4328,50	0,038
	1	107	89,09	9532,50	
BS FS	0	59	82,31	4856,00	0,725
	1	107	84,16	9005,00	

Tablica 53. Rezultati statističke analize za razliku između skupina sa i bez lezije u vratnoj leđnoj moždini u pojedinim varijablama. EDSS – *expanded disability status scale*, BS FS - *brainstem functional system score*.

5.4. EDSS, BS FS

Nađena je negativna korelacija EDSS-a i vrijednosti tlakova u *tilt*-u, te vrijednosti $A_{leži}$, te pozitivna korelacija BS FS-a i vrijednosti A_{tilt} (Tablica 54).

Varijabla		EDSS	BS FS
$A_{leži}$ (nmol/L)	Correlation Coefficient	-0,158	0,051
	Sig. (2-tailed)	0,032	0,492
A_{tilt} (nmol/L)	Correlation Coefficient	-0,028	-0,283
	Sig. (2-tailed)	0,706	0,013
$NA_{leži}$ (nmol/L)	Correlation Coefficient	-0,112	-0,143
	Sig. (2-tailed)	0,130	0,053
NA_{tilt} (nmol/L)	Correlation Coefficient	-0,108	-0,048
	Sig. (2-tailed)	0,143	0,520
Sistolički $RR_{leži}$	Correlation Coefficient	-0,089	-0,013
	Sig. (2-tailed)	0,200	0,857
Dijastolički $RR_{leži}$	Correlation Coefficient	-0,056	0,037
	Sig. (2-tailed)	0,417	0,593
$HR_{leži}$	Correlation Coefficient	-0,015	-0,061
	Sig. (2-tailed)	0,826	0,382
Sistolički RR_{tilt}	Correlation Coefficient	-0,164	-0,030
	Sig. (2-tailed)	0,018	0,668
Dijastolički RR_{tilt}	Correlation Coefficient	-0,143	-0,021
	Sig. (2-tailed)	0,039	0,763
HR_{tilt}	Correlation Coefficient	0,055	-0,031
	Sig. (2-tailed)	0,429	0,661

Tablica 54. Spearmanov koeficijent korelacije ranga EDSS-a, BS FS-a i ostalih varijabli.

EDSS – *expanded disability status scale*, BS FS - *brainstem functional system score*. A – adrenalin, NA – noradrenalin, RR - krvni tlak, HR – puls.

Skupina bolesnika s pozitivnim BS FS-om ima više vrijednosti A_{tilt} . Nije nađena razlika u ostalim varijablama (Tablica 55 i 56).

Varijabla	BS FS 0 - Negativan 1 - Pozitivan	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
NA_{tilt} (nmol/L)	0	151	2,64	1,32	0,287
	1	34	2,39	0,96	
Sistolički RR _{leži}	0	169	112,03	10,60	0,684
	1	40	112,80	11,39	
Dijastolički RR _{leži}	0	169	70,30	8,46	0,614
	1	40	71,05	8,29	
HR _{leži}	0	169	71,50	11,11	0,337
	1	40	69,70	8,37	
Sistolički RR $_{\text{tilt}}$	0	169	107,16	15,81	0,983
	1	40	107,10	15,84	
Dijastolički RR $_{\text{tilt}}$	0	169	71,93	12,19	0,920
	1	40	71,73	10,42	
HR $_{\text{tilt}}$	0	169	91,83	15,37	0,583
	1	40	90,38	13,89	
Dob	0	170	32,42	8,74	0,597
	1	40	33,28	10,80	

Tablica 55. Rezultati statističke analize za razliku između skupinas pozitivnim i negativnim BS FS-om u pojedinim varijablama. BS FS – *brainstem functional system score*, NA - noradrenalin, RR - krvni tlak, HR – puls.

Varijabla	BS FS 0 - Negativan 1 - Pozitivan	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
$A_{\text{leži}}$ (nmol/L)	0	151	91,18	13768,00	0,467
	1	33	98,55	3252,00	
A_{tilt} (nmol/L)	0	151	88,52	13366,50	0,016
	1	34	112,90	3838,50	
$NA_{\text{leži}}$ (nmol/L)	0	151	95,85	14473,00	0,068
	1	33	77,18	2547,00	

Tablica 56. Rezultati statističke analize za razliku između skupinas pozitivnim i negativnim BS-FS-om u pojedinim varijablama. BS FS – *brainstem functional system score*, A – adrenalin, NA – noradrenalin.

5.5. HRV analiza

5.5.1. Usporedba parametara HRV-a bolesnika s CIS-om i zdravih kontrola

Nije nađena statistički značajna razlika HRV-a između zdravih ispitanika i bolesnika s CIS-om (Tablice 57 i 58).

Varijabla	0 = CIS 1 = ZK	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu <i>leži</i>	0	193	45,929927	18,7992505	0,397
	1	55	48,430909	20,9339514	
SDNN <i>tilt</i>	0	195	27,454359	13,0305992	0,719
	1	58	28,127586	10,4006375	

Tablica 57. Rezultati statističke analize za razliku između skupine zdravih kontrola i skupine s CIS-om u pojedinim varijablama. HRV – *heart rate variability*, CIS – klinički izolirani sindrom, ZK – zdrave kontrole, SDNN - standardna devijacija NN intervala, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama

Varijabla	0 = CIS 1 = ZK	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF _{leži}	0	193	125,80	24280,00	0,592
	1	55	119,93	6596,00	
HF _{leži}	0	193	124,28	23986,50	0,929
	1	55	125,26	6889,50	
LF/HF _{leži}	0	193	125,72	24264,00	0,616
	1	55	120,22	6612,00	
SDNN _{leži}	0	193	124,53	24033,50	0,991
	1	55	124,41	6842,50	
LF _{tilt}	0	195	124,51	24279,00	0,321
	1	58	135,38	7852,00	
HF _{tilt}	0	195	125,52	24477,00	0,556
	1	58	131,97	7654,00	
LF/HF _{tilt}	0	195	125,93	24555,50	0,669
	1	58	130,61	7575,50	
HF.nu _{tilt}	0	195	127,33	24829,50	0,895
	1	58	125,89	7301,50	

Tablica 58. Rezultati statističke analize za razliku između skupine zdravih kontrola i skupine s CIS-om u pojedinim varijablama. HRV – *heart rate variability*, CIS – klinički izolirani sindrom, ZK – zdrave kontrole, HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija, SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama

5.5.2. HRV i adrenalini

Postoji negativna korelacija HF_{leži} i NA u obje faze, HF.nu_{leži} i NA u obje faze, a pozitivna korelacija LF/HF_{leži} i A_{leži} te NA_{tilt}. Također postoji negativna korelacija NA_{tilt} i HF_{tilt} te HF.nu_{tilt}, a pozitivna korelacija NA_{tilt} i LF/HF_{tilt} (Tablica 59).

		A_{leži} (nmol/L)	A_{tit} (nmol/L)	NA_{leži} (nmol/L)	NA_{tit} (nmol/L)
LF_{leži}	Correlation Coefficient	0,022	-0,054	-0,076	-0,044
	Sig. (2-tailed)	0,781	0,488	0,326	0,567
HF_{leži}	Correlation Coefficient	-0,079	-0,131	-0,156	-0,180
	Sig. (2-tailed)	0,310	0,089	0,042	0,019
LF/HF_{leži}	Correlation Coefficient	0,162	0,105	0,139	0,217
	Sig. (2-tailed)	0,035	0,172	0,071	0,004
HF.nu_{leži}	Correlation Coefficient	-0,156	-0,098	-0,168	-0,235
	Sig. (2-tailed)	0,043	0,206	0,029	0,002
SDNN_{leži}	Correlation Coefficient	-0,038	-0,109	-0,137	-0,140
	Sig. (2-tailed)	0,625	0,158	0,076	0,068
LF_{tit}	Correlation Coefficient	0,081	0,017	-0,026	-0,089
	Sig. (2-tailed)	0,296	0,826	0,734	0,247
HF_{tit}	Correlation Coefficient	0,101	-0,024	-0,124	-0,224
	Sig. (2-tailed)	0,189	0,757	0,107	0,003
LF/HF_{tit}	Correlation Coefficient	-0,008	-0,004	0,140	0,207
	Sig. (2-tailed)	0,918	0,956	0,070	0,007
HF.nu_{tit}	Correlation Coefficient	0,009	-0,008	-0,127	-0,206
	Sig. (2-tailed)	0,902	0,921	0,098	0,007
SDNN_{tit}	Correlation Coefficient	0,078	-0,013	-0,048	-0,144
	Sig. (2-tailed)	0,313	0,864	0,532	0,061

Tablica 59. Spearmanov koeficijent korelacije ranga HRV-a i kateholamina u skupini pacijenata s CIS-om. HRV – *heart rate variability*, A – adrenalin, NA – noradrenalin, HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija, SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama

5.5.3. HRV i patološki odgovor

Nije nađena statistički značajna razlika između skupine sa i skupine bez patološkog odgovora na PP-HUT-u. Rezulti su prikazani u Tablicama 60 i 61.

Varijabla	Patološki odgovor 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu _{leži}	0	100	46,11	16,53	0,894
	1	93	45,74	21,06	
SDNN _{leži}	0	100	35,38	16,08	0,097
	1	93	40,14	23,23	

Tablica 60. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata s patološkim odgovorom i pacijenata s urednim odgovorom na ortostatsku provokaciju u pojedinim varijablama. HRV – *heart rate variability*, SDNN - standardna devijacija NN intervala, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama

Varijabla	Patološki odgovor 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF _{leži}	0	100	92,49	9249,00	0,245
	1	93	101,85	9472,00	
HF _{leži}	0	100	93,49	9348,50	0,365
	1	93	100,78	9372,50	
LF/HF _{leži}	0	100	97,29	9728,50	0,941
	1	93	96,69	8992,50	
LF _{tilt}	0	104	100,00	10400,50	0,596
	1	91	95,71	8709,50	
HF _{tilt}	0	104	100,97	10500,50	0,433
	1	91	94,61	8609,50	
LF/HF _{tilt}	0	104	96,04	9988,00	0,604
	1	91	100,24	9122,00	
HF.nu _{tilt}	0	104	100,37	10438,00	0,532
	1	91	95,30	8672,00	
SDNN _{tilt}	0	104	100,68	10471,00	0,478
	1	91	94,93	8639,00	

Tablica 61. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata s patološkim odgovorom i pacijenata s urednim odgovorom na ortostatsku provokaciju u pojedinim varijablama.. HRV – *heart rate variability*, HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija, SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama

5.5.3.1. HRV i sinkopa

Bolesnici koji su imali sinkopu su imali statistički značajno veći $SDNN_{leži}$, $LF_{leži}$ i $HF_{leži}$.

Rezultati su prikazani u Tablicama 62 i 63.

Varijabla	0-uredan odgovor 1-Sinkopa	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu <small>leži</small>	0	100	46,11	16,53	0,729
	1	52	44,93	21,33	
SDNN <small>leži</small>	0	100	35,38	16,08	0,022
	1	52	44,32	24,99	

Tablica 62. Rezultati statističke analize za razliku između skupine bolesnika sa sinkopom i skupine bolesnika s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama, PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*

Varijabla	0-uredan odgovor 1-Sinkopa	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF _{leži}	0	100	70,03	7003,00	0,012
	1	52	88,94	4625,00	
HF _{leži}	0	100	71,43	7143,00	0,049
	1	52	86,25	4485,00	
LF/HF _{leži}	0	100	76,57	7657,00	0,978
	1	52	76,37	3971,00	
LF _{tilt}	0	104	77,98	8109,50	0,693
	1	53	81,01	4293,50	
HF _{tilt}	0	104	79,21	8238,00	0,935
	1	53	78,58	4165,00	
LF/HF _{tilt}	0	104	77,12	8020,00	0,467
	1	53	82,70	4383,00	
HF.nu _{tilt}	0	104	80,96	8419,50	0,450
	1	53	75,16	3983,50	
SDNN _{tilt}	0	104	78,28	8141,00	0,781
	1	53	80,42	4262,00	

Tablica 63. Rezultati statističke analize za razliku između skupine bolesnika sa sinkopom i skupine bolesnika s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija, SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama, PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*

5.5.3.2 HRV i OH

Nije nađena statistički značajna razlika u varijablama između skupina s OH i s urednim odgovorom na PP-HUTT (Tablica 64 i 65).

Varijabla	0-uredan odgovor 1-OH	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu leži	0	100	46,11	16,53	0,886
	1	25	46,82	23,27	
SDNN leži	0	100	35,38	16,08	0,685
	1	25	36,90	19,46	

Tablica 64. Rezultati statističke analize za razliku između skupine bolesnika s OH i skupine bolesnika s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. OH – ortostatska hipotenzija, SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama, PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*

Varijabla	0-uredan odgovor 1-OH	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF leži	0	100	63,00	6299,50	0,998
	1	25	63,02	1575,50	
HF leži	0	100	63,31	6330,50	0,851
	1	25	61,78	1544,50	
LF/HF leži	0	100	62,50	6250,00	0,758
	1	25	65,00	1625,00	
LF tilt	0	104	65,34	6795,50	0,832
	1	25	63,58	1589,50	
HF tilt	0	104	64,25	6682,00	0,642
	1	25	68,12	1703,00	
LF/HF tilt	0	104	66,57	6923,00	0,331
	1	25	58,48	1462,00	
HF.nu tilt	0	104	63,45	6598,50	0,336
	1	25	71,46	1786,50	
SDNN tilt	0	104	65,05	6765,00	0,976
	1	25	64,80	1620,00	

Tablica 65. Rezultati statističke analize za razliku između skupine bolesnika s OH i skupine bolesnika s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. OH – ortostatska hipotenzija, HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama, PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*

5.5.3.3. HRV i POTS

Bolesnici s POTS-om su imali niže vrijednosti HF_{tilt} i $SDNN_{tilt}$ od pacijenta s urednim odgovorom na PP-HUT-u, rezultati su prikazani u Tablici 66 i 67.

Varijabla	0-uredan odgovor 1-POTS	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu leži	0	100	46,11	16,53	0,372
	1	29	42,21	21,45	
SDNN leži	0	100	35,38	16,08	0,306
	1	29	40,54	25,33	

Tablica 66. Rezultati statističke analize za razliku između skupine bolesnika s POTS-om i skupine bolesnika s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. POTS – sindrom posturalne ortostatske tahikardije, SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama, PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*

Varijabla	0-uredan odgovor 1-POTS	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF _{leži}	0	100	64,01	6400,50	0,575
	1	29	68,43	1984,50	
HF _{leži}	0	100	64,29	6428,50	0,687
	1	29	67,47	1956,50	
LF/HF _{leži}	0	100	64,94	6493,50	0,971
	1	29	65,22	1891,50	
LF _{tilt}	0	104	68,10	7082,50	0,055
	1	25	52,10	1302,50	
HF _{tilt}	0	104	69,82	7261,50	0,003
	1	25	44,94	1123,50	
LF/HF _{tilt}	0	104	62,27	6476,00	0,091
	1	25	76,36	1909,00	
HF.nu _{tilt}	0	104	68,13	7085,50	0,052
	1	25	51,98	1299,50	
SDNN _{tilt}	0	104	69,13	7189,50	0,010
	1	25	47,82	1195,50	

Tablica 67. Rezultati statističke analize za razliku između skupine bolesnika s POTS-om i skupine bolesnika s urednim odgovorom na PP-HUT-u u pojedinim varijablama. POTS – sindrom posturalne ortostatske tahikardije, HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama, PP-HUT – *pain provoked head up tilt table test*

5.5.4. HRV i lezije na MR-u

5.5.4.1. HRV i lezije u moždanom deblu

Bolesnici s lezijama u moždanom deblu su imali statistički manji LF_{tilt} . Ne postoji značajna razlika u ostalim varijablama (Tablice 68 i 69).

Varijabla	Lezije u moždanom deblu 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu _{leži}	0	100	44,39	19,18	0,240
	1	93	47,58	18,34	
SDNN _{tilt}	0	103	29,00	13,04	0,080
	1	92	25,73	12,87	
HF.nu _{tilt}	0	103	21,80	14,98	0,385
	1	92	23,64	14,33	

Tablica 68. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u moždanom deblu u pojedinim varijablama. SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama.

Varijabla	Lezije u moždanom deblu 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF _{leži}	0	100	100,61	10061,00	0,352
	1	93	93,12	8660,00	
HF _{leži}	0	100	95,65	9565,00	0,728
	1	93	98,45	9156,00	
LF/HF _{leži}	0	100	102,00	10199,50	0,198
	1	93	91,63	8521,50	
LF _{tilt}	0	103	106,16	10934,00	0,033
	1	92	88,87	8176,00	
HF _{tilt}	0	103	101,82	10487,50	0,317
	1	92	93,72	8622,50	
LF/HF _{tilt}	0	103	102,17	10524,00	0,274
	1	92	93,33	8586,00	
SDNN _{leži}	0	100	97,70	9770,00	0,857
	1	93	96,25	8951,00	

Tablica 69. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u moždanom deblu u pojedinim varijablama. HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija, SDNN - standardna devijacija NN interval

5.5.4.2. HRV i lezije u produženoj moždini

Ne postoji statistički značajna razlika između skupina sa i bez lezija u produženoj moždini

(Tablice 70 i 71).

Varijabla	Lezije u produženoj moždini 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu _{leži}	0	160	45,73	18,98	0,743
	1	33	46,91	18,15	
HF.nu _{tilt}	0	162	22,83	15,05	0,733
	1	33	21,87	12,83	
SDNN _{tilt}	0	162	27,70	13,08	0,561
	1	33	26,25	12,91	

Tablica 70. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u produženoj moždini u pojedinim varijablama. SDNN - standardna devijacija NN intervala, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama.

Varijabla	Lezije u produženoj moždini 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF _{leži}	0	160	95,95	15351,50	0,564
	1	33	102,11	3369,50	
HF _{leži}	0	160	95,30	15248,50	0,353
	1	33	105,23	3472,50	
LF/HF _{leži}	0	160	97,93	15669,50	0,609
	1	33	92,47	3051,50	
SDNN _{leži}	0	160	95,46	15273,50	0,399
	1	33	104,47	3447,50	
LF _{tilt}	0	162	98,80	16005,50	0,661
	1	33	94,08	3104,50	
HF _{tilt}	0	162	99,19	16069,00	0,514
	1	33	92,15	3041,00	
LF/HF _{tilt}	0	162	97,95	15867,50	0,977
	1	33	98,26	3242,50	

Tablica 71. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u produženoj moždini u pojedinim varijablama. HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija.

5.5.4.3. HRV i lezije u ponsu

Bolesnici koji imaju lezije u ponsu imaju manji $SDNN_{\text{tilt}}$, LF_{tilt} i LF/HF_{tilt} , te veći $HF.nu_{\text{tilt}}$ u odnosu na bolesnike bez lezija u ponsu. Ne postoji statistički značajna razlika u ostalim varijablama (Tablice 72 i 73).

Varijabla	Lezije u ponsu 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu _{leži}	0	124	45,19	19,00	0,466
	1	69	47,26	18,50	
SDNN _{tilt}	0	127	29,32	13,92	0,006
	1	68	23,97	10,40	

Tablica 72. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u ponsu u pojedinim varijablama. SDNN - standardna devijacija NN intervala, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama.

Varijabla	Lezije u ponsu 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF _{leži}	0	124	99,99	12399,00	0,318
	1	69	91,62	6322,00	
HF _{leži}	0	124	97,63	12106,00	0,834
	1	69	95,87	6615,00	
LF/HF _{leži}	0	124	99,58	12347,50	0,390
	1	69	92,37	6373,50	
SDNN _{leži}	0	124	98,66	12233,50	0,581
	1	69	94,02	6487,50	
LF _{tilt}	0	127	106,74	13555,50	0,003
	1	68	81,68	5554,50	
HF _{tilt}	0	127	101,60	12903,00	0,224
	1	68	91,28	6207,00	
LF/HF _{tilt}	0	127	104,87	13318,50	0,020
	1	68	85,17	5791,50	
HF.nu _{tilt}	0	127	91,04	11561,50	0,019
	1	68	111,01	7548,50	

Tablica 73. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u ponsu u pojedinim varijablama. HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija

5.5.4.3. HRV i lezije u mezencefalonu

Bolesnici s lezijama u mezencefalonu su imali statistički značajno veći HF i HF.nu_{leži} i manji

LF/HF_{leži} omjer u odnosu na skupinu bez lezija u mezencefalonu (Tablice 74 i 75).

Varijabla	Lezije u mezencefalonu 0 – NE 1 - DA	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu _{leži}	0	160	45,73	18,98	0,001
	1	33	46,91	18,15	
SDNN _{tilt}	0	162	22,83	15,05	0,980
	1	33	21,87	12,83	
SDNN _{leži}	0	162	27,70	13,08	0,082
	1	33	26,25	12,91	

Tablica 74. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u mezencefalonu u pojedinim varijablama. SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama.

Varijabla	Lezije u mezencefalonu 0 – NE 1 - DA	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF _{leži}	0	165	97,05	16014,00	0,974
	1	28	96,68	2707,00	
HF _{leži}	0	165	93,14	15367,50	0,020
	1	28	119,77	3353,50	
LF/HF _{leži}	0	165	102,57	16924,00	0,001
	1	28	64,18	1797,00	
LF _{tilt}	0	167	98,92	16519,50	0,579
	1	28	92,52	2590,50	
HF _{tilt}	0	167	96,51	16116,50	0,367
	1	28	106,91	2993,50	
LF/HF _{tilt}	0	167	100,33	16755,00	0,159
	1	28	84,11	2355,00	
HF.nu _{tilt}	0	167	95,66	15976,00	0,158
	1	28	111,93	3134,00	

Tablica 75. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u mezencefalonu u pojedinim varijablama. HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama

5.5.4.4.HRV i mali mozak

Bolesnici s lezijama u malom mozgu imali su značajno viši $HF.nu_{leži}$ kao i niži $LF/HF_{leži}$

(Tablice 76 i 77).

Varijabla	Lezije u malom mozgu 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu_{leži}	0	140	43,86	18,17	0,012
	1	53	51,40	19,49	
SDNN_{tilt}	0	140	36,16	17,44	0,087
	1	53	41,67	25,15	
HF.nu_{tilt}	0	144	22,04	14,54	0,317
	1	51	24,44	15,05	
SDNN_{leži}	0	144	27,21	12,32	0,663
	1	51	28,14	14,98	

Tablica 76. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u malom mozgu u pojedinim varijablama. SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama. HRV – *heart rate variability*

Varijabla	Lezije u malom mozgu 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF_{leži}	0	140	96,63	13528,50	0,882
	1	53	97,97	5192,50	
HF_{leži}	0	140	92,71	12979,00	0,083
	1	53	108,34	5742,00	
LF/HF_{leži}	0	140	103,09	14432,50	0,014
	1	53	80,92	4288,50	
LF_{tilt}	0	144	99,00	14255,50	0,679
	1	51	95,19	4854,50	
HF_{tilt}	0	144	96,67	13920,50	0,580
	1	51	101,75	5189,50	
LF/HF_{tilt}	0	144	100,75	14507,50	0,253
	1	51	90,25	4602,50	

Tablica 77. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u malom mozgu u pojedinim varijablama. HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija

5.5.4.5. HRV i lezije u vratnoj leđnoj moždini

Ne postoji statistički značajna razlika u varijablama između skupine sa i skupine bez lezija u vratnoj leđnoj moždini (Tablice 78 i 79).

Varijabla	Lezije u leđnoj moždini 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	p vrijednost
HF.nu _{leži}	0	54	44,82	18,74	0,717
	1	99	46,02	19,95	
SDNN _{leži}	0	54	37,28	23,47	0,840
	1	99	38,00	19,57	
SDNN _{tilt}	0	56	27,32	13,01	0,907
	1	98	27,57	12,82	

Tablica 78. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u vratnoj leđnoj moždini u pojedinim varijablama. SDNN - standardna devijacija NN interval, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama, HRV – *heart rate variability*.

Varijabla	Lezije u vratnoj leđnoj moždini 0 - NE 1 - DA	Broj bolesnika	Mean rank	Sum of ranks	p vrijednost
LF _{leži}	0	54	75,68	4086,50	0,785
	1	99	77,72	7694,50	
HF _{leži}	0	54	72,81	3931,50	0,387
	1	99	79,29	7849,50	
LF/HF _{leži}	0	54	77,74	4198,00	0,879
	1	99	76,60	7583,00	
LF _{tilt}	0	56	77,59	4345,00	0,985
	1	98	77,45	7590,00	
HF _{tilt}	0	56	75,73	4241,00	0,710
	1	98	78,51	7694,00	
LF/HF _{tilt}	0	56	76,82	4302,00	0,887
	1	98	77,89	7633,00	
HF.nu _{tilt}	0	56	78,59	4401,00	0,819
	1	98	76,88	7534,00	

Tablica 79. Rezultati statističke analize za razliku između pacijenata sa i bez lezija u vratnoj leđnoj moždini u pojedinim varijablama. HF – visoke frekvencije, LF – niske frekvencije, LF/HF – omjer niskih i visokih frekvencija, HF.nu – visoke frekvencije u normaliziranim jedinicama, HRV – *heart rate variability*.

6. Rasprava

Iako je 47% bolesnika s CIS-om imalo patološki odgovor na PP-HUT-u rezultati ovog istraživanja pokazuju da učestalost patološkog odgovora na ortostatsku provokaciju kod bolesnika s CIS-om ne ovisi o stupnju neurološkog oštećenja izraženog EDSS-om niti je povezan s nalazom MR-a, odnosno prisutnosti demijelinizacijskih lezija na određenim lokacijama, supratentorijski, u moždanom deblu, malom mozgu i leđnoj moždini. Najčešći tip patološkog odgovora bila je sinkopa koju je imalo 54 (26%) bolesnika, zatim POTS 31 (15%) bolesnik te OH 27 (13%) bolesnika. Nije nađena povezanost između učestalosti pojedinih tipova patološkog odgovora na PP-HUT-u i stupnja oštećenja izraženog EDSS-om i BS FS-om, lokalizacija lezija na MR-u, pojedinih kliničkih prezentacija CIS-a, spola i dobi.

Dosadašnja istraživanja pokazala su da se simptomi ortostatske intolerancije javljaju u oko 50% oboljelih od MS-a, dok na formalnom testiranju AŽS-a oko 60% oboljelih ima patološki nalaz PP-HUT-a (57). U istraživanju Crnošije i sur. koje je rađeno u skupini bolesnika s CIS-om autonomna disfunkcija izražena CASS-om (*Composite autonomic scoring scale*) nađena je u 50% ispitanika (80). S obzirom na slične rezultate ovog istraživanja može se zaključiti da se oštećenje AŽS-a kod bolesnika s MS-om doista javlja u samom početku bolesti. Kako su simptomi poremećaja ortostatske tolerancije često nespecifični, poput omaglica, opće slabosti, mračenje pred očima potrebno ih je aktivno tražiti kod oboljelih od MS-a i učiniti ispitivanje AŽS-a ako se posumnja na njih.

AD je kod bolesnika s CIS-om, odnosno u ranom MS-u primarno odraz disfunkcije simpatičkog dijela AŽS-a dok je parasimpatički dio relativno očuvan u početku bolesti (60). U istraživanju Crnošije i sur. niti jedan od ispitanika s CIS-om nije imao znakove parasimpatičke disfunkcije (80). Druga istraživanja su osim toga pokazala izraženiju disfunkciju simpatičkog dijela AŽS-a kod bolesnika za vrijeme relapsa nego kod bolesnika u

remisiji (57,77). Nađene su značajno niže razine NA i A kod bolesnika s aktivnim MS-om u odnosu na razine kod bolesnika u remisiji, kao i niže razine kod bolesnika s MS-om u odnosu na zdrave kontrole (77,81). Iako bi se zbog navedenog mogla očekivati povezanost postojanja ortostatske intolerancije (simpatičke disfunkcije ASŽ-a) kod bolesnika s CIS-om i razine kateholamina ona u ovom istraživanju nije nađena. Iako nije pronađena povezanost patološkog odgovora na PP-HUT-u i kateholamina u cijeloj skupini, kada smo ispitivali povezanost kateholamina sa specifičnim odgovorom na PP-HUT-u nađena je povezanost s POTS-om. Tako su bolesnici sa POTS-om imali statistički značajno više razine NA_{tilt} -u odnosu na ispitanike s urednim nalazom PP-HUT-a. Patofiziološki gledano postoji nekoliko vrsta POTS-a, a dva najčešća su neuropatski, uzrokovan perifernom simpatičkom disfunkcijom zbog koje dolazi do slijevanja krvi u noge i posljedične tahikardije, te hiperadrenergički koji nastaje zbog poremećaja centralne simpatičke regulacije (82). Hiperadrenergički POTS obilježen je povišenim razinama NA u uspravnom položaju ($>3,5$ nmol/L). Već je ranije spomenuto kako je autonomna disfunkcija prisutna rano kod bolesnika s MS-om s predominacijom poremećaja simpatičke funkcije u početku bolesti (60). Povišene razine NA_{tilt} bolesnika s POTS-om u ovom istraživanju upućuju na hiperadrenergički tip POTS-a koji može odražavati abnormalnu aktivaciju simpatičkog dijela AŽS-a kao posljedicu njegovog oštećenja u MS-u.

U skupini bolesnika s CIS-om postoji negativna korelacija $HF_{leži}$ i NA u obje faze, $HF.nu_{leži}$ i NA u obje faze, a pozitivna korelacija $LF/HF_{leži}$ i $A_{leži}$ te NA_{tilt} . Također postoji negativna korelacija i HF_{tilt} i $HF.nu_{tilt}$ s NA_{tilt} , a pozitivna korelacija LF/HF_{tilt} i NA_{tilt} . Naoko neočekivan nalaz je izostanak direktne korelacije LF i kateholamina. Naime, u analizi HRV-a HF predstavlja parasimpatičku aktivnost, LF se tradicionalno smatrao najvećim dijelom odraz simpatičke aktivnosti, dok je LF/HF mjerilo simpatičko-vagalne ravnoteže (83). Međutim, porijeklo LF spektra nije u potpunosti razjašnjeno. Tako je u jednom istraživanju primjena

atropina u ležećem položaju reducirala je LF za 84% (84). Druga skupina autora našla je da β -adrenergička blokada nije imala gotovo nikakav utjecaj na LF, ali je povisila HF (85).

Navedena istraživanja upućuju da i vagalna aktivnost ima utjecaj na LF što je u korelaciji s rezultatima ovog istraživanja s obzirom da razina kateholamina direktno predstavlja simpatičku aktivnost, a kao što je navedeno nije korelirala s vrijednostima LF-a.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su razlike između bolesnika s POTS-om i ostalih ispitanika i u analizi HRV-a. Bolesnici s POTS-om imali su niže vrijednosti HF i SDNN *utilt-* u od bolesnika s urednim odgovorom na PP-HUT-u. U istraživanju iz 2016. g. o HRV-u kod različitih tipova POTS-a, u skupini ispitanika koji nisu oboljeli od MS-a, slične rezultate HRV analize imala je tada skupina s ne-hiperadrenergičkim, odnosno neuropatskim POTS-om što su autori shvatili kao mogući znak snižene vagalne aktivnosti u tom tipu POTS-a (86). Međutim, u ovom istraživanju nađena je negativna korelacija između vrijednosti NA i HF. Navedeno ukazuje da niži HF ne ukazuje nužno na prisutnost neuropatskog oblika POTS-a već je, praćen povišenim vrijednostima ketholamina, oblik hiperadrenergičkog POTS-a, odnosno rezultat narušene ravnoteže međusobno suprotavljenih grana AŽS-a, simpatikusa i parasimpatikusa.

Bolesnici koji su imali sinkopu imaju statistički značajno veći SDNN, LF i HF u ležanju u odnosu na bolesnike bez patološkog odgovora. Poznato je da HRV reflektira simpatičko vagalnu ravnotežu, tj. ukupni regulatorni kapacitet srca koji je bitan za adekvatni odgovor na vanjske i unutarnje podražaje kao što su fizička aktivnost i stres (44). Niska razina HRV-a odraz je snižene adaptivne mogućnosti srca i predstavlja neovisan rizik mortaliteta od svih bolesti (46). Pitanje je kako onda objasniti veći HRV u skupini bolesnika sa sinkopom, što znači da imaju veći regulatorni kapacitet AŽS-a. U ranijem istraživanju o povezanosti autonomne disfunkcije u MS-u i disfunkcije moždanog debla nađeno je da bolesnici koji imaju izraženije funkcionalno oštećenje debla rijetko imaju sinkopu, odnosno bolesnici s

očuvanom funkcijom debla češće imaju sinkopu (87). Zaključak autora je da je potrebna očuvanost refleksnog luka i jezgara u moždanom deblu da bi uopće moglo doći do inicijacije sinkope. Rezultati ovog istraživanja, odnosno veća razina HRV-a, idu u prilog tezi da je za sinkopu potrebna očuvana funkcionalnost AŽS-a, a time i uredna struktura moždanog debla. Kod usporedbe lokalizacija lezija na MR-u i HRV-a nađeno je da bolesnici s lezijama u moždanom deblu imaju niži LF_{tilt} . Bolesnici s lezijama u ponsu imali su niži $SDNN_{tilt}$, LF_{tilt} i LF/HF_{tilt} , te viši $HF.nu_{tilt}$. Bolesnici s lezijama u mezencefalonu imali su viši $HF.nu_{leži}$ i $HF_{leži}$, a manji $LF/HF_{leži}$ omjer. Ukupno gledajući prisutnost lezija u moždanom deblu uzrokuje dominantniju vagalnu uz sniženu simpatičku aktivnost u mirovanju te slabiji odgovor simpatikusa u *tilt*-u. Slični rezultati, povezanost lezija u moždanom deblu i oštećenja simpatikusa te niži $SDNN$ i LF kod bolesnika s CIS-om, nađeni su i u istraživanju iz 2016. godine (88). Nadalje, u ovom istraživanju bolesnici s lezijama u moždanom deblu imali su statistički značajno niže razine $NA_{leži}$ u odnosu na ispitanike bez lezija. S obzirom da se u moždanom deblu nalazi locus coeruleus koji je glavno mjesto sinteze NA njegovo oštećenje je mogući uzrok nađenih nižih razina NA u ovoj skupini ispitanika (89). Navedeno upućuje na povezanost oštećenja moždanog debla i simpatičke disfunkcije kod bolesnika s CIS-om. Kod bolesnika s demijelinizacijskim lezijama moždanog debla, osim češćeg autonomnog oštećenja, nađen je i veći stupanj neurološkog oštećenja. Naime, kod bolesnika s lezijama u ponsu nađene su više vrijednosti EDSS-a i BS FS-a, kao i veća učestalost pozitivnog BS FS-a. Bolesnici s lezijama u mezencefalonu imali su značajno viši EDSS, a oni s lezijama u produženoj moždini BS FS. Ranija istraživanja pokazala su da prisutnost lezija u moždanom deblu kod bolesnika s CIS-om utječe na povećani rizik razvoja većeg stupnja oštećenja (90). Rezultati ovog istraživanja pokazuju negativan utjecaj oštećenja moždanog debla na kliničko stanje bolesnika s CIS-om.

Uloga malog mozga u regulaciji AŽS-a nije u potpunosti poznata. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da bolesnici s lezijama u malom mozgu imaju poremećenu simpatičko-parasimpatičku ravnotežu izraženu većim $HF_{leži}$ i manjim $LF/HF_{leži}$ omjerom. Značajna uloga malog mozga u održavanju simpatičke aktivnosti nađena je u istraživanju iz 2008. g. Tada je korelacijama funkcionalnog MR-a i HRV-a pronađena negativna korelacija funkcije malog mozga i HF-a (91). Postojanje aktivnosti u malom mozgu prema tome povezano je s manjom kardiovagalnom aktivnošću te većom aktivacijom simpatikusa. Također je pokazano da kod obostranog oštećenja malog mozga dolazi do oštećenog oporavka arterijskog krvog tlaka nakon hipotenzije inducirane nitroprusidom, dok je u drugoj studiji nađena povezanost višeg signala cerebeluma na funkcionalnom MR-u za vrijeme porasta pulsa izazvanog vježbanjem ili psihičkim stresom, dakle pojačanom simpatičkom aktivnošću (92,93). Navedena saznanja, uz rezultate ovog istraživanja, upućuju na dominantno simpatičku regulatornu funkciju malog mozga.

Usporedbom parametara HRV-a zdravih kontrola i skupine s CIS-om nisu nađene statistički značajne razlike. S obzirom da je polovica bolesnika s CIS-om u ovom istraživanju na PP-HUT-u imala neki tip ortostatske intolerancije HRV analiza se nije pokazala dovoljno osjetljivom metodom za detekciju oštećenja ASŽ-a. Moguće objašnjenje ovakvog rezultata nalazi se u činjenici kako je HRV ipak dominantno odraz vagalne funkcije, odnosno disfunkcije, a kako je već ranije spomenuto, u početku MS-a dominira oštećenje simpatičkog dijela AŽS-a koje ipak nema toliki utjecaj na parametre HRV-a.

Jedno od mogućih ograničenja ovog istraživanja je pristranost odabira jer se provodilo u tercijarnoj ustanovi u koju su možda upućeni bolesnici s težom kliničkom slikom. S druge strane u toj ustanovi se liječi najveći broj oboljelih od MS-a u Hrvatskoj pa vjerujemo da naša skupina bolesnika s CIS-om ipak predstavlja reprezentativan uzorak populacije oboljelih. Drugo ograničenje je činjenica da MR vratne leđne moždine nije učinjen svim

ispitanicima. Međutim, istraživanje je i postavljeno s idejom usporedbe nalaza samo na MR-u mozga, ali kako je ipak većem broju bolesnika učinjen i MR vratne leđne moždine uvrstili smo i te podatke u analizu.

Hipoteza ovog istraživanja da učestalost patološkog odgovora na ortostatsku provokaciju kod bolesnika s CIS-om ovisi o stupnju oštećenja i nalazu MR-a nije dokazana.

7. Zaključak

Rezultati ovog istraživanja pokazali su veliku učestalost ortostatske intolerancije kod bolesnika s CIS-om, patološki odgovor na PP-HUT-u imalo je 47% ispitanika što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima i upućuje na ranu zahvaćenost ASŽ-a u MS-u.

Nije nađena povezanost patološkog odgovora na PP-HUT-u sa stupnjem neurološkog oštećenja niti određenih lokalizacija demijelinizacijskih lezija na MR-u.

Nađena je pozitivna korelacija NA i LF/HF omjera te negativna NA i HF-a, uz izostanak korelacije između NA i LF-a što upućuje da LF spektar HRV-a ne odražava direktno simpatičku aktivnost.

Bolesnici s POTS-om imali su veći NA_{tilt} i manji HF_{tilt} iz čega proizlazi da je u ovoj skupini bolesnika POTS hiperadrenergičkog tipa što je odraz abnormalne aktivacije simpatičkog dijela AŽS-a kod bolesnika s CIS-om.

Bolesnici koji su imali sinkopu imali su statistički značajno veći SDNN, LF i HF, odnosno veću razinu HRV-a, u ležanju u odnosu na bolesnike bez patološkog odgovora. Navedeno upućuje na činjenicu da je za sinkopu potrebna očuvana funkcionalnost AŽS-a, a time i uredna struktura moždanog debla.

Analizom mjesta lezija na MR-u i parametara HRV-a nađena je povezanost lezija u moždanom deblu sa sniženom simpatičkom aktivnošću u mirovanju i slabijim odgovorom simpatikusa u *tilt*-u kao i s nižim razinama $NA_{leži}$ u odnosu na ispitanike bez lezija iz čega proizlazi da je oštećenje moždanog debla povezano sa simpatičkom disfunkcijom u CIS-u.

Bolesnici s lezijama u moždanom deblu imali su veće neurološko oštećenje izraženo EDSS-om u odnosu na bolesnike bez lezija u deblu što pokazuje negativan utjecaj oštećenja moždanog debla na kliničko stanje bolesnika s CIS-om.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da bolesnici s lezijama u malom mozgu imaju poremećenu simpatičko-parasimpatičku ravnotežu izraženu većim $HF_{leži}$ i manjim $LF/HF_{leži}$ omjerom što upućuje na dominantno simpatičku regulatornu funkciju malog mozga.

Kratki sadržaj na hrvatskom jeziku

Uvod: Oštećenje AŽS-a učestalo je u oboljelih od MS-a. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti učestalost patološkog odgovora na PP-HUT-u kod bolesnika s CIS-om te povezanost pozitivnih rezultata s lokalizacijom demijelinizacijskih lezija na MR-u, stupnjem oštećenja iskazanog EDSS-om, razinama kateholamina i HRV-om.

Ispitanici i metode: U istraživanju su sudjelovali bolesnici stariji od 18 godina kojima je postavljena dijagnoza CIS-a. Učinjeno je PP-HUT testiranje, uzeta krv za određivanje kateholamina te analiziran HRV pomoću *Kubios HRV Standard 3.0.0.* programa. Od HRV parametara analizirani su LF, HF, HF.nu, LF/HF i SDNN. U istraživanju je sudjelovala i skupina zdravih ispitanika kojima je učinjeno HUT testiranje bez bolnog podražaja te analiza HRV-a.

Rezultati: Patološki odgovor na PP-HUT-u imalo je 47% ispitanika. Nije nađena povezanost između učestalosti patološkog odgovora i lokalizacije demijelinizacijskih lezija na MR-u mozga niti stupnja oštećenja. Nije nađena razlika HRV-a između bolesnika s CIS-om i zdravih ispitanika. Bolesnici koji su imali demijelinizacijske lezije moždanog debla imali su značajno češće simpatičko oštećenje izraženo nižim LF_{tilt} . Bolesnici s lezijama u moždanom deblu imali su veće neurološko oštećenje izraženo EDSS-om u odnosu na bolesnike bez lezija u deblu.

Zaključak: Disfunkcija autonomnog živčanog sustava učestala je kod bolesnika s CIS-om uz dominantno oštećenje funkcije simpatičkog dijela ASŽ-a.

Kratki sadržaj na engleskom jeziku

Prevalence of pathological response to orthostatic provocation in patients with clinically isolated syndrome

Introduction: Autonomic dysfunction is common in people with multiple sclerosis. The aim of this study was to estimate the frequency of pathological response to PP-HUT in people with CIS as well as the correlation of pathological response with localization of demyelinating lesions at MRI, EDSS level, catecholamine values and HRV analysis.

Subjects and Methods: Patients older than 18 years of age with CIS diagnosis were included in the study. PP-HUT was performed, blood was taken for catecholamine determination and HRV analyzed using Kubios HRV Standard 3.0.0. Following HRV parameters were analyzed: LF, HF, LF / HF and SDNN. The study also included a group of healthy subjects who had undergone HUT testing without painful stimulation and were included in HRV analysis.

Results: Response to PP-HUT was pathological in 47% of subject. No correlation was found between the incidence of pathological response and localization of demyelinating lesions on the MRI and the degree of disability. There was no difference in HRV between patients with CIS and healthy subjects. Patients with demyelinating brain stem lesions had significantly more frequent sympathetic impairments as expressed by LF_{tilt} . Patients with demyelinating lesions in the brainstem had greater neurological disability as expressed by EDSS compared to patients without lesions in the brainstem.

Conclusion: Autonomic nervous system dysfunction is frequent in people with CIS with dominant damage of the sympathetic part.

Literatura

1. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulović J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13:700-22.
2. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:3-13.
3. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž, Cerovečki I, Roginić D, Habek M, Mihel S, Stevanović R. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J*. 2018 Apr 30;59(2):65-70.
4. Taylor BV, Lucas RM, Dear K, Kilpatrick TJ, Pender MP, van der Mei IA, Chapman C, Coulthard A, Dwyer T, McMichael AJ, Valery PC, Williams D, Ponsonby AL. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler*. 2010;16:398-405.
5. Dean G, Kurtzke JF. On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *Br Med J*. 1971;3:725-9.
6. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006; 296:2832–2838.
7. Munger KL, Aivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surcel HM, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish maternity cohort. *JAMA Neurol*. 2016;73:515–519.
8. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132:1146-60.
9. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernán MA, Olek MJ, Hankinson SE, Hunter DJ. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA*. 2001;286:3083-8.
10. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, Andreoni L, Trivedi P, Salvetti M, Faggioni A, Aloisi F. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007;204:2899-912.
11. Sundqvist E, Bergström T, Daialhosein H, Nyström M, Sundström P, Hillert J, Alfredsson L, Kockum I, Olsson T. Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:165-73.

12. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73:696-701.
13. Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, Olsson T, Alfredsson L. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82:865-72.
14. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:25-36.
15. Habek M, Brinar VV, Borovečki F. Genes associated with multiple sclerosis: 15 and counting. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010;10:857-61.
16. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502-17.
17. Kerfoot SM, Long EM, Hickey MJ, Andonegui G, Lapointe BM, Zanardo RC, Bonder C, James WG, Robbins SM, Kubes P. TLR4 contributes to disease-inducing mechanisms resulting in central nervous system autoimmune disease. *J Immunol*. 2004;173:7070-7.
18. Hojati Z. Molecular Genetic and Epigenetic Basis of Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;958:65-90.
19. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, Giuliani F, Arbour N, Becher B, Prat A. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13:1173-5.
20. Parker Harp CR, Archambault AS, Sim J, Ferris ST, Mikesell RJ, Koni PA, Shimoda M, Lington C, Russell JH, Wu GF. B cell antigen presentation is sufficient to drive neuroinflammation in an animal model of multiple sclerosis. *J Immunol*. 2015;194:5077-84.
21. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2004;14:164–74.
22. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354:942-55.
23. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006;129:3165-72.

24. DeLuca GC, Williams K, Evangelou N, Ebers GC, Esiri MM. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129:1507–16.
25. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129:606-16.
26. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA, Lublin FD. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.
27. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:1-5.
28. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11:157-69.
29. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert JR, Reingold SC, Polman CH. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14:1157-74.
30. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, Keegan BM, Donlon S, Hua le H, Vidal-Jordana A, Montalban X, Rovira A, Tintoré M, Amato MP, Brochet B, de Seze J, Brassat D, Vermersch P, De Stefano N, Sormani MP, Pelletier D, Lebrun C; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9:e90509.
31. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:281-288.
32. Optic Neuritis Study Group. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944–49.
33. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, MacManus DG, McDonald WI. The significance of brain magnetic resonance

- imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain*. 1993;116:135-46.
34. Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol*. 2005;252:396-402.
 35. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9:260-74.
 36. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
 37. Goldstein DS. Differential responses of components of the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:13-22.
 38. Brinar i sur. *Neurologija za medicinare*. Prvo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2009:1-546.
 39. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ*. 2007;71:78.
 40. Adamec I, Mišmaš A, Žaper D, Junaković A, Hajnšek S, Habek M. Short pain-provoked head-up tilt test for the confirmation of vasovagal syncope. *Neurol Sci*. 2013;34:869-73.
 41. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:716-30.
 42. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study*. *Europace*. 2000;2:66-76.
 43. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz IJ, Schondorf R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci*. 2011;161:46-8.
 44. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 2014;5:1040.

45. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
46. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:899-908.
47. Brown GL, Gillespie JS. The output of sympathetic transmitter from the spleen of the cat. *J Physiol*. 1957;138:81-102.
48. Adamec I, Habek M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115 Suppl 1:S73-8.
49. Acevedo AR, Nava C, Arriada N, Violante A, Corona T. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2000;101:85-8.
50. Racosta JM, Sposato LA, Morrow SA, Cipriano L, Kimpinski K, Kremenchutzky M. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4:104-11.
51. Vita G, Fazio MC, Milone S, Blandino A, Salvi L, Messina C. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurol Sci*. 1993;120:82-6.
52. De Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, Devos D, Ayachi M, Cassim F et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J Neurol*. 2001;248:297-303.
53. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, Suominen K, Pyhtinen J, Sotaniemi K et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:1473-78.
54. Gunal DI, Afsar N, Tanridag T, Aktan S. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with disease-related parameters. *Eur Neurol*. 2002;48:1-5.
55. Nasser K, Uitdehaag BM, van Walderveen MA, Ader HJ, Polman CH. Cardiovascular autonomic function in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a new surrogate marker of disease evolution? *Eur J Neurol*. 1999;6:29-33.
56. Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, Hartung HP, Reiners K. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol*. 1999;246:578-86.

57. Adamec I, Bach I, Barušić AK, Mišmaš A, Habek M. Assessment of prevalence and pathological response to orthostatic provocation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013;324:80-3.
58. Sambati L, Calandra-Buonaura G, Poda R, Guaraldi P, Cortelli P. Orthostatic hypotension and cognitive impairment: a dangerous association? *Neurol Sci.* 2014;35:951-7.
59. Sakakibara R, Mori M, Fukutake T, Kita K, Hattori T. Orthostatic hypotension in a case with multiple sclerosis. *Clin Auton Res.* 1997;7:163-5.
60. Adamec I, Lovrić M, Zaper D, Barušić AK, Bach I, Junaković A, Mišmaš A, Habek M. Postural orthostatic tachycardia syndrome associated with multiple sclerosis. *Auton Neurosci.* 2013;173:65-8.
61. Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Autonomic Dysfunction Presenting as Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Med Sci.* 2010;7:62-7.
62. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, Herbert J. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care.* 2013;15:146-58.
63. Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, Hippel C, Reiners K, Toyka KV, Kesselring J. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 2003; 61:851-3.
64. Keselbrener L, Akselrod S, Ahiron A, Eldar M, Barak Y, Rotstein Z. Is fatigue in patients with multiple sclerosis related to autonomic dysfunction? *Clin Auton Res.* 2000;10:169-75.
65. Petrescu S, Trifanescu R, Ionescu P, Vanghelie GD, Tanasescu R, Moldovan M, Munjev N, Bajenaru O, Panea C. Growth hormone response to clonidine administration for evaluation of autonomic dysfunction in multiple sclerosis patients. *Maedica (Buchar).* 2013;8:11-6.
66. Sörös P, Hachinski V. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11:179-88.
67. Jurić S, Mišmaš A, Mihić N, Barac AM, Habek M. Newly onset sinus bradycardia in context of multiple sclerosis relapse. *InternMed.* 2012;51:1121-24.
68. Chagnac Y, Martinovits G, Tadmor R, Goldhammer Y. Paroxysmal atrial fibrillation associated with an attack of multiple sclerosis. *Postgrad Med J.* 1986;62:385-7.
69. Midaglia L, Juega Mariño JM, Sastre-Garriga J, Rovira A, Vidal-Jordana A, López-Pérez MA, Marzo-Sola ME, Librada Escribano F, Montalban X. An uncommon first

- manifestation of multiple sclerosis: Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Mult Scler.* 2016;22:842-6.
70. Uriel N, Kaluski E, Hendler A, Leitman M, Vered Z. Cardiogenic shock in a young female with multiple sclerosis. *Resuscitation.* 2006;70:153-7.
 71. Mahović D, Lakušić N. Progressive impairment of autonomic control of heart rate in patients with multiple sclerosis. *Arch Med Res* 2007; 38:322-5.
 72. Rossi S, Rocchi C, Studer V, Motta C, Lauretti B, Germani G, Macchiarulo G, Marfia GA, Centonze D. The autonomic balance predicts cardiac responses after the first dose of fingolimod. *Mult Scler.* 2015;21:206-16.
 73. Hilz MJ, Intravooth T, Moeller S, Wang R, Lee DH, Koehn J, Linker RA. Central Autonomic Dysfunction Delays Recovery of Fingolimod Induced Heart Rate Slowing. *PLoS One.* 2015;10:e0132139.
 74. Kohm AP, Sanders VM. Norepinephrine and beta 2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro and in vivo. *Pharmacol Rev* 2001;53:487–525.
 75. Sternberg Z. Impaired Neurovisceral Integration of Cardiovascular Modulation Contributes to Multiple Sclerosis Morbidities. *Mol Neurobiol.* 2017;54:362-374.
 76. Frohman EM, Monson NL, Lovett-Racke AE, Racke MK. Autonomic regulation of neuroimmunological responses: implications for multiple sclerosis. *J Clin Immunol.* 2001;21:61-73.
 77. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka KV. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression disability. *Mult Scler* 2001;7:327-34.
 78. Racosta JM, Kimpinski K. Autonomic dysfunction, immune regulation, and multiple sclerosis. *Clin Auton Res.* 2016;26:23-31.
 79. Adamec I, Mišmaš A, Zasper d, Junaković A, Hajnšek s, Habek M. Short pain-provoked head-up tilt test for the confirmation of vasovagal syncope. *Neurol Sci.* 2013;34(6):869-7.
 80. Crnošija L, Adamec I, Lovrić M, Junaković A, Krbot Skorić M, Lušić I, Habek M. Autonomic dysfunction in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(1):864-869.
 81. Keller DM, Fadel PJ, Harnsberger MA, Remington GM, Frohman EM, Davis SL. Reduced spontaneous sympathetic nerve activity in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2014;344:210–4.

82. Garland EM, Celedonio JE, Raj SR. Postural Tachycardia Syndrome: Beyond Orthostatic Intolerance. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Sep;15(9):60.
83. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*. 2013 May;50(5):477-87.
84. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985 Jan; 248(1 Pt 2):H151-3.
85. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*. 1998 Aug; 11;98(6):547-55.
86. Crnošija L, Krbot Skorić M, Adamec I, Lovrić M, Junaković A, Mišmaš A, Miletić V, Šprljan Alfirev R, Pavelić A, Habek M. Hemodynamic profile and heart rate variability in hyperadrenergic versus non-hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2016;Feb;127(2):1639-1644.
87. Habek M, Krbot Skorić M, Crnošija L, Adamec I. Brainstem dysfunction protects against syncope in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2015;357(1-2):69-74.
88. Habek M, Crnošija L, Lovrić M, Junaković A, Krbot Skorić M, Adamec I. Sympathetic cardiovascular and sudomotor functions are frequently affected in early multiple sclerosis. *Clin Auton Res*. 2015;26(6):385-393.
89. Polak PE, Kalinin S, Feinstein DL. Locus coeruleus damage and noradrenaline reductions in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain*. 2011;134:665-667.
90. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Ríó J, Auger C, Nos C, Edo MC, Castelló J, Horga A, Perez-Miralles F, Huerga E, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;75(21):1933-8.
91. Napadow V, Dhond R, Conti G, Makris N, Brown EN, Barbieri R. Brain correlates of autonomic modulation: combining heart rate variability with fMRI. *Neuroimage*. 2008;42(1):169-177.
92. Chen CH, Williams JL & Lutherer LO. Cerebellar lesions alter autonomic responses to transient isovolaemic changes in arterial pressure in anaesthetized cats. *Clin Auton Res*. 1994;4:263-272.

93. Critchley HD, Corfield DR, Chandler MP, Mathias CJ & Dolan RJ. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol.* 2000;523:259–270.

12. Biografija

Iva Milivojević rođena je 11.03.1983. Osnovnu školu kao i prirodoslovno-matematičku gimnaziju završila je u Zadru. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2001. godine, a diplomirala je 2007. g. Pripravnički staž odradila je u Psihijatrijskoj bolnici Ugljan nakon čega se zapošljava u Općoj bolnici Zadar gdje započinje specijalizaciju iz fizikalne medicine rehabilitacije 2010. g. Od 2012. g. zaposlena je u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice gdje radi i nakon položenog specijalističkog ispita 2014. g. Upisuje doktorski poslijediplomski studij iz područja Biomedicine i zdravstva na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2012. g. Autor je više znanstvenih i stručnih radova te aktivno sudjeluje na domaćim i međunarodnim kongresima.