

REFLEKS STRAŽNJIH KORIJENA KAUDE EKVINE REGISTRIRAN U MIŠIĆIMA DONJIH EKSTREMITETA U POTVRDI DIJAGNOZE AUTOIMUNIH POLIRADIKULONEUROPATIJA

Rimac, Julija

Doctoral thesis / Disertacija

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:457618>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Julija Rimac

**REFLEKS STRAŽNJIH KORIJENA KAUDE EKVINE
REGISTRIRAN U MIŠIĆIMA DONJIH EKSTREMITETA U
POTVRDI DIJAGNOZE AUTOIMUNIH
POLIRADIKULONEUROPATIJA**

Doktorska disertacija

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Julija Rimac

**REFLEKS STRAŽNJIH KORIJENA KAUDE EKVINE
REGISTRIRAN U MIŠIĆIMA DONJIH EKSTREMITETA U
POTVRDI DIJAGNOZE AUTOIMUNIH
POLIRADIKULONEUROPATIJA**

Doktorska disertacija

Osijek, 2024.

Disertacija je izrađena na Odjelu neurologije u Laboratoriju za elektromioneurografiju Nacionalne memorijalne bolnice „Dr. Juraj Njavro“ Vukovar.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med.

Rad ima 86 listova.

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Davoru Jančuljaku na pomoći i vođenju kroz znanstvenu realizaciju projekta i pisanje radova.

Posebna zahvala pripada prof. dr. sc. Vedranu Deletisu († 2023.). Zahvaljujem mu na poklonjenoj aparaturi i tehničkoj podršci pri osiguravanju uvjeta za izvođenje pretrage. Njegovo veliko znanje i iskustvo u neurofiziološkim istraživanjima te znanstvena i prijateljska podrška bili su dodatni motiv za rad na ovom projektu. Želio je ostaviti znanstveni i praktični doprinos Vukovaru te je vjerovao kako ćemo uspjeti pronaći kliničku primjenu zanimljivoj neurofiziološkoj metodi. Ovaj rad dokaz je da smo u tome uspješni.

Interpretacija rada ne bi bila moguća bez podrške prof. dr. sc. Josipa Forjan pri statističkoj analizi podataka.

Zahvaljujem svom suprugu Marku, sinu Niki i kćeri Dori na razumijevanju, potpori i slobodnom vremenu koje mi je bilo potrebno za izvođenje istraživanja i izradu ove disertacije.

Sadržaj

Popis kratica.....	III
Popis slika.....	V
Popis tablica.....	VI
1. UVOD.....	1
1.1. Monosinaptički refleks kralježnične moždine	1
1.1.1. Neuroanatomija	1
1.1.2. Neurofiziologija	1
1.2. Tradicionalne neurofiziološke tehnike za analizu proksimalnih dijelova perifernog živčanog sustava	3
1.2.1. H-refleks	4
1.2.2. F-val	6
1.3. Transkutana električna stimulacija lumbosakralnih korijena.....	8
1.3.1. Mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena	10
1.3.2. Izravni mišićni odgovor na stimulaciju prednjih spinalnih korijena	13
1.4. Autoimune poliradikuloneuropatije	14
1.5. Dijagnostički problem	16
2. HIPOTEZA	20
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	21
3.1. Glavni cilj istraživanja.....	21
3.2. Ostali ciljevi istraživanja	21
4. ISPITANICI I METODE	22
4.1. Ispitanici.....	22
4.2. Metode	23
4.2.1. Metodologija PRMR-a	23
4.2.2. Statistička analiza.....	28
5. REZULTATI.....	30
5.1. Nalazi zdravih ispitanika.....	30
5.1.1. Uspješnost izazivanja mišićnih odgovora	30
5.1.2. Intenzitet stimulacije	32
5.1.3. Obilježja PRMR-a	35
5.1.4. Latencija PRMR-a	36
5.1.5. Površina PRMR-a.....	37

5.1.6.	Latencija ARMR-a.....	39
5.1.7.	Testiranje razlika i korelacijska analiza	39
5.2.	Nalazi bolesnika s autoimunim poliradikuloneuropatijama	46
5.3.	Uspješnost izazivanja PRMR-a u mišićima bolesnika	46
5.3.1.	Latencija PRMR-a u mišićima bolesnika	47
5.3.2.	Površina PRMR-a u mišićima bolesnika	50
5.3.3.	Učestalost patoloških PRMR nalaza u bolesnika	53
6.	RASPRAVA	54
7.	ZAKLJUČCI.....	66
8.	SAŽETAK	67
9.	SUMMARY	69
10.	Literatura	71
11.	Životopis	83

Popis kratica

AAN – Američka neurološka akademija (engl. *American Academy of Neurology*)

AIDP – akutna inflamatorna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (engl. *Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*)

APRN – autoimune poliradikuloneuropatije

ARMR – izravni mišićni odgovor na stimulaciju prednjih spinalnih korijena (engl. *Anterior root muscle response*)

B (1-9) – bolesnik (1-9)

BF – dvoglavi bedreni mišić, duga glava (lat. *Musculus biceps femoris*)

CIDP – kronična inflamatorna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (engl. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*)

CISP – kronična inflamatorna senzorna poliradikuloneuropatija (engl. *Chronic inflammatory sensory polyradiculoneuropathy*)

CMAP – sumirani mišićni akcijski potencijal (engl. *Compound muscle action potential*)

EFNS/PNS – Europska federacija neuroloških društava / Društvo za periferne živce (engl. *European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society*)

EMNG – elektromioneurografija

GBS – Guillain-Barreov sindrom

GC – trbušasti mišić lista, medijalna glava (lat. *Musculus gastrocnemius*)

M – izravni mišićni odgovor

n – veličina uzorka

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena (engl. *Posterior root muscle reflex*)

Q – četveroglavi bedreni mišić, lateralna glava (lat. *Musculus quadriceps femoris*)

SSEP – somatosenzorni evocirani potencijali (engl. *Somatosensory evoked potentials*)

TA – prednji goljenični mišić (lat. *Musculus tibialis anterior*)

TES – transkutana električna stimulacija

$\mu\text{V}/\text{ms}$ – mikrovolt/milisekundi

Popis slika

Slika 4.1. Položaj dorzalnih stimulirajućih elektroda.....	24
Slika 4.2. Položaj ventralnih stimulirajućih i registracijskih elektroda	24
Slika 4.3. Prikaz stimulacije PRMR-a	25
Slika 4.4. Registracija mišićnih odgovora na stimulaciju korijena kaude ekvine.....	26
Slika 4.5. Označavanje amplitude PRMR-a	27
Slika 4.6. Označavanje površine PRMR-a	28
Slika 5.1. Intenzitet stimulacije za izazivanje PRMR-a po mišićima ekstremiteta.....	34
Slika 5.2. Latencija PRMR-a u mišićima ekstremiteta	37
Slika 5.3. Površina PRMR-a u mišićima ekstremiteta	38
Slika 5.4. Površina PRMR-a ovisno o dobi ispitanika.....	44
Slika 5.5. Broj analiziranih PRMR-a po mišićima pojedinog bolesnika.....	46
Slika 5.6. Udio PRMR-a urednih i produljenih latencija u mišićima bolesnika	47
Slika 5.7. Latencije PRMR-a u četirima skupinama mišića zdravih ispitanika i bolesnika s autoimunim poliradikuloneuropatijama	50
Slika 5.8. Površine PRMR-a u četirima skupinama mišića zdravih ispitanika i bolesnika s autoimunim poliradikuloneuropatijama	52

Popis tablica

Tablica 5.1. Uspješnost izazivanja PRMR-a u mišićima zdravih ispitanika.....	30
Tablica 5.2. Uspješnost izazivanja PRMR-a u zdravih ispitanika s obzirom na dob ..	31
Tablica 5.3. Uspješnost izazivanja ARMR-a u mišićima zdravih ispitanika.....	31
Tablica 5.4. Prag podražaja za izazivanje PRMR-a u mišićima/mA	32
Tablica 5.5. Intenzitet stimulacije za izazivanje PRMR-a u mišićima/mA	33
Tablica 5.6. Prag podražaja prvog ARMR-a u mišićima donjih ekstremiteta/mA	35
Tablica 5.7. Latencija PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta/ms	36
Tablica 5.8. Površina PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta / $\mu\text{V}/\text{ms}$	38
Tablica 5.9. Latencija ARMR-a u mišićima donjih ekstremiteta/ms.....	39
Tablica 5.10. Obilježja PRMR-a i ARMR-a, njihove srednje vrijednosti u mišićima nogu te usporedba za desnu i lijevu nogu	40
Tablica 5.11. Povezanost intenziteta stimulacije i težine ispitanika te intenziteta stimulacije i opsega trbuha ispitanika (korelacijska analiza)	42
Tablica 5.12. Povezanost između površine PRMR-a i tjelesne težine ispitanika, površine PRMR-a i opsega trbuha ispitanika te površine PRMR-a i dobi ispitanika (korelacijska analiza).....	43
Tablica 5.13. Ovisnost površine registriranog PRMR-a o dobi ispitanika	44
Tablica 5.14. Ovisnost latencije PRMR-a o tjelesnoj težini ispitanika, opsegu trbuha ispitanika te o dobi i visini ispitanika.....	45
Tablica 5.15. Uspješnost izazivanja PRMR-a po mišićima bolesnika s autoimunim poliradikuloneuropatijama	47
Tablica 5.16. Vrijednosti latencija PRMR-a u mišićima bolesnika/ms te broj i postotak patoloških refleksnih odgovora po bolesniku.....	48
Tablica 5.17. Vrijednosti površine PRMR-a u mišićima bolesnika / $\mu\text{V}/\text{ms}$ te broj i postotak patoloških refleksnih odgovora po bolesniku	51
Tablica 5.18. Uredne i procijenjene patološke vrijednosti obilježja PRMR-a u bolesnika po mišićima	53

1. UVOD

1.1. Monosinaptički refleks kralježnične moždine

Na početku ovog rada bit će objašnjena neuroanatomija i neurofiziologija monosinaptičkog refleksa kralježnične moždine.

1.1.1. Neuroanatomija

Senzorna aferentna vlakna polaze iz mišićnih vretena s intrafuzalnih mišićnih vlakana koja sadrže senzorne receptore (1–4). Stražnji spinalni lumbosakralni korijeni sadrže sva proprioceptivna aferentna vlakna iz nogu koja čine snopove uz stražnje i posterolateralne dijelove kralježnične moždine (5, 6). Stražnji spinalni korijeni su proksimalni nastavci pseudounipolarnih senzornih neurona čija se tijela nalaze u dorzalnim spinalnim ganglijima (7, 8). Dorzalni spinalni gangliji nalaze se izvan spinalnog kanala u intervertebralnom foramenu (9). Aferentna vlakna stražnjim korijenima ulaze u kralježničnu moždinu u posterolateralnom sulkusu odgovarajućeg spinalnog segmenta i čine sinapse s homonimnim i heteronimnim motoneuronima i interneuronima (8, 10). Na toj razini integriraju se supraspinalne i periferne informacije te oblikuju motorni odgovori (10). Distalno od kralježnične moždine eferentni aksoni motornih neurona provode motorne impulse do ektrafuzalnih vlakana odgovarajućih mišića (7).

Kauda ekvina snop je prednjih i stražnjih spinalnih korijena distalno od završetka *medule spinalis*, smještena je u duralnoj vreći i utopljena u cerebrospinalni likvor (8). Na spinalnim razinama Th11 – L1 prednji i stražnji spinalni korijeni anatomski su odvojeni kralježničnom moždinom (11, 12). Stimulacija na toj razini omogućuje selektivnu aktivaciju senzornih ili motornih korijena (8, 12).

1.1.2. Neurofiziologija

Refleks je automatski, nevoljni, stereotipni odgovor živčanog sustava na podražaj (7). Refleksni odgovor moduliran je živčanim sustavom bez svjesnog djelovanja (7). Dijelovi su refleksnog luka receptori, senzorni neuron, refleksni centar, motorni neuron i izvršni organ (7, 13).

Refleks kralježnične moždine ili spinalni refleks primjer je monosinaptičkog refleksnog odgovora (7, 13). Spinalni refleks istežanja predstavlja mišićnu kontrakciju kao odgovor na istežanje mišića (1, 7). Uloga mu je kontrola pokreta, očuvanje posture i stabilnosti hoda (2, 7).

Receptori spinalnog refleksa istežanja nalaze se u mišićnim vretenima (2–4). Refleksni centar nalazi se u kralježničnoj moždini, a izvršni organ je mišić. Nakon istežanja mišića aktiviraju se senzorni receptori intrafuzalnih mišićnih vlakana (1, 4). Impuls se prenosi putem la senzornih aferentnih vlakana koja polaze s mišićnih vretena i predstavljaju primarni senzorni neuron s tijelom u dorzalnom spinalnom gangliju (7). U kralježničnu moždinu ulaze stražnjim korijenima na odgovarajućoj spinalnoj razini (7). Aferentna vlakna imaju monosinaptičke ekscitatorne konekcije s homonimnim bazenom motoneurona i inhibitorne konekcije s alfa motoneuronima heteronimnih mišića koji imaju antagonističko djelovanje (4). Sensorna aferentna la vlaknima svojim projekcijama izravno aktiviraju spinalne motorne neurone ili alfa motoneurone u prednjim rogovima kralježnične moždine (4).

Monosinaptički refleks ima jednostavnu strukturu. Refleksni centar sastoji mu se od dvaju neurona međusobno povezanih sinapsom koja predstavlja izravnu vezu između senzornog i motornog neurona (13). Zbog postojanja samo jedne sinapse između aferentnog i eferentnog dijela refleksnog luka taj refleks ima kratku latenciju (13). Monosinaptički refles razlikuje se od polisinaptičkog refleksa po latenciji između stimulusa i refleksnog mišićnog odgovora (13).

Akcijski potencijal aktiviranog alfa motoneurona napušta kralježničnu moždinu putem prednjeg korijena na istoj spinalnoj razini. Potencijal se prenosi duž eferentnog aksona motoneurona perifernim živcem na ektrafuzalna vlakna mišića iz kojeg je refleks započeo (7).

Ib inhibitorni interneuroni aktiviraju se 0,50 – 1,00 ms nakon aktivacije la vlakana i nakon ekscitacije motoneurona zbog dolaska impulsa do interneurona (14). Njihova aktivacija smanjuje refleksni odgovor, koji ovisi o ravnoteži između utjecaja ekscitatornih la i inhibitornih Ib vlakana te o ekscitabilnosti Ib interneurona koji imaju inhibitorno djelovanje (14).

Izazivanjem monosinaptičkog refleksa akcijski potencijali istodobno se provode stražnjim i prednjim spinalnim korijenima na lumbalnoj razini. Brzina propagacije

impulsa značajno je veća u proksimalnim nego u distalnim segmentima, kao i u aferentnom u odnosu na eferentni krak monosinaptičkog puta (15, 16).

Refleksne studije analiziraju istodobno provodljivost impulsa kroz senzorne i motorne aksone, kao i ekscitabilnost bazena motoneurona u kralježničnoj moždini. Tehnike koje upotrebljavaju analizu spinalnih refleksa omogućuju izravnu procjenu brzine provođenja aferentnih i eferentnih signala te pružaju mogućnost analize provođenja impulsa kroz kompletni refleksni luk (15, 17).

1.2. Tradicionalne neurofiziološke tehnike za analizu proksimalnih dijelova perifernog živčanog sustava

Tradicionalne tehnike stimulacije živaca uglavnom procjenjuju distalne segmente perifernih živaca (17). Proksimalne regije perifernog živčanog sustava nisu dostupne za izravnu analizu konvencionalnim metodama. U procjeni njihove funkcije od tradicionalnih dijagnostičkih metoda korisni su H-refleks, F-val i somatosenzorni evocirani potencijali (engl. *Somatosensory evoked potentials* – SSEP) (14). SSEP pruža informacije o provodljivosti senzornih živaca od mjesta stimulacije do senzornog korteksa (14).

H-refleks i F-val kasni su odgovori kojima testiramo provodljivost proksimalnih segmenata perifernih živaca uključujući i spinalne korijene (14). Pomoću njih mjerimo vrijeme potrebno za provođenje impulsa perifernim živcem do kralježnične moždine i prema odgovarajućem mišiću (16, 18, 19). H-refleks pravi je monosinaptički refleks koji testira senzorna aferentna i vlakna i neizravno eferentna motorna vlakna, dok F-val testira isključivo provodljivost motornih vlakana (14).

Brojni su čimbenici koji ograničavaju uporabu obaju kasnih odgovora (18). Obje metode pružaju neizravne informacije o funkciji proksimalnih neuronalnih struktura jer rezultati testiranja ovise o funkciji kompletnog dijela živčanog sustava kroz koji izazvani impuls prolazi (16). Za ispitivanje funkcije proksimalnih dijelova perifernog živca korisne su tehnike stimulacije u višim segmentima u odnosu na metode stimulacije u području distalnih segmenata živca (14, 16).

1.2.1. H-refleks

H-refleks ili Hoffmanov refleks naziv je dobio po Paulu Hoffmannu koji ga je prvi opisao 1910. godine. H-refleks električni je ekvivalent Ahilovog refleksa (14, 15, 18). Izaziva se električnom stimulacijom mješovitog perifernog živca (18, 20). Stimuliraju se maksimalno selektivno la aferentna vlakna čime se izaziva spinalni refleks koji je elektrofiziološki korelat monosinaptičkog refleksa istežanja (10, 11). Izazivanjem refleksa električnom stimulacijom primarnih aferentnih aksona ne dolazi do aktivacije mišićnih vretena kao u slučaju mehaničkog izazivanja refleksa (18).

H-refleks jedan je od najjednostavnijih refleksa i teoretski se može izazvati u svakom mišiću koji je inerviran živcem dostupnim za stimulaciju (18). Rutinski se u odraslih izaziva samo u mišiću soleusu stimulacijom posteriornog tibijalnog živca u poplitealnoj fosi (14, 17). Moguće ga je izazvati i stimulacijom živca ishijadikusa u području glutealnog nabora (14). H-refleks moguće je registrirati i u medijalnom fleksoru šake stimulacijom živca medijanusa u području lakta, što je tehnički teže izvedivo i ne primjenjuje se rutinski (17). Ispitivanjem za vrijeme voljne kontrakcije moguće ga je izazvati u više mišića ekstremiteta (14, 17). Izaziva se submaksimalnom stimulacijom živca (17, 18). Za uspješno izazivanje H-refleksa potrebno je stimulirati maksimalno selektivno senzorna aferentna la vlakna koja imaju niži prag podražaja od motornih vlakana (17, 18). Stimulacijom mješovitog živca nemoguće je potpuno selektivno stimulirati senzorna vlakna (14). Primjenom viših intenziteta stimulacije aktiviraju se i motorna vlakna koja antidromnim provođenjem impulsa dovode do kolizije i onemogućuju izazivanje H-refleksa (17). Za optimalno izazivanje maksimalnog H-refleksa stimulacija mora biti niske frekvencije (razmak između stimulusa 10 sekundi) i dugog trajanja (0,50 – 1,00 ms) s postupnim povišenjem intenziteta stimulacije (17, 18, 21). Stimulacija kraćeg trajanja dominantno aktivira motorna vlakna (18). Podražaj putuje u obliku akcijskog potencijala la aferentnim vlaknima do dorzalnih spinalnih ganglija. Izravnom sinapsom u refleksnom centru stimuliraju stanice prednjih rogova odakle se impulsi odašilju motornim vlaknima prednjih korijena (aksonima alfa motoneurona) u periferne živce (18, 19). Osim monosinaptičkih ekscitatornih projekcija prema motoneuronima, la aferentna vlakna imaju i slabije monosinaptičke projekcije prema homonimnom bazenu motoneurona koji imaju sinergističko djelovanje (14).

Refleksni električni odgovor predstavlja kasni sumirani mišićni akcijski potencijal (engl. *Compound muscle action potential* – CMAP) (11). CMAP je motorni odgovor koji se

javlja na stimulaciju niskog intenziteta i predstavlja zbroj akcijskih potencijala izazvanih sinkronom aktivacijom više mišićnih vlakana istog područja te se pojavljuje prije izravnog mišićnog odgovora (M) (18). Porastom intenziteta stimulacije javlja se M niske amplitude koji prethodi H-valu. Kako se stimulacija pojačava, smanjuje se amplituda H-refleksa, a povećava se amplituda M-odgovora. Kada M-odgovor dosegne svoj vrhunac, H-val se prestaje javljati i zamjenjuje ga mali kasni odgovor – F-val (17).

Latencija predstavlja vrijeme potrebno od stimulacije do registracije refleksa, odnosno vrijeme koje je potrebno za provođenje akcijskog potencijala aferentnim i eferentnim aksonom do aktivacije mišića. Latencija H-refleksa dulja je od latencije M-vala (14). Odsutnost odgovora ili produljena latencija upućuju na leziju refleksnog luka. Latencije su dulje u mišićima koji su udaljeniji od kralježnične moždine (18). Latencije H-vala ovise o dobi, spolu i visini ispitanika za koje su definirane standardne vrijednosti (14, 18). Najbolja vrijednost za usporedbu jest vrijednost dobivena na istom ekstremitetu druge strane tijela istog ispitanika (17).

Pojava refleksa zahtijeva sinkroniziranu aktivaciju bazena motoneurona pomoću Ia vlakana (14, 18). Nakon stimulacije koja postiže prag podražaja i depolarizaciju motoneurona javlja se H-refleks (14). Njegova amplituda raste povišenjem intenziteta stimulacije, regrutiranjem većeg broja primarnih senzornih aferentnih vlakana i sinkronom aktivacijom većeg broja motoneurona (18). Amplituda H-vala niža je od amplitude M-odgovora jer je posljedica aktivacije samo dijela motoneurona senzornim stimulusom (18). Amplitude izazvanog H-odgovora kreću se od 0,50 do 5,00 mV. Maksimalna amplituda H-refleksa prema različitim autorima doseže 10 – 20 % maksimalne amplitude M-vala (18).

Refleks pokazuje postaktivacijsku depresiju zbog deplecije neurotransmitora u presinaptičkim završecima Ia vlakana u sinapsi s alfa motoneuronima (14, 18). Postaktivacijska depresija umanjuje se voljnom aktivnosti i treningom, a slabije je izražena u bolesnika sa spasticitetom (14). Zbog postaktivacijske depresije pri izazivanju H-refleksa potrebno je upotrebljavati nižu frekvenciju stimulacije (7, 10, 11).

Brojna istraživanja dokazala su praktičnu vrijednost H-refleksa (17, 18, 22, 23). Najvažnija je upotreba H-refleksa u studijama provodljivosti proksimalnih segmenata perifernih živaca. Ta tehnika omogućuje analizu provodljivosti spinalnih korijena i pleksusa (14, 16). Za razliku od drugih metoda za analizu proksimalnih segmenata živaca, ona pruža

mogućnost analize senzornih i motornih vlakana te usporedbu brzine provodljivosti s tehnikama za analizu distalnih dijelova živaca (14, 15).

Patološki H-refleks nije specifičan i nalazimo ga kod polineuropatija, neuropatije ishijadikusa i tibijalnog živca te kod lumbosakralnih pleksopatija (14). H-refleks daje korisne informacije pri dijagnostici lezije korijena S1 i C7 te prilikom diferencijacije distalnih i proksimalnih neuropatija (16, 18). Također, H-refleks dodatno pruža informacije o ekscitabilnosti motoneurona te o supraspinalnim utjecajima, kao i o osjetljivosti mišićnih vretena (18).

U zdravih ispitanika ponekada se ni na jednoj strani ne može izazvati odgovor. Izostanak odgovora primijećen je u osoba starijih od 60 godina i u osoba koje su imale operativni zahvat na lumbalnoj kralježnici, čak i ako predmet operacije nije bila radikulopatija S1 (24).

Brojni lokalni uzroci na mjestu stimulacije perifernog živca mogu onemogućiti ili otežati izvođenje pretrage. Pretraga nije moguća u bolesnika s amputacijom, a otežano se izvodi u slučaju lokalnih ozljeda, edema i sl. Zbog tehničkih poteškoća H-refleks uobičajeno se upotrebljava samo uz stimulaciju u području tibijalnog živca za analizu korijena S1 (18). Sve navedene otežavajuće okolnosti dovele su do ograničene upotrebe H-refleksa u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

1.2.2. F-val

F-val naziv je dobio 1950. godine kada je prvi puta zabilježen iz malih mišića stopala (engl. *foot*) (25). Predstavlja kasni mišićni odgovor koji se izaziva električnom stimulacijom perifernog živca (26, 27). Izaziva se antidromnom stimulacijom motornih neurona prednjih rogova kralježnične moždine (25–27). Propagacijom potencijala prema distalno izaziva se izravni mišićni odgovor M (28).

Za izazivanje F-vala mogu se stimulirati mnogi mješoviti i motorni živci (25). Uobičajeno se tehnika izvodi na živcu medianusu, ulnarisu, tibijalisu i peroneusu. U nekim slučajevima izvodi se na femoralisu, radijalisu i facijalisu (25). Stimulacija se može izvoditi na bilo kojem mjestu duž živca, ali su distalnija mjesta učestalija zbog jednostavnije izvedbe (25).

Mišićni odgovori najčešće se registriraju iz malih mišića stopala: abduktor palca (lat. *abductor hallucis*) i kratki ekstenzor prstiju (lat. *extensor digitorum brevis*); te iz mišića

šake: kratki abduktor palca (lat. *abductor pollicis brevis*) i abduktor maloga prsta (lat. *abductor digiti minimi*) (25).

Proksimalnijom stimulacijom produljuje se latencija M-odgovora, a skraćuje latencija F-vala (25). Prilikom proksimalnijih mjesta stimulacije F-val može biti superponiran M-odgovorom zbog izjednačavanja njihove latencije, dok su pri stimulaciji u području distalnih mišića odgovori jasno razdvojeni (25).

Prilikom stimulacije katoda se postavlja proksimalno kako bi se izbjegao anodni blok pri antidromnom provođenju impulsa (25). Koristi se supramaksimalna stimulacija motornog živca. U mišiću koji je inerviran istim živcem registrira se CMAP ili izravni mišićni odgovor M (28). F-val se javlja nakon izravnog mišićnog potencijala M (28). Impuls putuje od stimulirajuće elektrode perifernim motornim živcem kroz kralježničnu moždinu i natrag prema mišiću (25). F-val pruža informacije o transmisiji impulsa od mjesta stimulacije na ruci ili nozi do motoneurona u vratnoj i lumbalnoj kralježničnoj moždini i natrag do mišića (25).

Latencija F-vala ovisi o vremenu provođenja impulsa od mjesta stimulacije na ekstremitetima do motornih neurona kralježnične moždine, a u slučaju stimulacije kranijalnog živca do moždanog debla i natrag do odgovarajućeg mišića (25). Pri procjeni latencije F-vala potrebna je korekcija prema visini ispitanika, odnosno duljini ispitivanog ekstremiteta (29).

Za optimalno izazivanje F-vala potrebna je supramaksimalna stimulacija (25). Koriste se stimulacije za 25 % više od intenziteta potrebnog za izazivanje M-odgovora (25). F-val odgovor je male amplitude (28). Različite motorne stanice aktiviraju se prilikom ponavljanih stimulacija (25, 28). F-val se ne izaziva nakon svake stimulacije, a amplitude, latencija i izgled krivulje su varijabilni (25, 28). Za odgovarajuću analizu potrebno je snimiti seriju F-valova i registrirati više F-odgovora slične amplitude, latencije i konfiguracije (25). Na aktivaciju motoneurona utječe i ortodromna stimulacija senzornih vlakana (25). Analiziraju se izostanak javljanja F-vala, broj ponavljanja izazvanog F-vala i produljenje njegove latencije (minimalna i maksimalna latencija). Amplituda F-vala rjeđe se analizira, a može davati korisne informacije o ekscitabilnosti motornih neurona (27). Disperzija F-vala koristi se za otkrivanje blažih neuronalnih lezija (29).

Nemogućnost izazivanja F-vala može biti posljedica smanjene ekscitabilnosti spinalnih motoneurona zbog bolesti, ali i duge neaktivnosti, a ne nužno kao posljedica lezije živca ili proksimalnog bloka provođenja (26).

Izazivanje F-vala rutinska je neurofiziološka metoda (27). Jedna je od najčešće korištenih metoda u kliničkoj neurofiziologiji (25). Koristi se u ispitivanju provodljivosti proksimalnih dijelova motornih aksona te u ispitivanju podražljivosti spinalnih motoneurona (26, 27). Često se upotrebljava i za potvrdu polineuropatija, fokalnih proksimalnih disfunkcija živaca te za potvrdu lumbosakralnih radikulopatija ili pleksopatija (25). F-val pruža korisne informacije i o centralnim neurološkim poremećajima (25).

Prednost spomenute metode jest u tome što se može primijeniti u bolesnika koji nisu sposobni za voljnu kontrakciju mišića ili je izvide oslabljeno. Repetitivnom stimulacijom može se izazvati F-odgovor koji se standardno nije izazvao i tako razlikovati neuropatiju kronične bolesti od akutne demijelinizirajuće stečene neuropatije (26). Promjene karakteristika F-vala mogu imati veliku senzitivnost pri dijagnostici stečenih polineuropatija s demijelinizacijom predominantno u proksimalnim segmentima perifernih živaca (25).

F-val nije refleks. Analizira samo motorni dio spinalnog refleksnog luka (28). Ne pruža informacije o lokaciji lezije perifernog živca (27). Lezija na bilo kojem dijelu motornog aksona dovodi do promjene parametara F-vala (28). Na lokaciju lezije ova metoda može upućivati neizravno uz neurografske analize perifernih dijelova živaca te druge pomoćne metode.

1.3. Transkutana električna stimulacija lumbosakralnih korijena

U brojnim elektrofiziološkim istraživanjima dokazana je mogućnost izazivanja mišićnih odgovora primjenom epiduralne spinalne stimulacije (11, 30). U ranim istraživanjima korištene su epiduralno postavljene elektrode (31). U istraživanjima na životinjama dokazano je kako se električnom epiduralnom stimulacijom i aktivacijom proprioceptivnih aferentnih vlakana u području stražnjih korijena i njihovog tijeka dorzalnog kolumnom aktiviraju pokreti mišića donjih ekstremiteta (32–34). Kliničkim istraživanjima potvrđeno je kako su izazvani refleksni odgovori inicirani električnom stimulacijom proprioceptivnih senzornih aferentnih vlakana stražnjih spinalnih korijena (31, 35–37).

U ranim elektrofiziološkim istraživanjima provođenim na mačkama korišten je termin refleks dorzalnih i ventralnih korijena (engl. *dorsal and ventral root reflex*) (38). U kasnijim istraživanjima na ljudima umjesto termina *refleks dorzalnih korijena* odabran je termin refleks stražnjih korijena (engl. *posterior root reflex*) (6, 11, 37).

Usljedio je razvoj neinvazivnih metodologija u kojima se primjenjuje transkutana električna stimulacija (TES) kralježnične moždine. Takva istraživanja rađena su visokovoltaznim TES-om pomoću uređaja za transkranijsku električnu stimulaciju motornog korteksa (39). Elektromioneurografski nalazi iz mišića soleusa ukazivali su kako se tako stimuliraju debela proprioceptivna aferentna vlakna (40).

Dodatnim razvojem metodologija omogućeno je izazivanje mišićnog refleksa stražnjih spinalnih korijena (engl. *Posterior root muscle reflex – PRMR*) u svim mišićima donjih ekstremiteta stimulacijama umjerenih intenziteta (11). Proučavane su mogućnosti selektivne stimulacije stražnjih i prednjih spinalnih korijena (11, 40). Korištena je i magnetska stimulacija cervikalnih spinalnih korijena i kaude ekvine za procjenu brzine provodljivosti motornih spinalnih korijena i u terapijske svrhe (40–42).

Razvijene metodologije primjenu su za sada pronašle u intraoperativnom monitoringu s ciljem procjene funkcionalnog integriteta i ranog otkrivanja ozljede perifernih živaca operativnim manipulacijama u spinalnoj kirurgiji (8, 43). Primjenjuju se i prilikom složenih operacija kuka ili zahvata na perifernim živcima (44–47). Epiduralna stimulacija kralježnične moždine i spinalnih korijena primjenjuje se i u terapijske svrhe postavljanjem epiduralnih spinalnih elektroda za stimulaciju stražnjih korijena kaude ekvine s ciljem oporavka motornih funkcija ekstremiteta u bolesnika s ozljedama kralježnične moždine (8, 36, 37). TES se upotrebljava i za neuromodulaciju kod kroničnih bolnih sindroma (43). Stimulacija se u novijim istraživanjima izvodi transkutanom električnom stimulacijom umjerenog intenziteta, neinvazivno površinskim elektrodama (11).

Navedenim metodama stimuliraju se strukture na razini same kralježnične moždine ili proksimalnih dijelova perifernih živaca u području ulaska senzornih ili izlaska motornih vlakana (40). Tehnike stimulacije proksimalnih neuronalnih struktura omogućuju dominantnu stimulaciju stražnjih (senzornih) ili prednjih (motornih) spinalnih korijena te selektivnu registraciju njihovih odgovora (11, 30, 40).

Transkutana električna stimulacija senzornih spinalnih korijena lumbalnog i sakralnog pleksusa izaziva PRMR, dok stimulacija motornih spinalnih korijena izaziva izravni

mišićni odgovor na stimulaciju prednjih spinalnih korijena (engl. *Anterior root muscle response* – ARMR) (11, 30).

O visini i konfiguraciji postavljenih elektroda ovisi uspješnost selektivne stimulacije, određenih lumbalnih ili sakralnih spinalnih korijena i posljedično selektivne registracije odgovora u homonimnim mišićima (11, 30, 40). Metode TES spinalnih korijena za sada se ne primjenjuju u kliničkoj praksi u dijagnostičke svrhe.

1.3.1. Mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena

Spinalni refleks kratke latencije dobiven električnom stimulacijom kralježnične moždine nazvan je PRMR (8, 11, 37, 48).

Ranijim istraživanjima dokazano je kako su izazvani motorni odgovori posljedica stimulacije debelih proprioceptivnih vlakana stražnjih spinalnih korijena lumbalnog i gornjeg sakralnog dijela kralježnice (8, 11, 16, 37, 40). Podražaj se prenosi spinalnim senzomotornim krugovima na motorne spinalne korijene i potom do mišića donjih ekstremiteta (8).

PRMR je ekvivalent H-refleksa s kojim dijeli elektrofiziološka obilježja (8). Taj multipli H-refleks izaziva se stimulacijom istih proprioceptivnih senzornih aferentnih Ia vlakana kao i kod H-refleksa, no u proksimalnom segmentu, a ne stimulacijom perifernog mješovitog živca (8, 37).

Transkutanom električnom stimulacijom moguće je izravno simultano stimulirati senzorna vlakna svih stražnjih korijena kaude ekvine od L1 do S2 segmenta (11, 30, 40). Tom se tehnikom pomoću jednog podražaja izazivaju istovremeno bilateralno refleksni mišićni odgovori u više mišića donjih ekstremiteta (11, 30, 40).

PRMR se mogu selektivno elektroneurografski registrirati u mišićima donjih ekstremiteta (11). Za izazivanje PRMR-a mogu se koristiti elektrode postavljene u stražnji epiduralni prostor (49). Neinvazivna stimulacija izvodi se transkutanom električnom stimulacijom površinskim samoljepljivim elektrodama (11, 39). Stimulacijom se generira električno polje koje prolazi kroz spinalni kanal i aktivira ciljane neuronalne strukture (8). Razvijene su metodologije kojima se PRMR može izazivati umjerenim intenzitetima stimulacije (11).

Uspješnost stimulacije stražnjih spinalnih korijena i registracije PRMR-a ovise o položaju ispitanika koji dovodi do promjene položaja kralježnične moždine u spinalnim kanalu i

udaljenosti ciljanih neuronalnih struktura od stimulirajućih elektroda (50). U dosadašnjim istraživanjima primjena TES spinalnih korijena za izazivanje PRMR-a najuspješnija je u supinacijskom položaju (11, 48, 51). Stimulacija u tom položaju zahtijeva najniži intenzitet, a tako izazvan PRMR pokazuje jasnu postaktivacijsku depresiju nakon drugog stimulusa, što je obilježje monosinaptičkog spinalnog refleksa (30).

Različitim položajima i konfiguracijama elektroda istraživane su mogućnosti depolarizacije ciljanih neuronalnih struktura (30, 39, 52). Monopolarna konfiguracija elektroda, s manjom aktivnom elektrodom iznad kralježnice i indiferentnom elektrodom u području abdomena, zahtijeva manje intenzitete stimulacija u odnosu na bipolarno postavljene elektrode, gdje se katoda i anoda postavljaju longitudinalno iznad kralježnice (39, 40).

U dosadašnjim istraživanjima za uspješno izazivanje PRMR-a elektrode su se nalazile u području kralježnice iznad korijena kaude ekvine na razini od Th10 do L1 (6, 48, 53, 54). Ovisno o poziciji stimulirajućih elektroda i visini stimulacije postiže se regrutiranje mišića natkoljenica ili potkoljenica (8). Pozicioniranjem elektroda na visini Th10 PRMR se bilježi u mišićima inerviranim od L2 do L4 korijenima (6). Tako se izazivaju refleksni odgovori i u paraspinalnoj i u abdominalnoj muskulaturi (8). Položajem stimulirajućih elektroda iznad razine L4 – L5 izazivaju se refleksni odgovori samo u mišićima inerviranim korijenima od L4 do S2 (55). Primjenom stimulacije na nižim razinama izazivaju se odgovori koji imaju dulje latencije (11). Najbolji rezultati za dominantnu aktivaciju više stražnjih spinalnih korijena dobiveni su postavljanjem aktivne elektrode na razini Th11 – Th12 iznad područja gdje stražnji korijeni ulaze u kralježničnu moždinu (11, 48, 56). Niže pozicije aktivne elektrode dovode do dominantne aktivacije ARMR-a (11, 12). Stimulirajućim elektrodama veće površine snižava se potrebni intenzitet stimulacije, dok se manjim elektrodama postiže bolja selektivnost stimulacije ciljanih spinalnih korijena (12, 57). U svim istraživanjima indiferentna elektroda uvijek je puno veće površine od aktivne elektrode (8).

Zbog anatomske blizine senzornih i motornih korijena uspostavljenim električnim poljem istovremeno se stimuliraju stražnji i prednji spinalni korijeni (8, 20). Dominantna stimulacija senzornih vlakana i selektivna registracija PRMR-a postiže se nižim intenzitetom stimulacije. Povećanjem intenziteta stimulacije koaktiviraju se i motorni aksoni prednjih spinalnih korijena (20).

PRMR se registrira uz pomoć površinskih samoljepljivih elektroda zalijepljenih na trbuh odgovarajućeg mišića, kao CMAP, a otkriva se uz pomoć elektromioneurografskog uređaja (8, 11, 12, 37, 48, 58). U mišićima potkoljenica zabilježeni su odgovori bifazični ili trifazični, a u natkoljenicama trifazični ili polifazični (8).

Registrirani potencijali H-refleksa i PRMR-a dobiveni u istom mišiću pokazuju slična elektrofiziološka obilježja (11, 59, 60). PRMR ima kraću latenciju nego H-refleks (8). Latencija PRMR-a čini $63,2 \pm 1,2$ % latencije H-vala zbog stimulacije u proksimalnom segmentu i kraćeg puta kojim akcijski potencijal prolazi (11). Latencije registriranih PRMR-a kraće su u mišićima natkoljenica u odnosu na mišiće potkoljenica (8).

Amplituda PRMR-a viša je od amplitude H-refleksa registriranog u istom mišiću i doseže do oko 80 % amplitude M-vala, dok amplituda H-vala doseže do oko 20 % amplitude M-vala (8). Stimulacijom više spinalnih korijena istodobno iz proksimalne stimulacijske točke aktivira se više alfa motoneurona (8). Više amplitude PRMR-a bilježe se u fleksorima u odnosu na ekstenzore nogu (8). PRMR testiran ponavljajućim podražajem pokazuje, kao i H-refleks, postaktivacijsku depresiju (11, 37, 48, 61). Zbog postaktivacijske depresije nakon ponavljane stimulacije stražnjih spinalnih korijena postoji refraktorno razdoblje u kojem se ne može izazvati PRMR, što se koristi za razlikovanje tog refleksa od ARMR-a (11, 45).

Brojne su prednosti PRMR-a u odnosu na H-refleks. PRMR testira više spinalnih korijena istodobno bilateralno i predstavlja multipli H-refleks (8, 37). Izazivanjem H-refleksa stimulacijom u području perifernog živca aktiviraju se istodobno senzorna i motorna vlakna što rezultira kolizijom ortodromnih i antidromnih akcijskih potencijala te nižom amplitudom refleksnog odgovora (14, 60). PRMR stimulacijom u proksimalnim segmentima omogućuje selektivnu stimulaciju aferentnih senzornih vlakana i aktivaciju većeg broja motoneurona (8). PRMR postiže bolju sinkronizaciju aktivacije motoneurona (8). Te razlike u aktivaciji motoneurona omogućuju registraciju PRMR-a u mišićima u kojima se H-refleks ne izaziva bez voljne kontrakcije mišića (20).

PRMR pruža mogućnost analize svih senzornih i motornih spinalnih korijena istodobno (8, 15). Omogućuje analizu provodljivosti kompletnog refleksnog luka proksimalno od senzornog spinalnog ganglija pa sve do mišića donjih ekstremiteta (11, 16). Istovremeno se analizira provodljivost senzornim aferentnim i motornim eferentnim neuronima, kao i podražljivost motoneurona određenog dijela kralježnične moždine (8). Upotrebom

PRMR-a izbjegavamo nedostatke metoda koje uključuju stimulaciju distalnih dijelova perifernih živaca (37).

U literaturi su za PRMR korišteni različiti termini. Upotrebljavan je termin „segmentalne mišićne kontrakcije“ (31, 36), zatim „multisegmentalni monosinaptički odgovor“ (58) te „evocirani potencijali korijena“ (61, 63). Istraživači su za izazvane (evocirane) odgovore koristili i naziv „H-refleksi“ (16).

PRMR je neurofiziološka metoda koja se u dosadašnjim istraživanjima pokazala kao koristan alat u procjeni funkcionalnog integriteta lumbosakralnog pleksusa i proksimalnih dijelova perifernih živaca (8, 44). PRMR pruža specifičnije informacije od somatosenzornih evociranih potencijala (44). Metodologija je dokazala upotrebljivost u sklopu intraoperativnog monitoringa tijekom spinalnih operacija i operacija kuka te perifernih živaca (8). Električna spinalna stimulacija iglenim elektrodama u području lumbalnih spinalnih korijena upućuje na korist metodologije za dijagnostiku ranog poliradikuloneuritisa (63, 64).

1.3.2. Izravni mišićni odgovor na stimulaciju prednjih spinalnih korijena

Stimulacijom prednjih spinalnih korijena izaziva se ARMR (11, 45). Stimulacija se izvodi uz pomoću TES-a (11, 45). Mišićni odgovori rezultat su stimulacije eferentnih motornih vlakana, što rezultira pojavom izravnog mišićnog odgovora M (45). Za razliku od F-vala gdje se stimulacija izvodi u području perifernog živca, ARMR se izaziva proksimalnom stimulacijom na mjestu izlaska motornih korijena iz kralježnične moždine (45). Istovremeno se jednim stimulusom izazivaju mišićni odgovori u svim mišićima donjih ekstremiteta bilateralno (11, 45). Akcijski potencijal provodi se distalno do odgovarajućeg mišića i ne prolazi kroz neurone sive tvari kralježnične moždine (45). Zbog toga za izazivanje ARMR-a ne postoji refraktorno razdoblje kao pri izazivanju PRMR-a (45). Na tom principu temelji se selektivna registracija PRMR-a i ARMR-a (11, 45). Nakon drugog stimulusa primijenjenog u refraktornom razdoblju registrira se samo ARMR (45). Prilagodбом načina stimulacija ARMR se selektivno registrira u mišićima donjih ekstremiteta (11). Povišenjem intenziteta stimulacije aktiviraju se dominantno motorni aksoni prednjih korijena i registrira se ARMR (20). Izravni mišićni odgovori uspješnije se izazivaju stimulacijom u donjim lumbalnim segmentima i bolje se registriraju u mišićima natkoljenica u odnosu na mišiće potkoljenica (11, 12). ARMR se primjenjuje pri intraoperativnom monitoringu tijekom operacija kuka i pruža specifičnije

informacije o funkcionalnom integritetu motornih lumbosakralnih korijena i živaca u odnosu na SSEP i motorne potencijale izazvane transkranijском stimulacijom te standardnu elektromioneurografiju (EMNG) (45, 47).

1.4. Autoimune poliradikuloneuropatije

Akutne i kronične autoimune poliradikuloneuropatije (APRN) bolesti su u kojima dolazi do istodobne inflamatorne lezije više spinalnih korijena, proksimalnih dijelova perifernih živaca, živaca na periferiji, a u nekim oblicima bolesti zahvaćeni su i kranijalni živci (65, 66). Te su bolesti stečene, posredovane autoimunim mehanizmima (67–70). Često se javljaju postinfektivno, posredovano molekularnom mimikrijom (71–73). Početak bolesti može biti izazvan cijepljenjem, traumom ili operativnim zahvatom (74). Do oštećenja živčanog sustava dovode protutijela koja napadaju antigene dominantno perifernog živčanog sustava (67–69). Postoje varijante bolesti s dominantnim zahvaćanjem mijelina ili aksona, kao i sa zahvaćanjem obiju sastavnica perifernih živaca (65, 68, 69, 75).

Stečene APRN rijetke su, lječive neurološke bolesti (68, 76). Ako se ne dijagnosticiraju ili se dijagnoza postavi odgođeno, ostavljaju neurološki deficit različitog stupnja i značajne dugotrajne ili trajne posljedice na zdravlje bolesnika (68, 75, 76).

Incidencija akutne APRN ili Guillain-Barreovog sindroma (GBS) u svijetu je 0,60 – 4,00 na 100 000 stanovnika godišnje, a u Europi 1,20 – 1,90 na 100 000 stanovnika godišnje (66, 71). Kronični APRN javlja se s incidencijom od 0,33 i prevalencijom od 2,81 na 100 000 stanovnika ovisno o geografskom području (77, 78).

Bolest može imati varijabilnu kliničku prezentaciju (78). Simptomi akutne bolesti razvijaju se postupno tijekom razdoblja od 10 dana do 4 tjedna kada dosežu vrhunac (73, 75). Akutni oblik bolesti najčešće je monofazičnog tijeka, dok 5 % bolesnika razvija kronične oblike bolesti (79). O kroničnom obliku bolesti govorimo kada bolest traje duže od osam tjedana (69). Tada može imati oscilirajući, sporo progresivan ili relapsno remitirajući tijek (69, 78). U prvih osam tjedana moguća su pogoršanja stanja vezana uz primjenu terapije (79).

Akutni oblik bolesti najčešći je oblik akutne flakcidne paralize (74, 79). Simptomi mogu biti osjetni i/ili motorni kada se manifestiraju kao relativno simetrična progresivna utrnutost i/ili ascendirajuća motorička slabost ekstremiteta, slabost proksimalne ili distalne muskulature (78, 79). Mogu se javiti smetnje ravnoteže i motorni ispadi

kranijalnih živaca (78). Klinički se bilježe oslabljeni ili odsutni vlastiti mišićni refleksi, motorički i osjetni ispadi na ekstremitetima ili ispadi kranijalnih živaca (78). Akutna bolest može dovesti do smrtnog ishoda kao posljedica respiratorne insuficijencije i disfunkcije autonomnog živčanog sustava (79). Od 20 do 25 % bolesnika s akutnim oblikom bolesti zahtijeva mehaničku ventilaciju (75, 79). U teške simptome akutnog oblika bolesti ubraja se i bulbarna paraliza (67). U akutnom obliku bolesti smrtnost iznosi do 5% (67). Rano zahvaćanje kranijalnih živaca, pojava respiratorne insuficijencije i aksonalni oblici bolesti povezani su s lošijim ishodima (74).

Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju podataka iz anamneze, kliničkog neurološkog pregleda, tijeka bolesti, nalaza likvora i EMNG nalaza te isključenja ostalih uzroka (67, 79). Dijagnoza se potvrđuje kao sigurna, moguća ili kao poliradikuloneuritis udružen s komorbiditetima (26). Za postavljanje dijagnoze upotrebljavaju se klinički, elektrodijagnostički i potporni kriteriji Europske federacije neuroloških društava / Društva za periferne živce (engl. *European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society* – EFNS/PNS) (80), kriteriji Američke neurološke akademije (engl. *American Academy of Neurology* – AAN) (81) te Koskini kriteriji (82) u kombinaciji sa slikovnim i laboratorijskim dijagnostičkim pretragama (76, 83, 84).

Nalaz se može potvrditi uz pomoć spinalne magnetske rezonancije s kontrastom vizualizacijom nakupljanja kontrasta u području konusa medularisa ili korijena kaude ekvine (65, 67, 79). U akutnim oblicima bolesti najveća važnost magnetske rezonancije jest isključenje drugih bolesti (67). Ultrazvučno je također moguće prikazati zadebljanje proksimalnih dijelova perifernih živaca (65, 85, 86). Biopsija živca može govoriti u prilog dijagnozi, ali nalaz nije specifičan (69, 80). Negativan nalaz biopsije ne isključuje dijagnozu (69).

Dijagnostički postupci koji mogu govoriti u prilog dijagnozi jesu analiza cerebrospinalnog likvora i pozitivna antigangliozidna antitijela (69, 70). Tipičan nalaz cerebrospinalnog likvora u oboljelih je albuminocitološka disocijacija, što također nije specifično, dok uredan nalaz likvora, posebice u početku bolesti, ne isključuje dijagnozu (67, 79). Tipičan nalaz likvora prisutan je u tek 80 % bolesnika dva tjedna nakon pojave simptoma (67).

Liječenje lakših oblika bolesti može biti simptomatsko, dok se kod težih oblika bolesti primjenjuju plazmafereza i intravenski imunoglobulini. Obje metode liječenja pokazale su se jednako učinkovitim (67, 87). Pozitivan učinak liječenja postiže se ako se terapija

provede u prva četiri tjedna liječenja, uz bolji terapijski učinak liječenja unutar dva tjedna od početka simptoma (67, 88). Kortikosteroidi u monoterapiji, kao ni u kombinaciji s drugim oblicima liječenja, nisu pokazali učinkovitost u akutnim oblicima bolesti (67). U liječenju kroničnih oblika bolesti učinkoviti su i intravenski kortikosteroidi (68, 79). Primjena terapije ubrzava oporavak bolesnika (89). APRN su liječive neurološke bolesti u kojima je važno rano postavljanje dijagnoze i početak liječenja (90). Nepostavljanje dijagnoze ili odgođeno postavljanje dijagnoze može imati za posljedicu dugotrajne ili trajne neurološke deficite različitog stupnja (68, 75, 76).

Oporavak je u velikom broju slučajeva dugotrajan, pri čemu se oporavak većine funkcija javlja u prvih godinu dana (79). Do 20 % bolesnika s akutnim oblikom bolesti i nakon šest mjeseci ima značajnu neurološku onesposobljenost te je i dalje nepokretno (67, 75).

1.5. Dijagnostički problem

U APRN posebno vulnerabilni dijelovi perifernog živčanog sustava jesu spinalni korijeni i dorzalni spinalni gangliji. U ranoj fazi akutne bolesti patohistološke promjene dominiraju u proksimalnim segmentima na mjestu spajanja senzornih i motornih korijena u spinalni živac (65, 91). Tradicionalne dijagnostičke metode analiziraju distalni dio perifernog živčanog sustava te nisu dovoljno osjetljive za rano otkrivanje poliradikuloneuropatija (65, 91).

Zbog nedostatka osjetljivih i specifičnih dijagnostičkih metoda za potvrdu lezija spinalnih korijena i proksimalnih dijelova perifernih živaca u kliničkoj praksi često se oslanja na kliničku dijagnozu (70, 79, 92, 93). Značajan broj bolesnika, posebice u ranim fazama bolesti, ne zadovoljava elektrofiziološke kriterije (70, 79, 92, 93). Prevalencija APRN-a može biti podcijenjena zbog ograničenosti kliničkih, elektrofizioloških i seroloških kriterija (70, 79, 92). EFNS/PNS kriteriji imaju najvišu osjetljivost od 81,30 % uz specifičnost od 96,20 % za „definitivnu/moguću“ kroničnu inflamatornu demijelinizirajuću poliradikuloneuropatiju (engl. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* – CIDP) (81). Pretrage koje uključuju više neurografskih analiza povećavaju dijagnostičku osjetljivost EFNS/PNS kriterija (96,70 %), ali im smanjuju specifičnost (79,30 %) (81). Ovisno o odabranim kriterijima i njihovoj senzitivnosti određeni postotak bolesnika koji boluje od APRN-a ne zadovoljava kriterije, a može imati koristi od terapije (70). Prema rezultatima različitih

istraživanja dijagnoza akutne inflamatorne demijelinizirajuće poliradikuloneuropatije (engl. *Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* – AIDP) elektrofiziološki se ne može postaviti u 15 – 30 % bolesnika (64, 90).

Tradicionalnim elektrofiziološkim dijagnostičkim metodama ne mogu se selektivno i specifično otkriti lezije spinalnih korijena i proksimalnih dijelova perifernih živaca (91, 94). Od standardnih neurofizioloških pretraga u prilog dijagnoze mogu upućivati promjene obilježja F-vala i H-refleksa na gornjim i donjim ekstremitetima (90, 93). Te metode za sada su jedini elektromioneurografski alat koji omogućuje analizu proksimalnih dijelova perifernih živaca i korijena spinalnih živaca (14, 64).

Rutinski se EMNG pretragom analizira samo eferentni (motorni) dio refleksnog luka (64, 65, 95, 96). Zbog tehničkih ograničenja na donjim ekstremitetima moguće je analizirati aferentna (senzorna) vlakna samo korijena S1 uz pomoć H-refleksa (14, 16). EMNG nalaz jest funkcionalna pretraga koja se kod klinički suspektnih APRN-a izvodi na gornjim i donjim ekstremitetima (80). Osjetljivost EMNG pretrage za potvrdu poliradikuloneuropatija povećava se ekstenzivnom elektroneurografskom analizom uz analizu najmanje četiriju motornih živaca (95, 96). Osjetljivosti pretrage doprinosi i proksimalna stimulacija na gornjim ekstremitetima te analiza H-refleksa. Usprkos tome, na početku bolesti nalaz može biti uredan te se dijagnoza poliradikuloneuritisa ponekada temelji isključivo na kliničkim kriterijima (95, 96).

Proksimalni dijelovi senzornih živaca mogu se analizirati i uz pomoć SSEP-a (94). Uz analize H-refleksa oni su važni za postavljanje dijagnoze senzornog poliradikuloneuritisa (98–100). Korisni su i u postavljanju dijagnoze kronične inflamatorne senzorne poliradikuloneuropatije (engl. *Chronic inflammatory sensory polyradiculoneuropathy* – CISP) (40). SSEP daju informacije o provodljivosti proksimalnih, ali i distalnih dijelova perifernih senzornih živaca (100). Takva tehnika neizravna je i može samo sugerirati proksimalni blok provođenja te davati komplementarne dijagnostičke informacije o provodljivosti proksimalnih dijelova senzornih živaca (14).

Postoje brojna ograničenja postojećih dijagnostičkih metoda (69, 100). Sve do sada korištene neurofiziološke dijagnostičke metode omogućuju samo neizravnu analizu proksimalnih dijelova perifernih živaca i korijena spinalnih živaca (14). U početnim fazama bolesti nalazi mogu biti u granicama normale (69, 79, 90, 92, 100). Zbog toga se u kliničkoj praksi rade ponavljana elektroneurografska testiranja (101). Zbog tehničkih razloga H-refleks moguće je koristiti uglavnom za analizu S1 korijena i C7

korijena, što onemogućuje detaljniju analizu korijena senzornih spinalnih živaca (14, 18). F-valovi daju informacije isključivo o perifernim motornim živcima (25). Druga otežavajuća okolnost tih elektrofizioloških analiza jest potreba pojedinačne stimulacije više perifernih živaca, što značajno produljuje trajanje pretrage i bolesnika izlaže dodatnim neugodnim električnim stimulacijama (97). Do sada upotrebljavane elektrofiziološke metode nisu specifične za potvrdu oštećenja proksimalnih neuronalnih struktura jer se stimulacija izvodi u perifernom, tj. distalnom dijelu živca (102). Problem je posebice izražen ako bolesnik ima distalnu amputaciju, lokalni deformitet, otok ili oštećenje distalnih dijelova perifernih živaca, odnosno od ranije prisutnu polineuropatiju ili kompresivnu neuropatiju u sklopu kanalikularnih sindroma (97). APRN se može javiti i kao sekundarna neuropatija u bolesnika s nasljednim demijelinizacijskim, infektivnim, metaboličkim ili drugim autoimunim neuropatijama (97). CIDP se javlja znatno češće u dijabetičara uz već prisutnu dijabetičku polineuropatiju (97). Komorbiditeti znatno otežavaju postavljanje dijagnoze (97, 103).

U ranom akutnom poliradikuloneuritisu obično se uočavaju promjene sugestivne na perifernu neuropatiju ili je nalaz uredan (104). Od slikovnih dijagnostičkih metoda korisni mogu biti magnetska rezonancija s kontrastom i ultrazvuk perifernih živaca (65, 98, 100). Slikovne pretrage nisu uvijek u korelaciji s funkcionalnim pretragama te se međusobno nadopunjuju (65).

Zbog nedostatka osjetljivih i specifičnih dijagnostičkih metoda za potvrdu lezija spinalnih korijena i proksimalnih dijelova perifernih živaca u kliničkoj praksi često se oslanja na kliničku dijagnozu (14). Najosjetljiviji parametri za rano otkrivanje upalnih poliradikuloneuropatija jesu blok provođenja u proksimalnim segmentima perifernih živaca i odsutnost H-refleksa (90, 105).

Potrebne su dodatne, komplementarne metode za procjenu funkcionalnog integriteta korijena i proksimalnih dijelova spinalnih živaca te pleksusa koje mogu izbjeći nedostatke postojećih elektrofizioloških pretraga (93). Za preciznije otkrivanje lezija proksimalnih neuronalnih segmenata korisne su se pokazale metode za proksimalnu stimulaciju perifernih živaca čiji rezultati ne ovise o utjecaju poremećaja provodljivosti u distalnim segmentima (17). Za analizu kratkog segmenta živca u blizini spinalnog kanala korištene su magnetska i električna stimulacija S1 korijena (103). Korisne su se pokazale i analize brzine provodljivosti motornih spinalnih korijena (91). Analiza parametara CMAP odgovora, izazvanog stimulacijom korijena lumbosakralnih spinalnih

živaca, korisna je u otkrivanju proksimalnih poremećaja provodljivosti i doprinosi osjetljivosti te ubrzava postavljanje dijagnoze, posebice u akutnim inflamatornim demijelinizirajućim poliradikuloneuropatijama (63, 106). Unapređenje tehnika za otkrivanje bloka provođenja u proksimalnim dijelovima perifernih živaca u kombinaciji sa standardnim elektrofiziološkim kriterijima povećalo bi osjetljivost postavljanja dijagnoze ranog poliradikuloneuritisa (106).

PRMR se za sada ne koristi u dijagnostičke svrhe. Ima potencijalnu primjenu u potvrdi proksimalnih lezija perifernog živčanog sustava različitih etiologija (40). Metoda bi mogla biti korisna za bržu, osjetljiviju i specifičniju potvrdu dijagnoze poliradikuloneuritisa (40). Primjena te metode mogla bi unaprijediti dijagnostiku lezija lumbosakralnih i cervikalnih spinalnih korijena, pleksusa te inflamatornih demijelinizirajućih poliradikuloneuropatija (14, 64). PRMR bi mogao omogućiti bolje praćenje tijekom akutnih i egzacerbacija kroničnih oblika bolesti te tako pomoći u odluci o načinu liječenja i procjeni učinka terapije (45). Metodologija za izazivanje PRMR do sada se nije koristila kao klinička dijagnostička pretraga. Nisu definirane normalne vrijednosti parametara PRMR-a.

2. HIPOTEZA

Bolesnici s autoimunim poliradikuloneuropatijama imat će značajna odstupanja elektrofizioloških obilježja latencije i površine registriranih refleksnih mišićnih odgovora u odnosu na zdrave ispitanike.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Glavni cilj istraživanja

Glavni cilj istraživanja ispitati je postoji li razlika obilježja PRMR-a između skupine zdravih ispitanika i skupine bolesnika s dijagnozom autoimunih poliradikuloneuropatija.

3.2. Ostali ciljevi istraživanja

Ostali su ciljevi istraživanja:

1. Na temelju obilježja refleksnih odgovora stražnjih korijena kaude ekvine u zdravih ispitanika procijeniti vrijednosti latencija i površina PRMR-a.
2. Ispitati postoji li povezanost između demografskih značajki zdravih ispitanika (visine, opsega trbuha i dobi) i elektrofizioloških obilježja latencije i površine PRMR-a.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Istraživanje je ustrojeno kao presječno prospektivno istraživanje. U ispitivanju je sudjelovalo ukupno četrdeset ispitanika u dobi od 20 do 80 godina. Prvu skupinu ispitanika činilo je trideset zdravih dobrovoljaca podjednake spolne distribucije. Medijan dobi zdravih ispitanika iznosio je 50 godina (interkvartilnog raspona od 33 do 65 godina) u rasponu od najmanje 21 do najviše 75 godina.

Zdravi ispitanici imali su sljedeća obilježja:

- 1) anamnezu bez podataka koji upućuju na bolest perifernog živčanog sustava
- 2) uredan neurološki status bez kliničkih znakova bolesti perifernog živčanog sustava.

Isključujući kriteriji bili su:

- 1) postojeće bolesti perifernog živčanog sustava
- 2) poznata srčana aritmija
- 3) ugrađen elektrostimulator srca
- 4) epilepsija
- 5) stanje nakon operacije lumbalne kralježnice ili kuka
- 6) trudnoća
- 7) ispitanici bez mogućnosti samostalnog odlučivanja o vlastitom zdravstvenom stanju.

Drugu skupinu ispitanika činilo je deset bolesnika s dijagnozom akutne ili kronične imunološki uvjetovane poliradikuloneuropatije. Dijagnoza bolesti postavljena je prema kliničkim i elektrofiziološkim i/ili laboratorijskim kriterijima. Medijan dobi bolesnika iznosio je 64 godine (interkvartilnog raspona od 54 do 73 godine) u rasponu od najmanje 34 do najviše 82 godine.

Ispitanici obaviješteni su o svrhama, postupcima te rizicima i koristima sudjelovanja u ovom istraživanju. Svi ispitanici prije napravljene pretrage pročitali su obavijest za sudionike u istraživanju uz dodatna potrebna pojašnjenja i potom potpisali pristanak informiranog ispitanika. Svi postupci provedeni su u skladu s Helsinškom deklaracijom. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Nacionalne memorijalne bolnice Vukovar i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Osijeku.

4.2. Metode

Zdravim ispitanicima i bolesnicima s APRN-om prije uključivanja uzeta je anamneza i učinjen klinički neurološki pregled. Bolesnicima su prethodno učinjeni EMNG nalaz i laboratorijski nalazi, uključujući analizu cerebrospinalnog likvora. Ispitanici uključeni u istraživanje podvrgnuti su TES-u korijena kaude ekvine.

Samom istraživanju prethodila je modifikacija originalne metodologije za izazivanje i registraciju refleksa stražnjih korijena kaude ekvine. Primijenjena je modifikacija metodologije koju je koristio profesor Minassian sa suradnicima u svojem istraživanju (11). Odabirom položaja ispitanika, vrste i veličine elektroda te načina stimulacije i registracije osigurano je uspješno i reproducibilno izazivanje multisegmentalnog odgovora u mišićima donjih ekstremiteta.

TES je prilagođena modificiranom metodologijom dominantnoj stimulaciji stražnjih spinalnih korijena i selektivnoj registraciji PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta. Odabirom položaja i visine stimulirajućih elektroda osigurana je transkutana stimulacija stražnjih spinalnih korijena ili stražnjih korijena kaude ekvine. Prilagodбом načina stimulacije, intenziteta stimulusa, trajanja pojedinog stimulusa te interstimulusnog intervala osigurana je maksimalna selektivnost stimulacije stražnjih spinalnih korijena. Odabirom tipa i pozicije registrirajućih elektroda omogućena je istovremena registracija PRMR-a u više mišića obaju donjih ekstremiteta.

Ispitanicima je u jednom navratu učinjeno ispitivanje refleksa stražnjih korijena kaude ekvine primjenom TES-a. Registrirani su refleksni mišićni odgovori u četirima skupinama mišića donjih ekstremiteta. Analizirana su obilježja latencije i površine registriranog PRMR odgovora.

4.2.1. Metodologija PRMR-a

Za vrijeme pretrage ispitanici su bili postavljeni u ležeći supinacijski položaj s trupom podignutim za 30 stupnjeva uz pomoć naslona. Korištena je monopolarna konfiguracija elektroda. Za stimulaciju su korištene ljepljive površinske elektrode postavljene dorzoventralno. Anoda (pozitivna elektroda) promjera 4,5 x 4 cm pozicionirana je dorzalno na kožu iznad intervertebralnog prostora na razini Th12 – L1 (Slika 4.1.). Katoda promjera 12 x 12 cm korištena je kao indiferentna elektroda i lijepljena je na kožu iznad abdominalne muskulature preko pupka (Slika 4.2.).



Slika 4.1. Položaj dorzalnih stimulirajućih elektroda

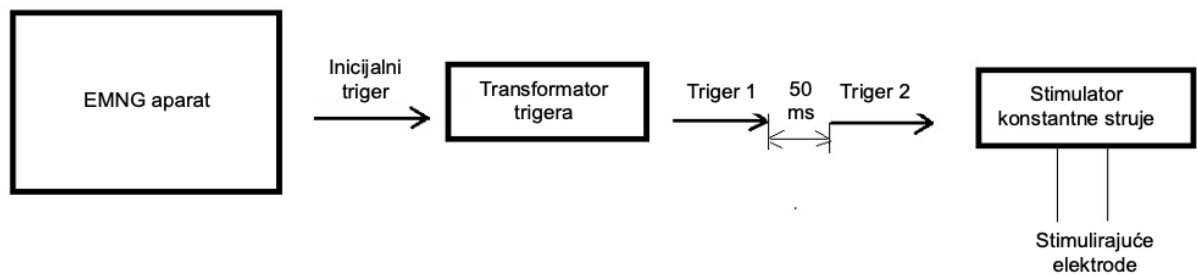
Izvor: fotografirala autorica rada uz dozvolu ispitanika



Slika 4.2. Položaj ventralnih stimulirajućih i registracijskih elektroda

Izvor: fotografirala autorica rada uz dozvolu ispitanika

Transabdominalni TES izvođen je uz pomoć EMNG uređaja *Natus neurology Nicolet EDX*. *Triger* iz ovoga aparata okida *Digitimer delay unit* (Digitimer Ltd. Train / Delay Generator model DG2A) koji ga transformira u dva pojedinačna *trigera*, odvojena vremenskim intervalom od 50 ms, i okida stimulator konstantne struje (Digitimer Constant Current Stimulator model DS7A) koji stimulira ispitanike. Iz stimulatora konstantne struje polaze stimulirajuće elektrode (Slika 4.3.).



Slika 4.3. Prikaz stimulacije PRMR-a

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena

Izvor: izradila autorica rada

Električna stimulacija izvodila se parnim stimulusom. Primjenjivana su dva impulsa, svaki trajanja 1 ms, odvojeni interstimulusnim intervalom od 50 ms. Električna stimulacija izvodila se ponavljano, rastućim intenzitetom stimulacije. Stimulacija je započinjana intenzitetom od 50 mA radi prilagodbe ispitanika. Intenzitet stimulacije postupno se povisivao do pojave ARMR-a ili maksimalno do 150 mA u koracima od 10 mA.

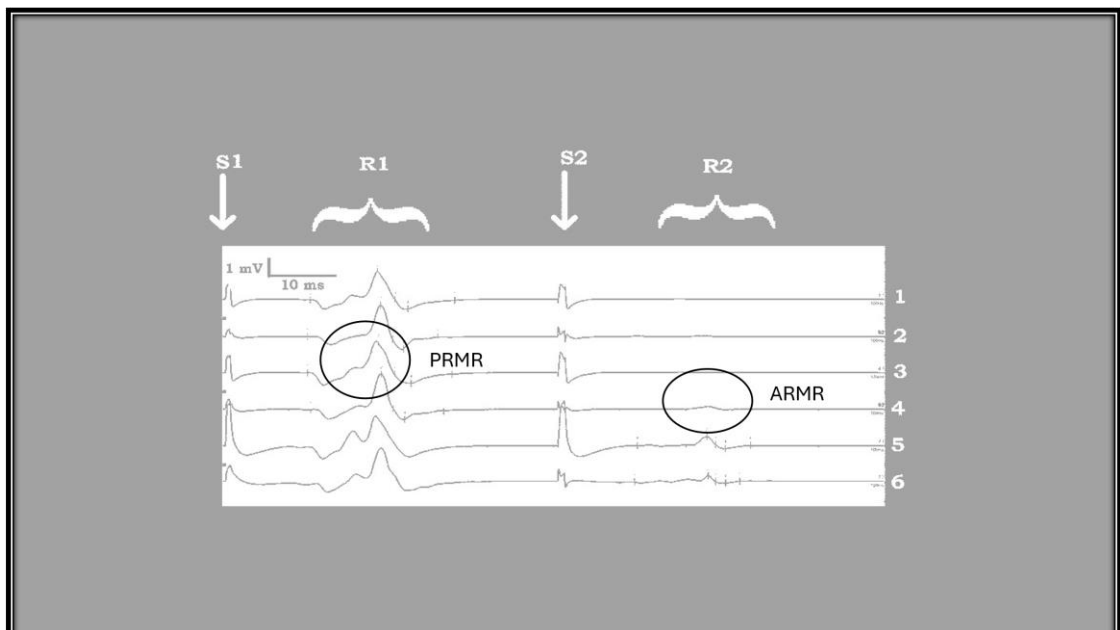
Za registraciju su korištene površinske samoljepljive elektrode (*Care Fusion Disposable 4-Disk Electrodes* 1,0 meter lead DIN Style 4 perpouch) kružnog oblika, promjera 2 cm. Dvije elektrode postavljane su na međusobnu udaljenost od 2 cm, obostrano na središnji dio trbuha analiziranog mišića (Slika 4.2.).

Istovremeno su registrirani i analizirani bilateralno PRMR-i iz sljedećih mišića: prednji goljenični mišić (lat. *musculus tibialis anterior* – TA), trbušasti mišić lista – medijalna glava (lat. *musculus gastrocnemius* – GC), četveroglavi bedreni mišić – lateralna glava (lat. *musculus quadriceps femoris* – Q) i dvoglavi bedeni mišić – duga glava (lat. *musculus biceps femoris* – BF). Za registraciju je korišten EMNG uređaj *Natus Neurology*. Stimulacija je ponavljana rastućim intenzitetom do izazivanja PRMR-a najveće površine koji je registriran selektivno u svim ispitivanim mišićima, odnosno do pojave ARMR-a ili maksimalno do stimulacije intenziteta od 150 mA.

Registrirani odgovori na ekranu predstavljaju sumirane mišićne akcijske potencijale. Svakim stimulusom simultano su aktivirani svi lumbosakralni spinalni korijeni i izazvani refleksni odgovori u mišićima inerviranim korijenima kaude ekvine. Iz tehničkih razloga registrirani su bilateralni PRMR-i pojedinačno za svaku od četiriju analiziranih skupina mišića.

Za prikaz rezultata korišten je program za analizu provodljivosti senzornih živaca uz modificirane parametre za istovremenu registraciju odgovora u dvama kanalima. Rezultati su praćeni na ekranu koji prikazuje vrijeme od 100 ms s maksimalnim otklonom amplitude od 5 mV uz filter od 100 do 2000 Hz. Registraciju PRMR-a i pojavu ARMR-a na ekranu prikazuje Slika 4.4.

Mišićni odgovori izazvani su transkutanom električnom stimulacijom iznad korijena kaude ekvine uz pomoć parnog stimulusa s interstimulusnim intervalom od 50 ms. Prikazana je registracija odgovora u mišićima BF desne noge (traka 1, 3 i 5) i lijeve noge (traka 2, 4 i 6). Intenzitet stimulacije podizan je od 90 mA (traka 1 i 2) do 110 mA (traka 5 i 6). Podizanjem intenziteta stimulacije nakon drugog stimulusa pojavljuje se ARMR (traka 4, 5 i 6). Registraciju PRMR-a prikazuju trake 1, 2 i 3, a ARMR-a trake 4, 5 i 6. Najuspješnije izazvan PRMR najveće površine čiji su parametri glavni fokus istraživanja prikazan je na traci 3. Pojava prvog ARMR-a prikazana je na traci 4.

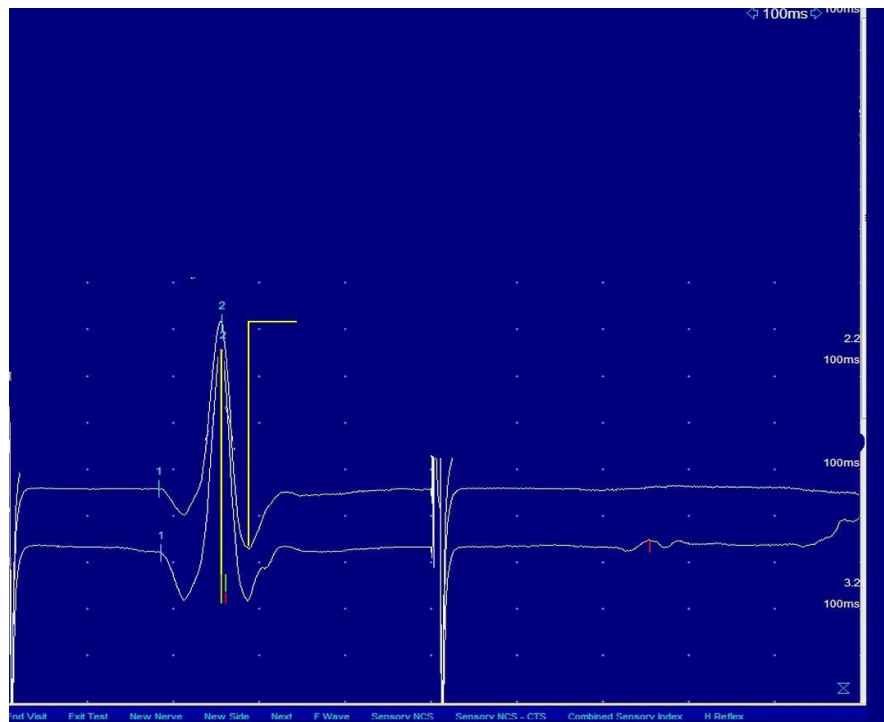


Slika 4.4. Registracija mišićnih odgovora na stimulaciju korijena kaude ekvine
 S1 – prvi stimulus, S2 – drugi stimulus, R1 – odgovor nakon prvog stimulusa, R2 – odgovor nakon drugog stimulusa, mV – milivolt, ms – milisekunda, PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, ARMR – izravni mišićni odgovor na stimulaciju prednjih spinalnih korijena

Izvor: fotografirala autorica rada

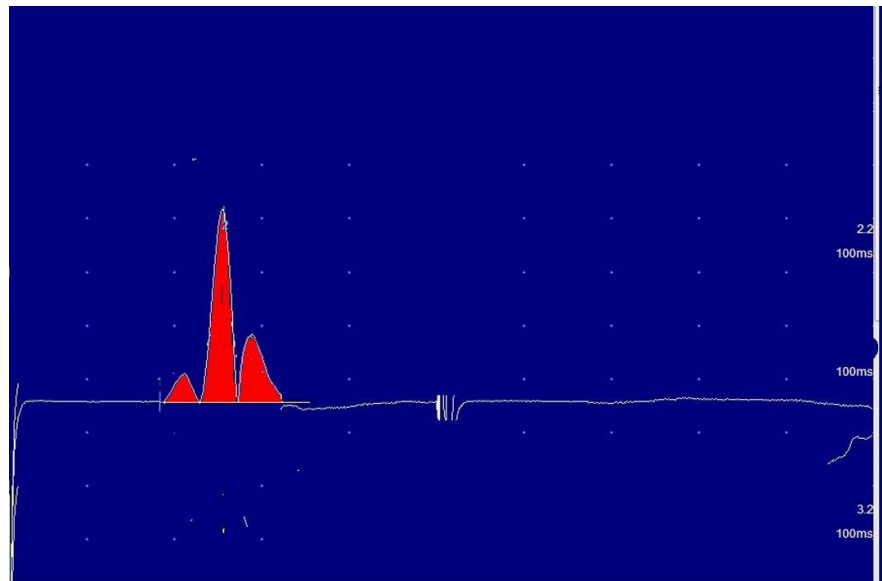
Na ekranu registrirani su refleksni odgovori stražnjih i odgovori prednjih lumbalnih i sakralnih korijena u četirima skupinama mišića donjih ekstremiteta. Analizirani su intenziteti stimulacije, latencije i površine najboljeg selektivno registriranog PRMR odgovora.

Razliku između označavanja amplitude i površine PRMR-a prikazuju Slika 4.5., na kojoj je označena amplituda, i Slika 4.6., na kojoj je označena površina.



Slika 4.5. Označavanje amplitude PRMR-a
PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena

Izvor: fotografirala autorica rada



Slika 4.6. Označavanje površine PRMR-a

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena

Izvor: fotografirala autorica rada

4.2.2. Statistička analiza

Odgovarajuća veličina uzorka određena je prema sljedećim kriterijima:

- za uočavanje srednjega učinka ($d = 0,50$) u razlici numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina, dvosmjerno testiranje, uz razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,80 minimalna potrebna veličina uzorka iznosi 128 jedinica promatranja
- za uočavanje srednjega učinka ($f = 0,25$) među trima nezavisnim skupinama uz razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,85 minimalna potrebna veličina uzorka iznosi 180 jedinica promatranja
- za korelacijsku analizu minimalna potrebna veličina uzorka uz snagu testa od 80 % (dvosmjerno testiranje) iznosi 84 jedinice promatranja
- izračun minimalne veličine uzorka u skladu s prikladnim statističkim analizama napravljen je pomoću programa G*Power inačica 3.1.9.6. Franz Faul, Sveučilište u Kielu (Njemačka).

Jedinice promatranja u istraživanju jesu refleksni odgovori stražnjih korijena kaude ekvine registrirani u mišićima donjih ekstremiteta. Analizirana su njihova obilježja, latencija i površina. Svakom ispitaniku registriran je PRMR u osam mišića čime se dobiva osam jedinica promatranja.

U skladu s postavljenom hipotezom i planiranim statističkim testovima prikladnom veličinom uzorka smatra se veličina uzorka od 320 jedinica promatranja, odnosno 240 jedinica promatranja u zdravih ispitanika i 80 jedinica promatranja u bolesnika s autoimunim poliradikuloneuropatijama.

Mjera osjetljivosti izračunata je na osnovi omjera broja PRMR-a koji ukazuju na poremećaj funkcionalnog integriteta spinalnog korijena i ukupnog broja učinjenih PRMR-a u bolesnika s autoimunim poliradikuloneuropatijama. Uz primjenu opisane metode potvrđena je dijagnostička valjanost. Ustanovljen je postotak bolesnika u kojih se ovom metodom potvrdilo oštećenje funkcije u najmanje dvama spinalnim korijenima, što omogućuje postavljanje elektrofiziološke dijagnoze autoimunih poliradikuloneuropatija.

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Brojčani podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom i Fisherovim egzaktnim testom.

Za ispitivanje normalnosti podataka korišten je Kolmogorov-Smirnovljev test uz dodatne grafičke prikaze i pokazatelje (Q-Q grafikon normalnosti podataka, Q-Q grafikon detrendiranih normalnih podataka te vrijednosti koeficijenta asimetrije i spljoštenosti s njihovim standardnim pogreškama).

Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su T-testom nezavisnih uzoraka, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyjevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli među trima i više nezavisnim skupinama testirane su jednosmjernom analizom varijance (One-Way ANOVA), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Kruskal-Wallisovim testom. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije r , a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Dijagnostička valjanost ocijenjena je mjerom osjetljivosti.

Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na 5 % ($P < 0,05$). Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS Statistics (inačica 23.0., IBM, New York, Sjedinjene Američke Države).

5. REZULTATI

5.1. Nalazi zdravih ispitanika

PRMR-i su ispitanicima registrirani u četirima skupinama mišića donjih ekstremiteta: TA, GC, Q i BF bilateralno. U trideset zdravih ispitanika za svaku skupinu mišića dobivena su po dva nalaza čime je prikupljeno 60 PRMR-a za pojedinu skupinu mišića. Ukupno je PRMR analiziran u 240 mišića donjih ekstremiteta zdravih ispitanika. Analiziran je selektivno registriran PRMR najveće površine u svakom mišiću. U većini mišića uspješno je registrirana i pojava ARMR-a.

5.1.1. Uspješnost izazivanja mišićnih odgovora

U sve četiri ispitivane skupine mišića donjih ekstremiteta uspješnost izazivanja i registracije PRMR-a bila je visoka (Tablica 5.1.). PRMR je izazvan u svim GC mišićima svih zdravih ispitanika (60/60; 100,00 %). Zabilježena je jednaka uspješnost registracije PRMR-a u TA i BF mišićima (58/60; 96,70 %). U mišiću Q uspješnost registracije PRMR-a bila je najniža (56/60; 93,30 %).

Tablica 5.1. Uspješnost izazivanja PRMR-a u mišićima zdravih ispitanika

Mišić	Broj ispitivanih mišića n = 240	Izazvan odgovor		Neizazvan odgovor	
		Broj mišića	%	Broj mišića	%
TA	60	58	96,70	2	3,30
GC	60	60	100,00	0	0,00
Q	60	56	93,30	4	6,70
BF	60	58	96,70	2	3,30

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

Najlošija uspješnost registracije PRMR-a zabilježena je u mišićima zdravih ispitanika starije dobne skupine. Prosječna dob ispitanika kod kojih je u svim mišićima uspješno

izazvan PRMR iznosi 48,06 godina, dok je prosječna dob ispitanika kod kojih u pojedinim mišićima nije izazvan PRMR 66,38 godina.

Uspješnost izazivanja PRMR-a u zdravih ispitanika s obzirom na dob prikazuje Tablica 5.2. Tablica usporedno prikazuje rezultate uspješnosti izazivanja PRMR-a u mišićima zdravih ispitanika, n = 240. Uspješnost se prikazuje dvjema kategorijama gdje 0 označava uspješno izazvan PRMR, a 1 neuspješno izazivanje PRMR-a.

Tablica 5.2. Uspješnost izazivanja PRMR-a u zdravih ispitanika s obzirom na dob

PRMR odgovor	Broj mišića n = 240	Aritmetička sredina dobi ispitanika	Standardna devijacija	Standardna devijacija aritmetičke sredine
(0) Izazvan	232	48,06	16,67	1,09
(1) Izazivanje neuspješno	8	66,38	10,94	3,87

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena

Odabranim načinom stimulacije i registracije postignuta je visoka uspješnost izazivanja i registracije pojave ARMR-a u mišićima donjih ekstremiteta (Tablica 5.3).

Tablica 5.3. Uspješnost izazivanja ARMR-a u mišićima zdravih ispitanika

Mišić	Broj ispitivanih mišića n = 240	Izazvan odgovor		Neizazvan odgovor	
		Broj mišića	%	Broj mišića	%
TA	60	54	90,00	6	10,00
GC	60	47	78,30	13	21,70
Q	60	53	88,30	7	11,70
BF	60	54	90,00	6	10,00

ARMR – izravni mišićni odgovor na stimulaciju prednjih spinalnih korijena, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

5.1.2. Intenzitet stimulacije

Prag podražaja jest onaj intenzitet stimulacije pri kojem se registrira pojava PRMR-a. Postupnim podizanjem intenziteta stimulacije izaziva se PRMR većih površina sve do registracije PRMR-a maksimalne površine koji je glavni predmet promatranja i analize u ovom istraživanju. Intenzitet stimulacije odnosi se stoga na intenzitet potreban za izazivanje najboljeg selektivno registriranog PRMR-a, odnosno onog koji ima najveću površinu. Vrijednosti praga podražaja za izazivanje i registraciju PRMR-a u različitim skupinama mišića donjih ekstremiteta ne pokazuju značajnu razliku (Tablica 5.4.).

Tablica 5.4. Prag podražaja za izazivanje PRMR-a u mišićima/mA

Mišić		TA	GC	Q	BF
Aritmetička sredina		89,42	86,38	81,80	89,80
95 % Interval pouzdanosti aritmetičke sredine	Donja granica	84,18	80,47	77,18	84,82
	Gornja granica	94,67	92,30	86,42	94,79
Minimalna vrijednost		50,00	50,00	50,00	50,00
Maksimalna vrijednost		120,00	130,00	110,00	120,00
Medijan		90,00	80,00	80,00	90,00
Standardna devijacija		18,83	20,15	16,25	17,72
Interkvartilni raspon		27,50	30,00	20,00	20,00

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, mA – miliamper, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

Intenzitet stimulacije za izazivanje maksimalnog PRMR-a bio je najniži u mišiću Q. Intenzitete stimulacije za izazivanje maksimalnog PRMR-a u četirima skupinama mišića donjih ekstremiteta prikazuje Tablica 5.5.

Intenziteti stimulacije koji dovode do registracije PRMR-a najveće površine u mišićima donjih ekstremiteta ne pokazuju odstupanja od intenziteta za prag podražaja.

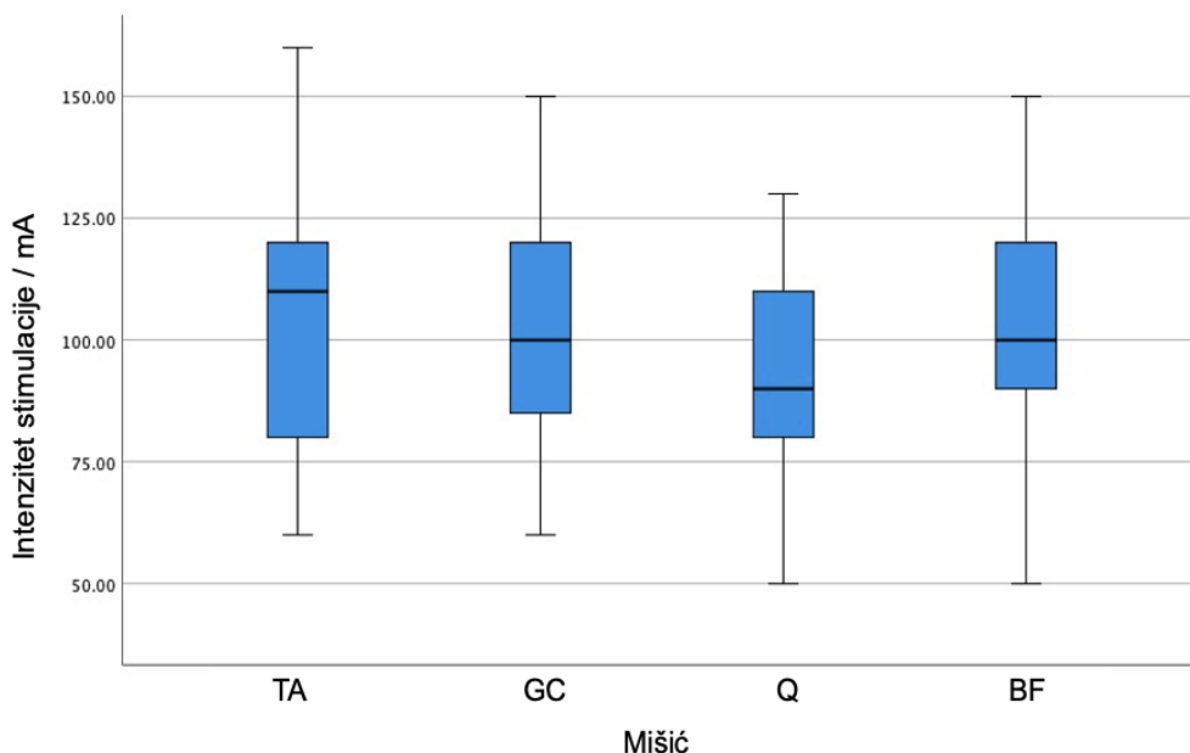
Tablica 5.5. Intenzitet stimulacije za izazivanje PRMR-a u mišićima/mA

Mišić		TA	GC	Q	BF
Aritmetička sredina		99,23	96,38	88,60	100,39
95 % Interval pouzdanosti aritmetičke sredine	Donja granica	93,86	89,66	82,44	95,15
	Gornja granica	104,60	103,10	94,76	105,64
Minimalna vrijednost		60,00	60,00	50,00	50,00
Maksimalna vrijednost		130,00	140,00	130,00	130,00
Medijan		100,00	100,00	85,00	100,00
Standardna devijacija		19,29	22,88	21,67	18,65
Interkvartilni raspon		40,00	30,00	25,00	20,00

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, mA – miliamper, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

Intenziteti stimulacije za izazivanje PRMR-a po mišićima ekstremiteta kretali su se unutar uskog raspona za izazivanje refleksa u pojedinom mišiću bez primjetne razlike za izazivanje refleksa u različitim skupinama mišića.

Nisu zabilježene značajne razlike u potrebnom intenzitetu stimulacije za izazivanje PRMR-a u mišićima natkoljenica i potkoljenica istog bolesnika. Intenzitet stimulacije za izazivanje PRMR-a po mišićima ekstremiteta prikazan je na slici (Slika 5.1.).



Slika 5.1. Intenzitet stimulacije za izazivanje PRMR-a po mišićima ekstremiteta
 PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, mA – miliamper, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

Prag podražaja za izazivanje prvog ARMR-a, koji se pojavljuje nakon drugog stimulusa, nešto je viši od intenziteta stimulacije PRMR-a. Izaziva se intenzitetom većim za 10 mA. Vrijednosti praga podražaja za ARMR u različitim skupinama mišića ne pokazuju bitnu razliku (Tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Prag podražaja prvog ARMR-a u mišićima donjih ekstremiteta/mA

Mišić		TA	GC	Q	BF
Aritmetička sredina		109,42	106,38	98,60	110,39
95 % Interval pouzdanosti aritmetičke sredine	Donja granica	104,15	99,66	92,44	105,15
	Gornja granica	114,69	113,10	104,76	115,64
Minimalna vrijednost		70,00	70,00	60,00	60,00
Maksimalna vrijednost		140,00	150,00	140,00	140,00
Medijan		110,00	110,00	95,00	110,00
Standardna devijacija		18,93	22,88	21,67	18,65
Interkvartilni raspon		40,00	30,00	25,00	20,00

ARMR – izravni mišićni odgovor na stimulaciju prednjih spinalnih korijena, mA – miliamper, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

5.1.3. Obilježja PRMR-a

PRMR je elektromiografski registriran u mišićima kao CMAP. Registrirani refleksni odgovori bili su monofazični ili polifazični. Najčešće su registrirani kao bifazični ili trifazični odgovori. Monofazični refleksni mišićni odgovori i odgovori najvećih površina izazivani su u mlađih bolesnika. Postupno povišenje intenziteta stimulacije rezultiralo je većom površinom i kraćom latencijom PRMR-a. Nakon pojave PRMR-a maksimalne površine sljedećom stimulacijom, višom za 10 mA, nakon drugog stimulusa registrirana je pojava ARMR-a. Daljnjim povišenjem intenziteta stimulacije površina ARMR-a, tj. drugog odgovora, postaje veća dok ne dosegne površinu odgovora nakon prvog stimulusa. U isto vrijeme smanjuje se površina PRMR-a. U pojedinim ispitanika, do maksimalne stimulacije intenzitetom od 150 mA, uspješno je registriran čisti ARMR. Takav mišićni odgovor ima jednake karakteristike CMAP-a nakon prvog i drugog primijenjenog podražaja. Prvi registrirani ARMR ima nešto kraću latenciju u odnosu na PRMR maksimalne površine. Površine PRMR-a registrirane u istim mišićima različitih ispitanika pokazale su veliku varijabilnost, dok su latencije PRMR-a pokazale stabilnost i varirale u znatno manjem rasponu.

5.1.4. Latencija PRMR-a

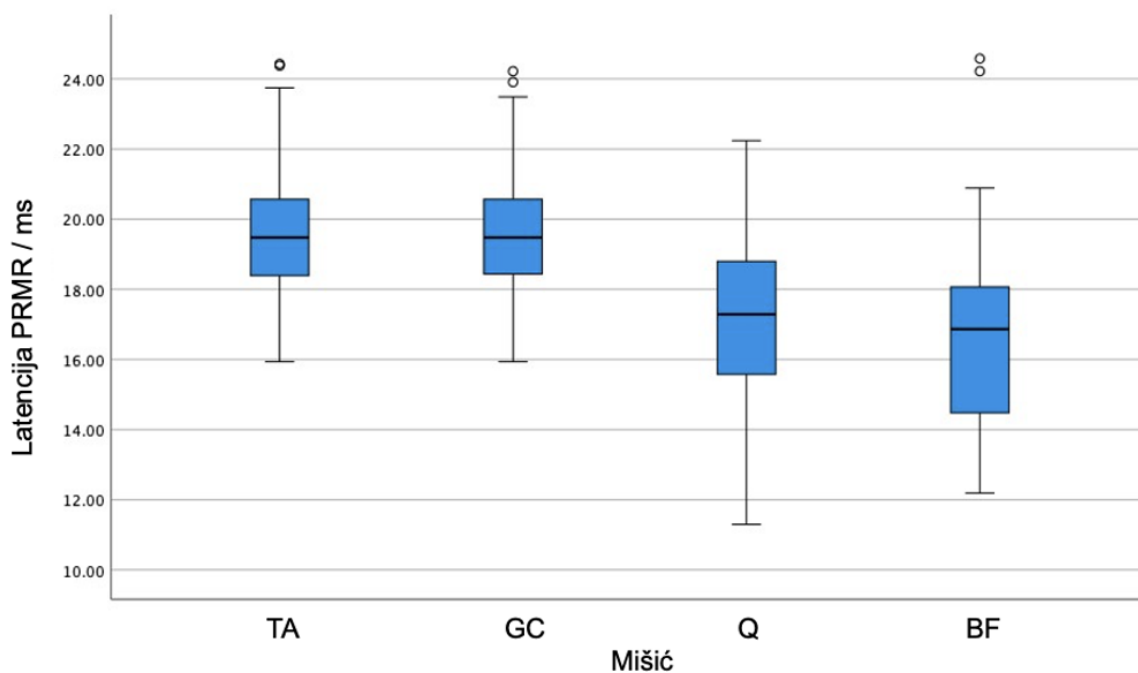
Najkraće latencije PRMR-a registrirane su u mišiću BF (16,59 ms), potom u Q (17,36 ms). U mišiću TA srednja latencija iznosi 19,60 ms, a u GC 19,66 ms. Latencije PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta prikazane su u tablici (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Latencija PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta/ms

Mišić		TA	GC	Q	BF
Aritmetička sredina		19,60	19,66	17,36	16,59
95 % Interval pouzdanosti aritmetičke sredine	Donja granica	19,09	19,05	16,79	15,82
	Gornja granica	20,11	20,26	17,94	17,36
Minimalna vrijednost		15,94	15,94	12,40	12,19
Maksimalna vrijednost		24,43	24,22	22,24	24,58
Medijan		19,46	19,69	17,43	16,87
Standardna devijacija		1,84	2,06	2,03	2,73
Interkvartilni raspon		15,94	15,94	12,40	12,19

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, ms – milisekunda, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

U mišićima potkoljenica registrirani su PRMR-i duljih latencija u odnosu na PRMR-e registrirane u mišićima natkoljenica. Latencije PRMR-a pokazuju stabilnost i variraju u uskom rasponu za mišiće iste skupine kao i između pojedinih skupina mišića. Na slici su prikazane latencije PRMR-a u mišićima ekstremiteta (Slika 5.2.).



Slika 5.2. Latencija PRMR-a u mišićima ekstremiteta

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, ms – milisekunda, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

5.1.5. Površina PRMR-a

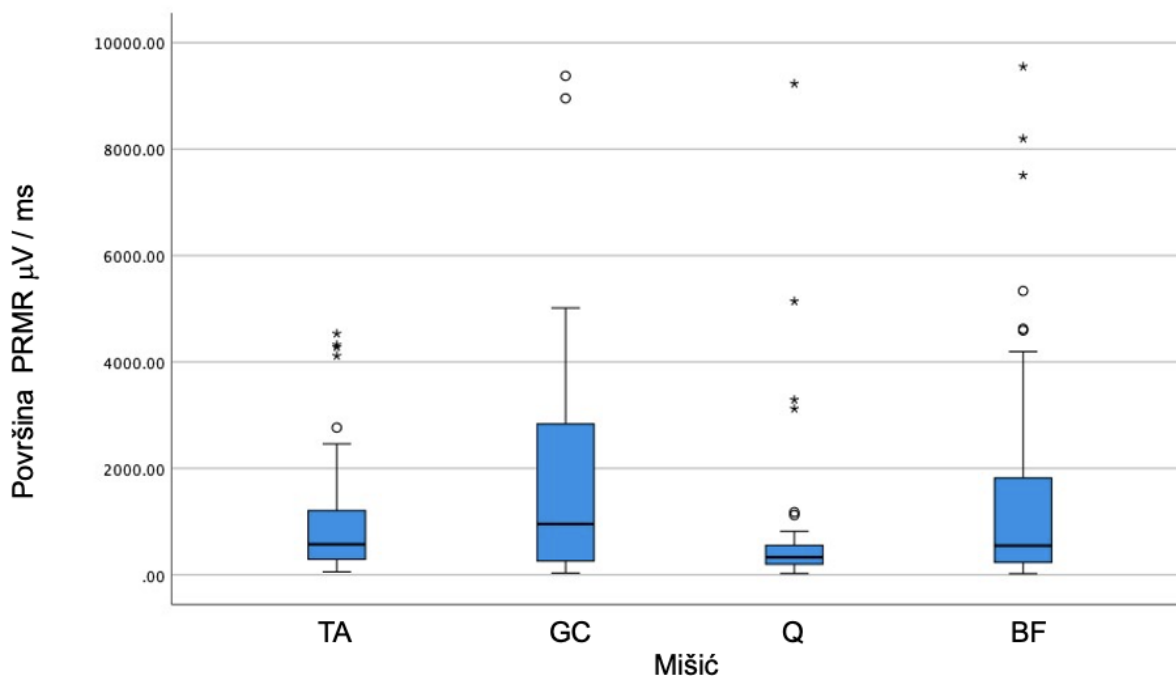
Površina PRMR-a izražavana je u mikrovoltima u milisekundi ($\mu\text{V}/\text{ms}$). Najveća srednja površina PRMR-a zabilježena je u mišiću GC (1418,38), potom u BF (1407,39). Manja površina PRMR-a zabilježena je u mišiću TA (920,19), dok su niže vrijednosti površina zabilježene u Q (479,76) (Tablica 5.8.).

Tablica 5.8. Površina PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta / $\mu\text{V}/\text{ms}$

Mišić		TA	GC	Q	BF
Aritmetička sredina		920,19	1418,38	479,76	1407,39
95 % Interval pouzdanosti aritmetičke sredine	Donja granica	627,28	889,15	304,61	805,73
	Gornja granica	1213,10	1947,61	654,91	2009,05
Minimalna vrijednost		59,00	35,00	28,00	23,00
Maksimalna vrijednost		4533,00	8954,00	3291,00	9550,00
Medijan		530,00	626,00	308,00	515,00
Standardna devijacija		1052,12	1802,48	616,28	2139,21
Interkvartilni raspon		962,25	1668,00	352,25	1383,00

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, $\mu\text{V}/\text{ms}$ – mikrovolt u milisekundi, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

Površine PRMR-a u različitim skupinama mišića kao i u mišićima iste skupine različitih ispitanika pokazuju veliku varijabilnost (Slika 5.3.).



Slika 5.3. Površina PRMR-a u mišićima ekstremiteta

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, $\mu\text{V}/\text{ms}$ – mikrovolt u milisekundi, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

5.1.6. Latencija ARMR-a

Latencije prvih registriranih ARMR-a pokazuju malu varijabilnost u različitim skupinama mišića (Tablica 5.9.). Njihove vrijednosti uvijek su nešto niže od vrijednosti latencija PRMR-a u istom mišiću.

Tablica 5.9. Latencija ARMR-a u mišićima donjih ekstremiteta/ms

Mišić		TA	GC	Q	BF
Aritmetička sredina		18,65	18,49	16,21	15,50
95 % Interval pouzdanosti aritmetičke sredine	Donja granica	18,08	17,62	15,57	14,65
	Gornja granica	19,22	19,37	16,84	16,35
Minimalna vrijednost		13,75	8,59	9,06	9,27
Maksimalna vrijednost		24,38	23,75	20,16	24,38
Medijan		18,67	18,85	16,69	15,31
Standardna devijacija		2,04	2,96	2,24	3,03
Interkvartilni raspon		2,03	3,23	2,78	4,38

ARMR – izravni mišićni odgovor na stimulaciju prednjih spinalnih korijena, ms – milisekunda, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

5.1.7. Testiranje razlika i korelacijska analiza

Rezultati T-testa nezavisnih uzoraka upućuju na to kako ne postoji statistički značajna razlika u vrijednostima promatranih varijabla ($P > 0,05$) između PRMR-a registriranog u mišiću desne i lijeve noge ni za jedan od četiriju promatranih mišića prema četirima ispitivanim varijablama (Tablica 5.10.). Nije zabilježena statistički značajna razlika ni za promatrane parametre ARMR-a između nalaza u mišiću lijeve i desne noge.

Tablica 5.10. Obilježja PRMR-a i ARMR-a, njihove srednje vrijednosti u mišićima nogu te usporedba za desnu i lijevu nogu

Mišić	Promatrana varijabla	Noga	Broj mišića	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	P*
TA	Prag podražaja PRMR-a/mA	D	29	91,38	17,87	0,668
		L	29	89,31	18,70	
	Intenzitet stimulacije PRMR-a/mA	D	29	104,48	22,29	0,738
		L	29	102,41	24,44	
	Latencija PRMR-a/ms	D	29	19,66	1,85	0,877
		L	29	19,74	1,94	
	Površina PRMR-a/uV/ms	D	29	1059,48	1215,87	0,714
		L	29	951,14	1013,84	
	Prag podražaja ARMR-a/mA	D	27	108,15	21,31	0,758
		L	27	106,30	22,56	
	Latencija ARMR-a/ms	D	27	18,58	2,14	0,936
		L	27	18,62	1,93	
GC	Prag podražaja PRMR-a/mA	D	30	89,00	18,63	0,838
		L	30	88,00	19,19	
	Intenzitet stimulacije PRMR-a/mA	D	30	105,00	24,32	0,652
		L	30	102,00	26,83	
	Latencija PRMR-a/ms	D	30	19,68	2,08	0,878
		L	30	19,60	1,76	
	Površina PRMR-a/ uV/ms	D	30	1812,30	2472,82	0,832
		L	30	1698,00	1573,24	
	Prag podražaja ARMR-a/mA	D	24	108,33	21,60	0,556
		L	23	104,35	24,46	
	Latencija ARMR-a/ms	D	24	18,45	2,95	0,919
		L	23	18,54	3,04	
Q	Prag podražaja PRMR-a/mA	D	28	84,64	15,27	0,419
		L	28	81,07	17,50	
	Intenzitet stimulacije PRMR-a/mA	D	28	92,50	20,66	0,592
		L	28	89,29	23,87	
	Latencija PRMR-a/ms	D	28	17,32	2,29	0,473
		L	28	16,89	2,10	
	Površina PRMR-a/ uV/ms	D	28	801,36	1754,27	0,657
		L	28	628,29	1060,75	
	Prag podražaja ARMR-a/mA	D	27	97,41	22,29	0,964
		L	26	97,69	23,38	
	Latencija ARMR-a/ms	D	27	15,85	2,40	0,726
		L	26	16,09	2,49	
BF	Prag podražaja PRMR-a/mA	D	29	91,72	18,14	1,000
		L	29	91,72	19,47	
	Intenzitet stimulacije PRMR-a/mA	D	29	104,14	19,73	0,759
		L	29	102,41	22,78	
	Latencija PRMR-a/ms	D	29	16,70	2,66	0,729
		L	29	16,46	2,67	
	Površina PRMR-a/ uV/ms	D	29	1670,72	2230,65	0,596
		L	29	1372,59	2024,72	
	Prag podražaja ARMR-a/mA	D	27	108,89	20,44	0,751
		L	27	107,04	22,16	
	Latencija ARMR-a/ms	D	26	15,64	3,01	0,568
		L	27	15,16	3,07	

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, ARMR – izravni mišićni odgovor na stimulaciju prednjih spinalnih korijena, mA – miliamper, ms – milisekunda, $\mu\text{V}/\text{ms}$ – mikrovolt u milisekundi, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris, D – desna noga, L – lijeva noga

*T-test nezavisnih uzoraka

Prag podražaja za izazivanje pojave PRMR-a nije se statistički značajno razlikovao za desnu i lijevu nogu ($P > 0,05$). Intenzitet stimulacije potreban za izazivanje PRMR-a u istom mišiću desne i lijeve noge nije pokazao statistički značajnu razliku ($P > 0,05$).

Razlike između površina kao i latencija PRMR-a u istoimenim mišićima lijeve i desne noge nisu bile značajne ($P > 0,05$). Razlike intenziteta stimulacije za registraciju ARMR-a u istom mišiću desne i lijeve noge nisu bile statistički značajne ($P > 0,05$). Latencije prvog izazvanog ARMR-a nisu pokazale statistički značajnu razliku u istim mišićima desne i lijeve noge ($P > 0,05$).

Mala razlika potrebnog intenziteta stimulacije zabilježena je među različitim skupinama mišića istog ispitanika. Značajna razlika intenziteta stimulacije uočena je za izazivanje PRMR-a u istom mišiću različitih ispitanika.

Kod ispitanika veće tjelesne težine i većeg opsega trbuha bile su potrebne stimulacije višeg intenziteta za izazivanje PRMR-a. Rezultati Pearsonova koeficijenta korelacije upućuju na statistički značajnu pozitivnu korelaciju između intenziteta stimulacije za izazivanje PRMR-a i tjelesne težine ispitanika ($r = 0,218$; $P < 0,001$), kao i između intenziteta stimulacije i opsega trbuha ispitanika ($r = 0,225$; $P < 0,001$) (Tablica 5.11.).

Tablica 5.11. Povezanost intenziteta stimulacije i težine ispitanika te intenziteta stimulacije i opsega trbuha ispitanika (korelacijska analiza)

		Intenzitet stimulacije	Tjelesna težina	Opseg trbuha
Intenzitet stimulacije	Pearsonov koeficijent korelacije	1		
	P vrijednost			
	n	232		
Tjelesna težina	Pearsonov koeficijent korelacije	0,218**	1	
	P vrijednost	< 0,001		
	n	232	240	
Opseg trbuha	Pearsonov koeficijent korelacije	0,225**	0,846**	1
	P vrijednost	< 0,001	< 0,001	
	n	232	240	240

** statistički značajna korelacija na razini značajnosti manjoj od 0,001

Zdravi ispitanici s većom tjelesnom težinom i većim opsegom trbuha te ispitanici starije životne dobi imali su statistički značajno niže površine registriranog PRMR-a. Korelacijska analiza potvrdila je statistički značajnu negativnu korelaciju između površine registriranog PRMR-a i tjelesne težine ispitanika ($r = -0,236$; $P < 0,001$), kao i većeg opsega trbuha ($r = -0,254$; $P < 0,001$) te starije životne dobi ($r = -0,253$; $P < 0,001$) (Tablica 5.12.).

Tablica 5.12. Povezanost između površine PRMR-a i tjelesne težine ispitanika, površine PRMR-a i opsega trbuha ispitanika te površine PRMR-a i dobi ispitanika (korelacijska analiza)

		Površina PRMR	Tjelesna težina	Opseg trbuha	Dob ispitanika
Površina PRMR	Pearsonov koeficijent	1			
	korelacije				
	P vrijednost				
	n	232			
Tjelesna težina	Pearsonov koeficijent	-0,236**	1		
	korelacije				
	P vrijednost	< 0,001			
	n	232	240		
Opseg trbuha	Pearsonov koeficijent	-0,254**	0,846**	1	
	korelacije				
	P vrijednost	< 0,001	< 0,001		
	n	232	240	240	
Dob ispitanika	Pearsonov koeficijent	-0,253**	0,413**	0,593**	1
	korelacije				
	P vrijednost	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	n	232	240	240	240

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena

** statistički značajna korelacija na razini značajnosti manjoj od 0,001

Ispitanici su grupirani u tri dobne skupine s rasponom od dvadeset godina za pojedinu skupinu. Porastom dobi ispitanika registrirana je niža srednja vrijednost površine registriranog PRMR-a (Tablica 5.13.).

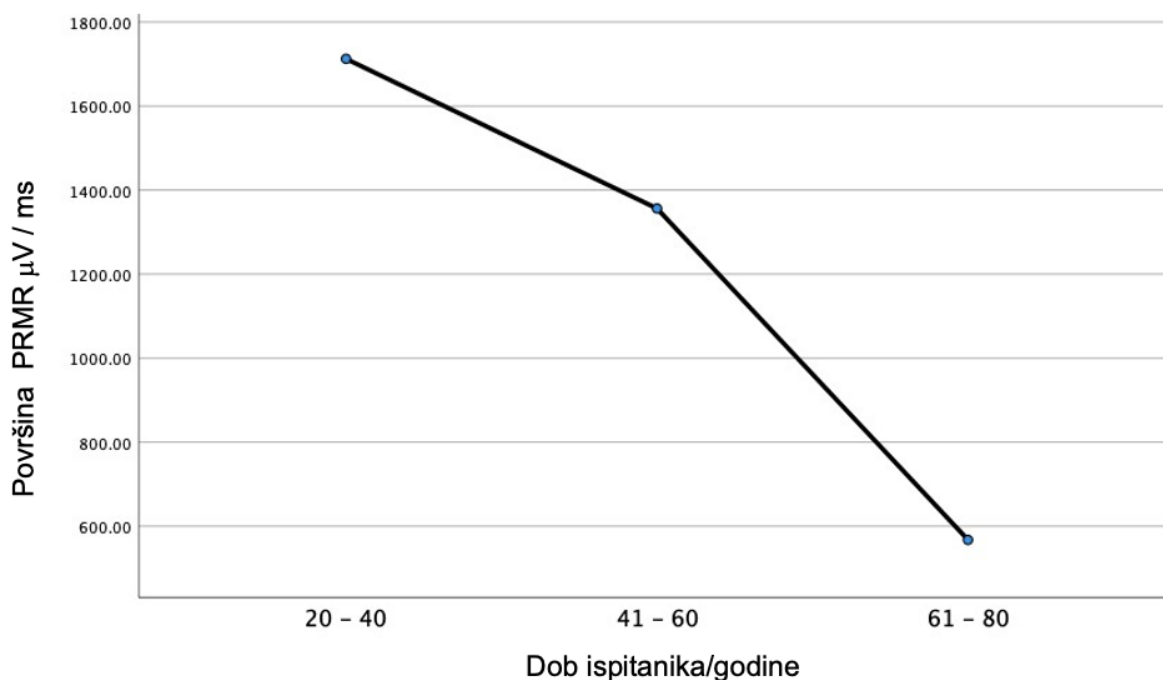
Tablica 5.13. Ovisnost površine registriranog PRMR-a o dobi ispitanika

Dob / godine ispitanika	Broj PRMR nalaza	Aritmetička sredina površine PRMR-a	Standardna devijacija	ANOVA*
20 – 40	80	1712,58	1864,36	
41 – 60	87	1356,36	1753,39	F _{2, 229} = 8,146 P < 0,001
61 – 80	65	567,60	1482,60	
Ukupno	232	1258,20	1775,28	

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena

* ONE-Way ANOVA – jednosmjerna analiza varijance

Dob ispitanika pokazala se kao neovisan čimbenik koji ima značajan utjecaj na površinu PRMR-a. Ispitanici starije životne dobi imali su značajno niže površine PRMR-a (Slika 5.4.).



Slika 5.4. Površina PRMR-a ovisno o dobi ispitanika

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, $\mu\text{V}/\text{ms}$ – mikrovolt u milisekundi

Latencija PRMR-a nije pokazala korelaciju s tjelesnom težinom i opsegom trbuha, kao ni s dobi ispitanika ($P > 0,05$). Utvrđena je statistički značajna korelacija između latencije PRMR-a i visine ispitanika ($P < 0,001$). Viši ispitanici imali su značajno dulje latencije PRMR-a (Tablica 5.14.).

Tablica 5.14. Ovisnost latencije PRMR-a o tjelesnoj težini ispitanika, opsegu trbuha ispitanika te o dobi i visini ispitanika

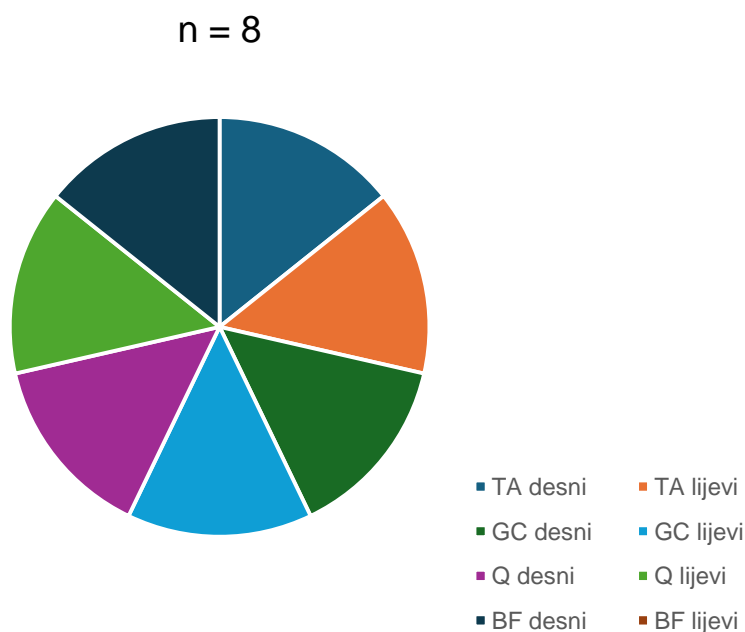
		Latencija /ms	Dob ispitanika	Tjelesna težina	Visina	Opseg trbuha
Latencija/ms	Pearsonov koeficijent korelacije	1				
	P vrijednost					
	n	232				
Dob ispitanika	Pearsonov koeficijent korelacije	0,008	1			
	P vrijednost	0,903				
	n	232	240			
Tjelesna težina	Pearsonov koeficijent korelacije	0,091	0,413**	1		
	P vrijednost	0,167	0,000			
	n	232	240	240		
Visina	Pearsonov koeficijent korelacije	0,258**	-0,058	0,541**	1	
	P vrijednost	0,000	0,371	0,000		
	n	232	240	240	240	
Opseg trbuha	Pearsonov koeficijent korelacije	0,030	0,593**	0,846**	0,226**	1
	P vrijednost	0,650	0,000	0,000	0,000	
	n	232	240	240	240	240

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, $\mu\text{V}/\text{ms}$ – mikrovolt u milisekundi

** statistički značajna korelacija na razini značajnosti manjoj od 0,001

5.2. Nalazi bolesnika s autoimunim poliradikuloneuropatijama

Transkutanom električnom stimulacijom izazivali smo PRMR u deset bolesnika s potvrđenom dijagnozom autoimune poliradikuloneuropatije. Svakom bolesniku sniman je PRMR u četirima skupinama mišića donjih ekstremiteta bilateralno. Tako je dobiveno osamdeset nalaza PRMR-a u mišićima bolesnika, osam nalaza po bolesniku. Za svaku skupinu mišića prikupljeno je dvadeset nalaza refleksnih mišićnih odgovora. Broj analiziranih PRMR-a po mišićima pojedinog bolesnika prikazuje Slika 5.5.



Slika 5.5. Broj analiziranih PRMR-a po mišićima pojedinog bolesnika

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

5.3. Uspješnost izazivanja PRMR-a u mišićima bolesnika

U 33 od 80 (41,25 %) analiziranih mišića opisanom metodologijom nismo uspjeli registrirati PRMR. U tablici je prikazana uspješnost izazivanja PRMR-a u bolesnika po pojedinim mišićnim skupinama (Tablica 5.15.).

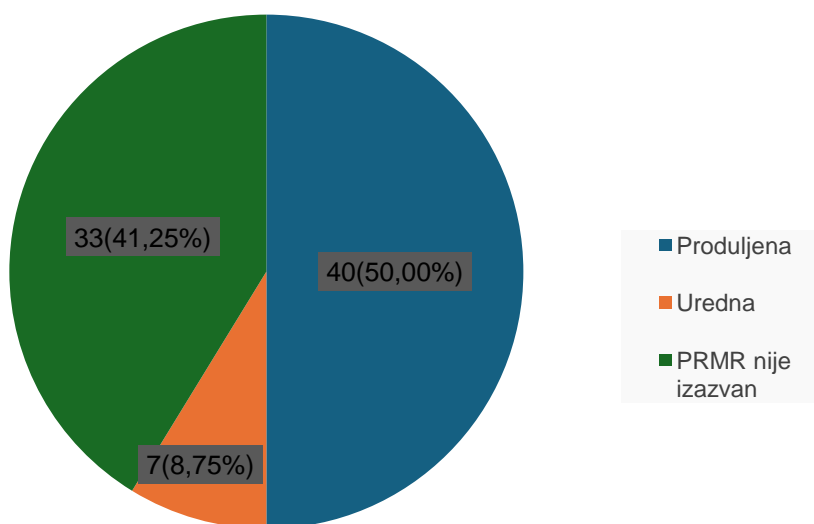
Tablica 5.15. Uspješnost izazivanja PRMR-a po mišićima bolesnika s autoimunim poliradikuloneuropatijama

Mišić	Broj registriranih PRMR-a/ broj analiziranih mišića	Uspješnost izazivanja PRMR-a %
TA	11/20	55,00
GC	12/20	60,00
Q	12/20	60,00
BF	12/20	60,00

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

5.3.1. Latencija PRMR-a u mišićima bolesnika

Produljena latencija PRMR-a zabilježena je u 40 od 80 (50,00 %) analiziranih mišića bolesnika. Normalna latencija PRMR-a zabilježena je u 7 od 80 (8,75 %) mišića bolesnika. Na slici je prikazan udio PRMR-a urednih latencija i produljenih latencija od izazvanih refleksnih odgovora (Slika 5.6.).



Slika 5.6. Udio PRMR-a urednih i produljenih latencija u mišićima bolesnika

Kod ispitanika s APRN izostanak PRMR-a ili produljenje njegove latencije zabilježeno je u najmanje pet od osam (62,50 %) analiziranih mišića svakog ispitanika (Tablica 5.16.). Kod polovice ispitanika dobiveno je osam patoloških odgovora iz osam

analiziranih mišića. Vrijednosti ispod 95 % intervala pouzdanosti kod zdravih osoba smatrane su patološkim nalazima.

Tablica 5.16. Vrijednosti latencija PRMR-a u mišićima bolesnika/ms te broj i postotak patoloških refleksnih odgovora po bolesniku

Mišić	TA desni	TA lijevi	GC desni	GC lijevi	Q desni	Q lijevi	BF desni	BF lijevi	Broj patoloških odgovora / broj analiziranih mišića %
Bolesnik									
B1	24,43	24,43	26,41	24,38	19,32	18,85	16,67	18,65	7/8 (87,50 %)
B2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8/8 (100,00 %)
B3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8/8 (100,00 %)
B4	22,6	21,93	23,28	23,07	17,76	17,50	19,27	18,80	7/8 (87,50 %)
B5	NR	NR	NR	NR	24,22	16,77	NR	NR	7/8 (87,50 %)
B6	21,51	21,46	21,30	21,30	18,44	18,39	17,08	17,03	8/8 (100,00 %)
B7	19,69	NR	25,31	28,18	20,89	22,34	33,96	27,03	7/8 (87,50 %)
B8	20,52	20,57	27,08	28,59	NR	NR	20,57	20,16	8/8 (100,00 %)
B9	21,51	25,05	19,74	19,90	19,74	19,90	15,94	18,39	5/8 (62,50 %)
B10	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8/8 (100,00 %)
Oznaka polja	PRMR unutar ili iznad očekivanog intervala (uredan odgovor)								
Oznaka polja	PRMR nije izazvan ili mu je vrijednost ispod očekivanog intervala (patološki odgovor)								

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, ms – milisekunda, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris, B – bolesnik, NR – nije registriran PRMR

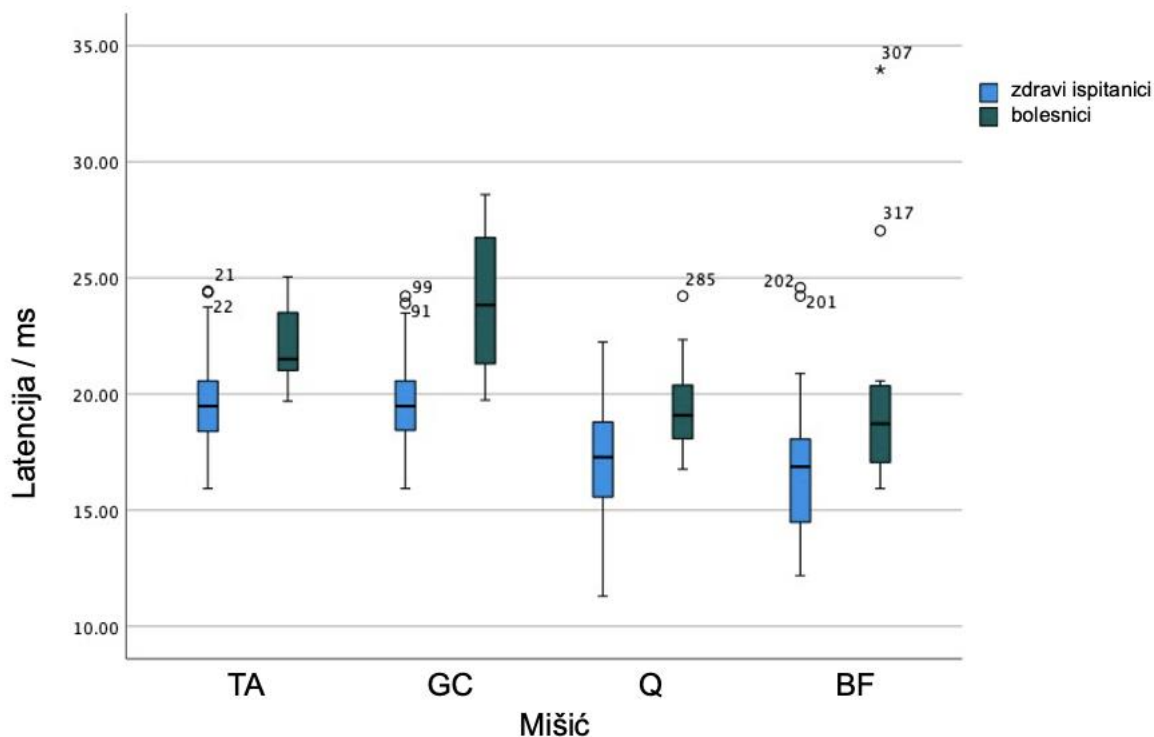
Latencije PRMR-a u pojedinim mišićnim skupinama bolesnika:

- mišić TA – u 10 od 20 mišića zabilježeno je produljenje PRMR latencije iznad vrijednosti očekivanog intervala kod zdravih osoba. PRMR nije izazvan u devet mišića. Normalna latencija zabilježena je samo u jednom mišiću.
- mišić GC – produljenje PRMR latencije zabilježeno je u 10 od 20 mišića. PRMR nije zabilježen u osam mišića. Normalna latencija zabilježena je u samo dvama analiziranim mišićima.
- mišić Q – u 10 od 20 mišića zabilježeno je produljenje PRMR latencije, a u osam mišića PRMR nije izazvan. Latencije normalnih vrijednosti zabilježene su u samo dvama ispitanim mišićima.
- mišić BF – u 10 od 20 mišića zabilježene su produljene PRMR latencije. U osam mišića PRMR nije izazvan. PRMR urednih latencija zabilježen je u dva mišića.

Pravokutni dijagram koristi se za utvrđivanje i pronalaženje ekstremnih vrijednosti u podacima, a konstruira se obilježavanjem pet karakterističnih vrijednosti. Prva i posljednja karakteristična vrijednost donja su i gornja linija u grafikonu, a prikazuju minimalne i maksimalne vrijednosti latencija PRMR-a koje nisu ekstremne vrijednosti. Preostale tri karakteristične vrijednosti čine pravokutnik u sredini grafikona gdje je donja linija pravokutnika prvi kvartil, srednja linija medijan, a treća linija predstavlja vrijednost trećeg kvartila.

U svim četirima analiziranim mišićnim skupinama zabilježeni PRMR imao je značajno dulje latencije u odnosu na vrijednosti zabilježene u zdravih osoba (Slika 5.7.).

Vrijednosti izvan linija box-plota kod zdravih osoba smatrane su patološkim nalazima.



Slika 5.7. Latencije PRMR-a u četirima skupinama mišića zdravih ispitanika i bolesnika s autoimunim poliradikuloneuropatijama

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, ms – milisekunda, TA – *tibialis anterior*, GC – *gastrocnemius*, Q – *quadriceps femoris*, BF – *biceps femoris*

5.3.2. Površina PRMR-a u mišićima bolesnika

U 72 od 80 (90,00 %) mišića bolesnika PRMR nije izazvan ili su zabilježene vrijednosti površine PRMR-a bile ispod očekivanog raspona vrijednosti dobivenih kod zdravih ispitanika.

U najmanje 5 od 8 (62,50 %) ispitanih mišića svakog ispitanika PRMR nije zabilježen ili su zabilježene vrijednosti površine PRMR-a bile ispod očekivanih vrijednosti kod zdravih ispitanika (Tablica 5.17.).

Polovina ispitanika imala je patološki odgovor u svih 8 analiziranih mišića (100,00 %). Kod triju ispitanika (B2, B3 i B10) PRMR nije zabilježen ni u jednom ispitanom mišiću.

Tablica 5.17. Vrijednosti površine PRMR-a u mišićima bolesnika / $\mu\text{V}/\text{ms}$ te broj i postotak patoloških refleksnih odgovora po bolesniku

Mišić	TA	TA	GC	GC	Q	Q	BF	BF	Broj patoloških odgovora / broj analiziranih mišića, %
	desni	lijevi	desni	lijevi	desni	lijevi	desni	lijevi	
Bolesnik									
B1	281	124	71	166	49	112	109	152	8/8 (100,00 %)
B2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8/8 (100,00 %)
B3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8/8 (100,00 %)
B4	482	1850	29	100	33	49	89	76	7/8 (87,50 %)
B5	NR	NR	NR	NR	65	86	NR	NR	8/8 (100,00 %)
B6	2280	1548	1799	635	74	40	54	31	5/8 (62,50 %)
B7	466	NR	1342	225	314	195	112	351	7/8 (100,00 %)
B8	96	18	363	93	NR	NR	33	1211	7/8 (87,50 %)
B9	222	264	138	240	138	240	1060	1177	6/8 (75,00 %)
B10	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8/8 (100,00 %)
Oznaka polja	PRMR unutar ili iznad očekivanog intervala (uredan odgovor)								
Oznaka polja	PRMR nije izazvan ili mu je vrijednost ispod očekivanog intervala (patološki odgovor)								

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, $\mu\text{V}/\text{ms}$ – mikrovolt u milisekundi, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris, B – bolesnik, NR – nije registriran PRMR

Površine PRMR-a u pojedinim mišićnim skupinama ispitanika:

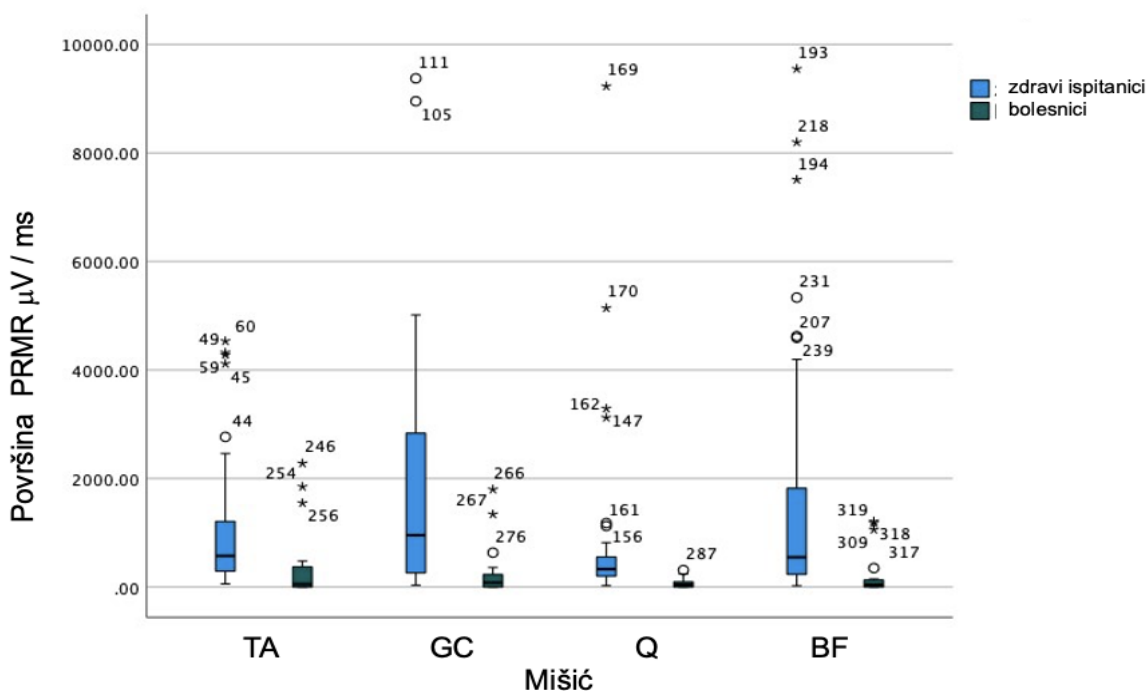
- mišić TA – u 17 od 20 analiziranih mišića vrijednosti površine PRMR-a bile su ispod očekivanog intervala dobivenog kod zdravih osoba. Od toga, u devet mišića nismo uspjeli izazvati PRMR.
- mišić GC – u 18 od 20 analiziranih mišića površina PRMR-a je bila ispod očekivanog intervala. PRMR nije zabilježen u osam mišića.

- mišić Q – u svim analiziranim mišićima (u 20 od 20 mišića) zabilježena površina PRMR-a bila je ispod očekivanog intervala. PRMR nije zabilježen u osam mišića.
- mišić BF – površina PRMR-a ispod očekivanog intervala zabilježena je u 17 od 20 analiziranih mišića. PRMR nije zabilježen u osam mišića.

U svim četirima analiziranim mišićnim skupinama zabilježen PRMR imao je značajno manje srednje vrijednosti površine u odnosu na površine koje su zabilježene u mišićima zdravih ispitanika (Slika 5.8.).

Linije pravokutnika određene su kvartilima: donja linija prvi je kvartil, srednja linija medijan, a treća linija vrijednost je trećeg kvartila. Prva i posljednja karakteristična vrijednost donja su i gornja linija u grafikonu koje nisu ekstremne vrijednosti, odnosno prikazuju minimalne i maksimalne vrijednosti površine PRMR-a koje nisu ekstremne vrijednosti.

Vrijednosti izvan linija box-plota kod zdravih osoba smatrane su patološkim nalazima.



Slika 5.8. Površine PRMR-a u četirima skupinama mišića zdravih ispitanika i bolesnika s autoimunim poliradikuloneuropatijama

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, $\mu\text{V}/\text{ms}$ – mikrovolt u milisekundi, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris

5.3.3. Učestalost patoloških PRMR nalaza u bolesnika

U tablici su prikazane uredne i procijenjene patološke vrijednosti obilježja PRMR-a u bolesnika po mišićima (Tablica 5.18.). Bijelom bojom označene su vrijednosti koje se ne nalaze u 95 % intervala pouzdanosti aritmetičke sredine nalaza u zdravih ispitanika. Bijelo označeni kvadratići predstavljaju patološki nalaz u pojedinom mišiću prikazano za površine i latencije PRMR-a (bijelo – patološki odgovor, sivo – normalan odgovor).

Tablica 5.18. Uredne i procijenjene patološke vrijednosti obilježja PRMR-a u bolesnika po mišićima

Mišić	Površina PRMR								Latencija PRMR							
	TA d	TA l	GC d	GC l	Q d	Q l	BF d	BF l	TA d	TA l	GC d	GC l	Q d	Q l	BF d	BF l
Bolesnik																
B1																
B2																
B3																
B4																
B5																
B6																
B7																
B8																
B9																
B10																

PRMR – mišićni refleks stražnjih spinalnih korijena, B – bolesnik, TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, BF – biceps femoris, strelica prikazuje parametre PRMR-a urednih vrijednosti, d – desni, l – lijevi

Od 80 analiziranih mišića samo je jedan PRMR, u mišiću BF desno kod bolesnika (B9), zabilježen s oba parametra unutar očekivanih intervala koji su utvrđeni kod zdravih ispitanika.

6. RASPRAVA

Dijagnostičke metode za elektrofiziološku potvrdu APRN-a imaju brojna ograničenja (92, 95). Standardne pretrage nisu specifične za potvrdu lezija proksimalnih dijelova perifernih živaca i njihovih korijena zbog stimulacije u području perifernih živaca (14). Razvoj dijagnostičkih pretraga za elektrofiziološku potvrdu stečenih poliradikuloneuropatija od velike je vrijednosti zbog potrebe ranijeg i sigurnijeg postavljanja dijagnoze i početka liječenja (90) te sprečavanja smrtnosti i razvoja trajnih posljedica po oboljele (67, 68, 75, 76). Za potvrdu dijagnoze APRN-a potrebno je dokazati poremećaj funkcije u najmanje dvama perifernim živcima (77, 81, 84). PRMR, kao ekvivalent multiplog H-refleksa, pruža mogućnost istodobne analize svih senzornih i motornih spinalnih korijena (8, 62).

PRMR je moguće izazivati neinvazivno primjenom transkutane električne stimulacije senzornih aferentnih vlakana stražnjih korijena kaude ekvine umjerenim intenzitetom stimulacije (8, 11, 16, 43). U ovom istraživanju primijenjena je modificirana metodologija prema prof. Minassianu i suradnicima (11).

Tijekom izvođenja pretrage ispitanici su bili u ležećem supinacijskom položaju koji omogućuje najbolju stimulaciju stražnjih spinalnih korijena (11, 48, 51). Položaj elektroda odabran je na temelju ranijih istraživanja koja su pokazala potrebu nižeg intenziteta stimulacije pri monopolarnoj u usporedbi s bipolarnom dorzalnom stimulacijom (107). Dorzoventralna monopolarna konfiguracija elektroda omogućila je niže intenzitete stimulacije i selektivnost registracije PRMR-a. Takav način stimulacije ugodniji je za ispitanike. U ovom istraživanju bolesnici su procjenjivali stupanj neugode pri primjeni električne stimulacije. Neugodu posljedično kratkom električnom šoku procjenjivali su od 0 (bez neugode) do 10 (maksimalna moguća neugoda). Srednja vrijednost procijenjene neugode iznosila je 5 za muškarce i 4 za žene. Bolesnici su također prijavljivali kontrakcije trbušnih mišića blagog ili umjerenog intenziteta. Niti jedan bolesnik nije odustao od pretrage zbog neugodnih senzacija.

Nakon pokušaja stimulacije na različitim spinalnim razinama odabrana je visina stimulirajuće elektrode na razini Th12 – L1. Na toj razini najuspješnije je izazivan PRMR u svim ciljanim mišićnim skupinama donjih ekstremiteta. Prema rezultatima dosadašnjih

opisa metodologije PRMR na toj razini najbolja je uspješnost stimulacije stražnjih spinalnih korijena jer upravo na toj visini ulaze u kralježničnu moždinu (11, 48, 56).

Primjenjivana je stimulacija umjerenog intenziteta (50 – 150 mA) kako bi se smanjile neugodne senzacije ispitanika tijekom izvođenja pretrage. Stražnji spinalni korijeni imaju niži prag stimulacije u odnosu na prednje spinalne korijene, što je upotrijebljeno za selektivno bilježenje PRMR-a primjenom nižih intenziteta stimulacije (20). Prema ranijim istraživanjima ARMR se najuspješnije može zabilježiti primjenom stimulacije znatno višeg intenziteta u nižim spinalnim razinama (11, 12).

Odabrani način stimulacije omogućio je istovremeno bilježenje PRMR-a u više mišića donjih ekstremiteta, kao i u ranijim istraživanjima (36, 37). Iz tehničkih razloga u ovom istraživanju istovremeno su bilježeni PRMR-i jedne skupine mišića bilateralno jer je na raspolaganju bilo pojačalo s dvama kanalima za registracijske elektrode. Stimulacija je ponavljana, uz postupno podizanje intenziteta u intervalima od 10mA. Postupak je ponavljan četiri puta za dobivanje PRMR-a u svim mišićnim skupinama. Pojačalo s više kanala za registracijske elektrode omogućio bi istovremeno bilježenje refleksnih mišićnih odgovora u svim mišićima uz manji broj primijenjenih stimulusa čime bi se iskoristio potpuni potencijal ove metodologije.

Primjenom interstimulusnog intervala od 50 ms osigurana je selektivna registracija PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta (11). Postupnim izazivanjem PRMR-a rastuće površine sve do pojave ARMR-a, kao i karakteristikama dobivenih odgovora, dobivena je potvrda o uspješnom selektivnom izazivanju PRMR-a te pojavi ARMR-a (11, 30, 40). U dosadašnjim istraživanjima odgovor nakon prvog stimulusa predstavlja PRMR, a pojava odgovora nakon drugog stimulusa označava ARMR, koji se javlja zbog koaktivacije motornih korijena pri višim intenzitetima stimulacije (11). Dobivene su latencije PRMR-a dulje od latencija ARMR-a, što također pomaže u razlikovanju tih dvaju mišićnih odgovora (8, 11). Registrirani mišićni odgovori imali su karakteristike kao i nalazi u prethodnim istraživanjima čime je potvrđeno uspješno provođenje metodologije i izazivanje PRMR-a (11, 30, 40).

Karakteristike zabilježenih PRMR-a u ovom istraživanju odgovaraju ranije opisanim kod Minassiana i suradnika (11). Latencije PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta mogu se usporediti s rezultatima ranijeg istraživanja (11). Dobivene su nešto dulje latencije PRMR-a u mišićima natkoljenica, što se može objasniti stimulacijom na nižoj razini. Vrijednosti latencija u mišićima potkoljenica bile su dulje u odnosu na latencije

u mišićima natkoljenica, kao i u prethodnom istraživanju (11). Vrijednosti latencija pokazale su malu varijabilnost u oba istraživanja. U prethodnom istraživanju analizirana je amplituda PRMR-a te je pokazala značajnu varijabilnost (11). U ovom istraživanju umjesto amplitude analizirane su površine PRMR-a, koje su također pokazale značajnu varijabilnost. Umjesto amplitude analizirana je površina PRMR-a jer su dobiveni PRMR-i uglavnom polifazični, a kod takvih odgovora površina puno bolje odražava aktivaciju bazena motoneurona čime se izbjegavaju nedostaci pri analizi amplitude (37).

Stimulacija stražnjih spinalnih korijena rezultirala je registracijom PRMR-a i pojavom ARMR-a u mišićima donjih ekstremiteta, kao i u ranijim istraživanjima (20, 107). Pojava odgovora nakon prvog i drugog stimulusa označava odgovor na stimulaciju prednjih spinalnih korijena ili ARMR-a (11, 45). Pojava odgovora samo nakon prvog stimulusa predstavlja odgovor na stimulaciju stražnjih spinalnih korijena i takav odgovor naziva se PRMR (11, 45). Selektivna registracija PRMR-a i ARMR-a omogućena je na osnovi primjene drugog stimulusa za vrijeme refraktornog razdoblja neurona sive tvari kralježnične moždine koji iznosi > 100 ms (11, 45). Primjena drugog stimulusa nakon 50 ms ne dovodi do pojave drugog odgovora zbog nemogućnosti provođenja impulsa kroz kralježničnu moždinu (11, 45).

Do sada su objavljene karakteristike i vrijednosti parametara PRMR-a u sedam zdravih ispitanika (11). Normalne vrijednosti PRMR obilježja nisu do sada ispitivane na većem broju zdravih ispitanika niti je u literaturi opisana primjena te metodologije u kliničke dijagnostičke svrhe.

U ovom istraživanju izazivani su PRMR-i u četirima skupinama mišića donjih ekstremiteta u zdravih ispitanika bez primjene anestezije. Proučavane su i opisane karakteristike dobivenih mišićnih odgovora s detaljnim opisom dobivenih PRMR-a kao primarnim ciljem ispitivanja. Analizirana su obilježja zabilježenog PRMR-a, površina i latencija. Procijenjeni su rasponi normalnih vrijednosti površine i latencije PRMR-a u četirima skupinama mišića donjih ekstremiteta (TA, GC, Q, BF).

Primijenjenom modificiranom metodologijom uspješnost registracije PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta zdravih ispitanika bila je visoka (93,30 – 100,00 %). Najuspješnije su PRMR-i bilježeni u mišićima GC gdje su zabilježeni u 100,00 % mišića. Najmanja uspješnost zabilježena je u mišićima Q gdje je PRMR zabilježen u 93,30 % mišića.

U istraživanju Minassiana i suradnika, koje je provedeno na značajno manjem uzorku zdravih spitanika (8), PRMR-i su izazvani u iste četiri skupine mišića donjih ekstremiteta u 98,44 % mišića (11). Manja uspješnost izazivanja PRMR-a i u toj je studiji zabilježena u mišićima Q gdje je iznosila 93,75%.

U ovom radu neuspjeh izazivanja PRMR-a u pojedinim mišićima zdravih ispitanika pokazao je značajnu povezanost sa starijom dobi ispitanika. Ispitanici u kojih pojedini PRMR-i nisu izazvani imali su značajno višu srednju dob (66,38 godina) u odnosu na ispitanike u kojih su zabilježeni svi PRMR-i (48,06 godina).

Postignuta je slabija uspješnost registracije ARMR-a. Razlog tome odabir je načina stimulacije koji preferira stimulaciju stražnjih spinalnih korijena. Usprkos tome i ARMR je zabilježen u velikom postotku mišića ispitanika (78,30 – 90,00 %). Pretraga nije izvođena do pojave selektivnog ARMR-a jer bi to zahtijevalo veće intenzitete stimulacije. Bilježenje pojave ARMR-a potvrda je odgovarajućeg izvođenja pretrage, a omogućuje i analizu latencije prvog zabilježenog ARMR-a. Latencija prvog ARMR-a također pruža korisne informacije i omogućuje usporedbu s latencijom PRMR-a, što se može upotrijebiti u budućim istraživanjima za detaljnije analize mjesta lezije. Analiza površine ARMR-a na temelju podataka ovog istraživanja nije moguća jer nije praćen njezin porast niti su bilježene maksimalne vrijednosti.

Prag podražaja stražnjih spinalnih korijena koji dovodi do registracije pojave prvog PRMR-a ne razlikuje se značajno od intenziteta stimulacije za izazivanje PRMR-a najveće površine. Maksimalni PRMR zabilježen je povišenjem stimulacije za jedan do dva koraka od po 10 mA nakon pojave PRMR-a malih površina.

Intenzitet stimulacije za izazivanje PRMR-a nije se značajno razlikovao u mišićima istog zdravog ispitanika. Nađena je značajna varijabilnost intenziteta stimulacije za izazivanje PRMR-a u istim mišićima različitih ispitanika, što je ovisno o individualnoj podražljivosti neuralnih struktura. Usprkos teorijskoj mogućnosti stimulacije svih spinalnih korijena jednim stimulusom (11, 30, 40), bilo je potrebno nekoliko električnih stimulacija rastućeg intenziteta za izazivanje PRMR-a u svim testiranim mišićima pojedinog ispitanika. Aritmetičke sredine intenziteta stimulacija kojima su izazvani PRMR-i u svim ispitivanim mišićima nogu nisu bile visoke i iznosile su od 88,60 mA za mišić Q do 100,39 mA za mišić BF. Postupnim porastom intenziteta stimulacije površina PRMR-a postajala je veća, dok se latencija skraćivala kao i u istraživanju Minassiana i suradnika (11). Prag stimulacije za registraciju pojave ARMR-a za svaku

skupinu mišića nije se značajno razlikovao od intenziteta stimulacije PRMR-a u istom mišiću i iznosio je od 98,60 mA u mišiću Q do 110,39 mA u mišiću BF.

Iz tehničkih razloga površina PRMR-a računana je zbrajanjem površina ispod dvaju najvećih otklona od izoelektrične linije. Analize bi bile preciznije kada bi tehnički bilo moguće zbrojiti površine ispod svih otklona polifazičnog odgovora.

Dobivene su veće površine PRMR-a u mišićima fleksorima u odnosu na ekstenzore.

U ranijem istraživanju dobivene su također više amplitude PRMR-a u fleksorima u odnosu na ekstenzore (8). Odgovori najveće površine PRMR-a zabilježeni su u mišiću GC. To se može objasniti tipom mišićnih vlakana u tom mišiću u kojem dominiraju spora mišićna vlakna. Njih aktiviraju mali motoneuroni koji su dominantno aktivirani stimulacijom senzornih aferentnih vlakana. Dokazi za to navedeni su u radovima koji analiziraju karakteristike H-refleksa (108, 109). Vrijednosti površina PRMR-a među različitim mišićima pojedinog ispitanika, kao i među istim mišićima različitih ispitanika, pokazale su veliku varijabilnost. Velika varijabilnost zabilježena je i prilikom registracije amplitude PRMR-a u mišićima ispitanika u radu prof. Minassiana i suradnika (11).

Latencije PRMR-a u istim mišićima obje noge zdravih ispitanika pokazale su male varijacije u ovom istraživanju, kao i u radu prof. Minassiana i suradnika (11). Odgovori zabilježeni u mišićima natkoljenica imali su značajno kraće latencije u odnosu na PRMR u mišićima potkoljenica, kao i u prethodnom istraživanju (11). Latencije su ovisne o duljini neuralnih struktura. U skladu s tim viši ispitanici imali su dulje latencije PRMR-a (11, 14, 17).

Intenziteti stimulacije, latencija i površina PRMR-a nisu pokazale statistički značajnu razliku između istog mišića desne i lijeve noge u zdravih ispitanika. Istovremeno bilježenje odgovora u istom mišiću jedne i druge noge omogućuje bolju usporedbu nalaza, a vrijednosti mogu služiti kao najbolja mjera za usporedbu u slučaju jednostrane patologije.

Dokazana je statistički značajna pozitivna korelacija između intenziteta stimulacije i tjelesne težine te intenziteta stimulacije i opsega trbuha. Intenzitet stimulacije za aktiviranje neuralnih struktura ovisi o rezistenciji i impedanciji tkiva. Zdravi ispitanici veće tjelesne težine i većeg opsega trbuha zahtijevaju više intenzitete stimulacije za izazivanje PRMR-a.

Statistički značajna negativna povezanost ustanovljena je između veće tjelesne težine i većeg opsega trbuha te starije životne dobi i površine zabilježenog PRMR-a. Ispitanici veće tjelesne težine i većeg opsega trbuha, kao i ispitanici starijih dobnih skupina, imali su značajno manje površine PRMR-a. Tjelesna težina, opseg trbuha i dob ispitanika nisu pokazali povezanost s vrijednostima latencija PRMR-a. Visina ispitanika pokazala je očekivano značajnu pozitivnu povezanost s duljinom latencije, što je posljedica veće duljine ekstremiteta i pripadajućih neuralnih struktura na kojima se provodi mjerenje (11). Dob ispitanika pokazala se kao neovisni čimbenik koji ima negativan utjecaj na površinu zabilježenog PRMR-a. Zabilježeno je značajno smanjenje površine PRMR-a u svim mišićima zdravih ispitanika za svaku sljedeću dobnu skupinu ispitanika starije dobi.

Izostanak javljanja PRMR-a u pojedinog ispitanika potrebno je tumačiti u okviru kliničke slike. Odsutnost odgovora u više mišića donjih ekstremiteta ovisno o simptomima i kliničkoj prezentaciji ispitanika može upućivati na bolesti koje zahvaćaju više spinalnih korijena. Odsutnost odgovora u pojedinom mišiću uz uredan odgovor u istom mišiću druge noge upućivao bi na moguću unilateralnu leziju ovisno o kliničkoj slici.

Dobiveni PRMR parametri pokazali su reproducibilnost. Detaljno su analizirane karakteristike mišićnih odgovora s fokusom na parametre PRMR-a. Analiziran je utjecaj demografskih značajki ispitanika na dobivene rezultate PRMR parametara. Vrijednosti parametara PRMR-a u zdravih ispitanika standardizirane su na uzorku od 60 mjerenja za svaki parametar u svim četirima skupinama mišića.

Rezultati elektrofizioloških parametara PRMR-a u pojedinim mišićima lijeve i desne noge u ovom istraživanju promatrani su kao nezavisne vrijednosti te su na temelju njih procijenjene i objavljene normalne vrijednosti parametara PRMR-a u zdravih ispitanika (110). Razlog tome jest testiranje funkcije refleksnog luka i uključenih neuralnih struktura. U miotomskoj inervaciji pojedinog mišića sudjeluje više spinalnih korijena. Refleksni odgovor rezultat je interakcije ekscitatornih i inhibitornih motoneurona i interneurona kralježnične moždine, a ovisan je i o supraspinalnim utjecajima (11). PRMR, koji se registrira kao CMAP, rezultat je sinkrone aktivacije više mišićnih vlakana istog područja za što je potrebna istodobna aktivacija velikog broja motoneurona određene razine kralježnične moždine (8).

Parametri PRMR-a bilježeni su za refleksni odgovor najveće površine u pojedinom mišiću noge uz bilježenje potrebnog intenziteta stimulacije. Učinjena su detaljna

mjerenja kojima je registriran intenzitet stimulacije potreban za izazivanje PRMR-a u svakom pojedinom mišiću uz bilježenje površine i latencije tako izazvanog refleksnog odgovora. U istraživanju prof. Minassiana i suradnika bilježeni su PRMR-i u istim mišićima lijeve i desne noge izazvani jednakim intenzitetom stimulacije te su promatrani postotci vrijednosti parametara za desnu i lijevu nogu u odnosu na srednju vrijednost, zbog prihvaćanja razlika dobivenih parametara u istom mišiću jedne i druge noge (11).

Sljedeći razlog za posebno promatranje parametara PRMR-a istog mišića lijeve i desne noge jest taj što do sada nisu bile definirane normalne vrijednosti u zdravih ispitanika te se nije mogao isključiti utjecaj anatomskih varijacija živčanih struktura kao ni lokalnih deformiteta skeletnog sustava. Testiranjem PRMR-a u pojedinim mišićima zdravih ispitanika nije uspješno izazvan PRMR, dok je u istom mišiću druge noge refleksni odgovor uredan, za što nije pronađen točan razlog (11, 110). Izostanak registracije PRMR-a u ovom istraživanju uočen je u zdravih ispitanika starije životne dobi. U ranijim istraživanjima izostanak registracije H-refleksa, koji je ekvivalent PRMR-a, uočen je u zdravih ispitanika starije životne dobi (24). Zbog brojnih mogućih utjecaja navedenih čimbenika vrijednosti parametara PRMR-a iz istog mišića lijeve i desne noge analizirane su kao nezavisne varijable.

Za parametre PRMR-a određeni su rasponi vrijednosti u kojima se nalazi 95 % nalaza koji nisu ekstremni. Te vrijednosti upotrijebljene su u nastavku istraživanja kao uredne vrijednosti. Dobiveni rezultati potvrđuju uspješnost primjene ove metodologije u izazivanju PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta. Neuspjeh izazivanja PRMR-a u pojedinim mišićima zdravih ispitanika rijetko se događa. Neuspjeh izazivanja PRMR-a ili registrirani odgovor male amplitude u pojedinim mišićima zdravih ispitanika nađeni su obično kod ispitanika starije dobi ili ispitanika veće tjelesne težine ili većeg opsega trbuha.

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoji li razlika u uspješnosti izazivanja PRMR-a i karakteristika tog refleksnog mišićnog odgovora u zdravih ispitanika i u bolesnika s dijagnozom APRN-a. Na temelju proučavanja neurofiziološke osnove metodologija za izazivanje PRMR-a i patofiziologije APRN postavljena je hipoteza prema kojoj su očekivane značajne razlike obilježja PRMR-a između tih dviju skupina ispitanika i to u više mišića donjih ekstremiteta. S obzirom na ograničenost standardnih dijagnostičkih metoda za elektrofiziološku potvrdu autoimunih poliradikuloneuropatija istraživanja mogućih novih dijagnostičkih metodologija od velike su važnosti.

Pretraživanjem literature nije nađeno istraživanje u kojem su parametri PRMR-a analizirani u bolesnika s APRN-om te ne postoji mogućnost usporedbe nalaza. Izostanak javljanja H-refleksa u bolesnika s APRN-om uočena je u ranijim istraživanjima (80, 97). Takvi rezultati podržavali su hipotezu ovoga istraživanja i bili poticaj za ispitivanje PRMR-a u bolesnika s APRN-om.

U skupini bolesnika u 40,00 – 45,00 % analiziranih mišića svake mišićne skupine nije izazvan PRMR, što je značajna razlika u odnosu na uspješnost izazivanja PRMR-a u zdravih ispitanika koja je iznosila 93,30 – 100,00 %, ovisno o skupini mišića (110). Nemogućnost izazivanja PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta zabilježena je znatno češće u bolesnika s težom kliničkom slikom.

Za elektrofiziološku potvrdu APRN-a potrebno je dokazati poremećaj ekscitabilnosti ili provodljivosti u najmanje dvama perifernim živcima (76, 80, 83). Metodologijom primijenjenom u ovom istraživanju patološke vrijednosti površine PRMR-a registrirane su u najmanje pet od osam analiziranih mišića svakog bolesnika. U 50,00 % bolesnika patološke vrijednosti zabilježene su u svih osam analiziranih mišića. Kod triju bolesnika s težom kliničkom slikom ni u jednom od osam mišića nije izazvan PRMR. U najmanje pet od osam mišića pojedinog bolesnika zabilježeno je i značajno produljenje latencije PRMR-a. U 50,00 % bolesnika patološke vrijednosti latencije ili izostanak odgovora zabilježeni su u svih osam analiziranih mišića.

U 90,00 % mišića bolesnika PRMR nije izazvan ili je njegova površina bila ispod očekivanih vrijednosti u zdravih ispitanika. U svim četirima mišićnim skupinama srednja vrijednost površine PRMR-a bila je značajno manja od vrijednosti u zdravih ispitanika i nije dosegla niti treći kvartil. U svim četirima skupinama mišića srednje vrijednosti latencija bile su značajno produljene u odnosu na vrijednosti u zdravih ispitanika. Vrijednosti su bile iznad trećeg kvartila. Površina PRMR-a u mišiću Q pokazala se najosjetljivijom za potvrdu lezije spinalnih korijena bolesnika s APRN. Patološke vrijednosti površine PRMR-a potvrđene su u svim mišićima Q svih bolesnika. Nalazi PRMR-a registrirani u mišiću Q ujedno su pod manjim utjecajem potencijalnih lezija perifernih živaca u odnosu na nalaze u mišićima potkoljenica te pružaju dodatnu sigurnost potvrde lezije u području spinalnih korijena. Na PRMR nalaz u mišiću Q utječe funkcija stražnjih spinalnih korijena, prednjih spinalnih korijena te aktivacija motoneurona kralježnične moždine uz neizbježne supraspinalne utjecaje.

Od 80 nalaza PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta bolesnika u samo jednom mišiću jednog bolesnika (B9) zabilježen je PRMR čija oba obilježja (površina i latencija) imaju očekivanu urednu vrijednost. U svim drugim mišićima PRMR nije izazvan ili mu je vrijednost jednog ili obaju obilježja bila izvan očekivanog intervala u zdravih ispitanika (površina PRMR-a ispod očekivanog intervala ili produljena latencija PRMR-a). Značajna odstupanja od dobivenih normalnih vrijednosti za oba analizirana elektrofiziološka parametra pojedinačno registrirana su u najmanje pet od osam mišića donjih ekstremiteta bolesnika. Metodologija za izazivanje PRMR-a u četirima skupinama mišića donjih ekstremiteta pokazala se osjetljivom za otkrivanje lezija u području više spinalnih korijena u bolesnika s APRN-om. Statistički značajne promjene vrijednosti površina i latencija PRMR-a detektirane su u više mišića svih oboljelih od APRN-a u odnosu na nalaze u zdravih ispitanika. Takav nalaz u svih bolesnika omogućuje potvrdu dijagnoze APRN-a. Uredan nalaz PRMR-a, analizirajući površinu i latenciju, uočen je u svega jednom od osamdeset mišića bolesnika. Prema istraživanjima koja procjenjuju senzitivnost standardnih elektrofizioloških pretraga dijagnoza AIDP-a elektrofiziološki se ne može postaviti u 15 – 30 % bolesnika (64, 90). Dobiveni rezultati u ovom istraživanju navode na zaključak kako metodologija PRMR-a značajno doprinosi sigurnosti postavljanja dijagnoze APRN-a.

Nalaz pruža informacije o funkciji senzornih i motornih spinalnih korijena. Za uredan PRMR potrebna je uredna funkcija kompletnog refleksnog luka. Pretpostavka je kako je zbog toga osjetljivost ove metodologije visoka. Otkrivanje poremećaja funkcije više spinalnih korijena PRMR metodologijom očekivana je jer se i u potvrdi APRN-a pomoću standardnih metoda koriste opsežne neurografske analize (97).

Studija u kojoj je PRMR registriran, uz detaljnu analizu elektrofizioloških parametara, u dovoljnom broju mišića koji bi omogućio određivanje normalnih vrijednosti do sada nije učinjena. Ova studija ujedno je prvo istraživanje primjene PRMR-a za potvrdu dijagnoze u kliničkoj praksi. Mišićni odgovori na stimulaciju spinalnih korijena korišteni su do sada samo u sklopu intraoperativnog monitoringa (8, 43). U tim studijama vrijednosti parametara PRMR-a ili ARMR-a uspoređivane su s mjerenjima u istom mišiću prije te tijekom ili nakon operativnog zahvata (8, 43). Za razliku od dosadašnjih neurofizioloških istraživanja u kojima su analizirane amplitude CMAP-a, ova studija analizirala je površine CMAP-a čime se dobivaju cjelovitije informacije o sinkronoj aktivaciji motoneurona.

Za razliku od standardnih neurofizioloških metoda za analizu funkcije proksimalnih dijelova perifernog živčanog sustava, koje pružaju neizravne informacije, PRMR omogućuje znatno točniju lokalizaciju neuralnog oštećenja. Stimulacijom u proksimalnim segmentima maksimalno se umanjuje mogućnost utjecaja lezija distalnih segmenata živaca na provođenje impulsa. Registracijom PRMR-a u mišićima natkoljenica postiže se još selektivnija analiza spinalnih korijena u odnosu na nalaze u mišićima potkoljenica.

Rezultati ovog istraživanja pružaju dokaze za utemeljenu primjenu PRMR metodologije za postavljanje dijagnoze APRN-a. PRMR značajno povećava dijagnostičku osjetljivost za postavljanje dijagnoze svih oblika APRN-a te potencijalno omogućuje postavljanje dijagnoze senzornih oblika bolesti za razliku od EMNG pretrage (64, 65, 95, 96). PRMR izravno analizira funkciju spinalnih korijena u odnosu na SSEP koji je neizravna metoda za potvrdu ove dijagnoze (14, 100). Nove dijagnostičke metode stimulacije stražnjih spinalnih korijena za potvrdu APRN-a od velike su važnosti zbog brojnih nedostataka standardnih metodologija koje koriste stimulaciju živaca u perifernim dijelovima (65, 91).

Potencijal metodologije za izazivanje PRMR-a jest i u otkrivanju čistih senzornih oblika bolesti za koje do sada nije nađena učinkovita neurofiziološka potvrdna metoda. U prilog čistog senzornog oblika bolesti upućivali bi patološki PRMR odgovori uz uredne neurografije motornih živaca i odgovarajuću kliničku sliku te uredne ARMR. PRMR metodologija može se koristiti za dijagnostiku u bolesnika bez svijesti i u bolesnika s teškim kliničkim simptomima te postojećim bolestima perifernog živčanog sustava jer testira refleksne odgovore neovisne o stupnju svijesti koji se mogu izazivati bez voljne aktivnosti bolesnika. PRMR je neinvazivna dijagnostička metoda umjerenog intenziteta nelagode za ispitanika. Metodologija je jeftina i omogućuje brzu analizu funkcije svih lumbosakralnih spinalnih korijena uz pomoć svega nekoliko električnih stimulacija izravno u području spinalnih korijena.

U jednog bolesnika (B9) PRMR je bio učinjen jednu godinu nakon akutne bolesti. Nalaz je pokazao funkcionalne promjene u području više lumbalnih spinalnih korijena iako su neurološki status i standardni kontrolni EMNG nalaz bili u potpunosti uredni. Takav rezultat bilo bi korisno provjeriti praćenjem većeg broja bolesnika tijekom oporavka i usporedbom dobivenih nalaza sa standardnim EMNG nalazom. Bilježenje neurofizioloških promjena u fazi kada one više nisu dohvatljive standardnim pretragama potvrdilo bi bolju osjetljivost PRMR metodologije.

U ovom istraživanju nisu analizirane razlike PRMR-a u akutnom i kroničnom obliku bolesti. Radi se o rijetkim neurološkim bolestima. Iz tog razloga su u studiju uključeni bolesnici s različitim oblicima i u različitim fazama bolesti. Cilj istraživanja bio je potvrditi osjetljivost PRMR metodologije za potvrdu višestrukih lezija spinalnih korijena.

AIDP je prethodno dijagnosticiran na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza i EMNG-a kod 5 bolesnika (B2, B7, B8, B9 i B10). Kod bolesnika B3 klinička dijagnoza naknadno je potvrđena EMNG nalazom, deset dana nakon što su nalazi PRMR-a upućivali na navedenu dijagnozu. Kod tog bolesnika PRMR nalaz pokazao se osjetljivijim za elektrofiziološku potvrdu poliradikuloneuritisa od EMNG-a. U bolesnika B4 prethodno je na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza postavljena dijagnoza akutne inflamatorne senzorne poliradikuloneuropatije. PRMR nalaz kod tog bolesnika omogućio je elektrofiziološku potvrdu oštećenja više senzornih spinalnih korijena. Dijagnoza CIDP-a prethodno je bila postavljena klinički i EMNG nalazom u tri bolesnika (B1, B5 i B6).

Bilo bi korisno provesti istraživanje na većem broju ispitanika s različitim oblicima bolesti i u različitim fazama bolesti. Rezultati u ranoj fazi autoimunih poliradikuloneuropatija utvrdili bi upotrebljivost metodologije za ranu potvrdu dijagnoze liječivih poliradikuloneuropatija. Praćenje bolesnika u različitim fazama akutne bolesti, kao i bolesnika s kroničnim oblicima bolesti, omogućilo bi ranu potvrdu recidiva i bolju učinkovitost liječenja.

U budućim istraživanjima bilo bi korisno učiniti studiju primjene PRMR-a u bolesnika s polineuropatijama za provjeru funkcije proksimalnih dijelova perifernih živaca uz postojeće lezije distalnih dijelova živaca ranijeg datuma.

Posebno korisno bilo bi usporediti PRMR i ARMR nalaze što bi doprinijelo dijagnosticirati čistih senzornih poliradikuloneuropatija. Metodologija ima potencijalnu primjenu i u procjeni ekscitabilnosti motoneurona kralježnične moždine.

Dodatno poboljšanje registracije površine PRMR-a postiglo bi se programom za analizu podataka koji bi u površinu pribrao sve dijelove CMAP-a koji je polifazičan odgovor. Istovremena registracija PRMR-a iz svih mišića donjih ekstremiteta pomoću više kanala omogućila bi izvođenje pretrage uz manji broj električnih stimulacija.

Ovim istraživanjem procijenjeni su rasponi vrijednosti PRMR parametara u zdravih ispitanika u četirima skupinama mišića te je potvrđena osjetljivost metodologije za

otkrivanje višestrukih lezija lumbosakralnih spinalnih korijena. Dobiveni podatci omogućuju daljnja istraživanja primjene metodologije kod oštećenja proksimalnih dijelova perifernog živčanog sustava različitih etiologija. Rezultatima učinjenog istraživanja potvrđena je hipoteza kako će bolesnici s APRN-om imati značajna odstupanja elektrofizioloških obilježja latencije i površine registriranih PRMR-a u odnosu na zdrave ispitanike. Značajne promjene analiziranih parametara PRMR-a otkrivene su u više analiziranih mišića svakog bolesnika. Rezultati istraživanja potvrđuju primjenjivost PRMR metodologije za elektrofiziološku dijagnozu autoimunih poliradikuloneuropatija. Osjetljivost PRMR pretrage značajno povećava sigurnost dijagnoze APRN-a što je od posebnog značaja za bolesnike s lječivim poliradikuloneuropatijama.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Utvrđena je statistički značajna razlika uspješnosti izazivanja PRMR-a u mišićima donjih ekstremiteta između bolesnika s APRN-om i zdravih ispitanika uz lošiju uspješnosti izazivanja PRMR-a u bolesnika.
- U svim četirima skupinama mišića bolesnika površine registriranog PRMR-a bile su statistički značajno manje, a latencije PRMR-a statistički značajno dulje u odnosu na procijenjeni interval vrijednosti u zdravih ispitanika.
- Elektrofiziološki parametri (površina i latencija) PRMR-a bili su izvan očekivanog raspona vrijednosti u zdravih ispitanika u više skupina mišića bolesnika. Navedeni rezultati ukazuju na uspješnost metodologije PRMR-a za potvrdu lezija u području više spinalnih korijena.
- U zdravih ispitanika zabilježena je velika varijabilnost površine PRMR-a u svim ispitivanim mišićima, dok vrijednosti latencija PRMR-a variraju u znatno manjem rasponu. Rasponi očekivanih vrijednosti definirani su prvi puta na većem uzorku zdravih ispitanika.
- Tjelesna težina i opseg trbuha zdravih ispitanika pokazali su statistički značajnu pozitivnu povezanost s intenzitetom stimulacije za izazivanje PRMR-a i statistički značajnu negativnu povezanost sa zabilježenom površinom PRMR-a. Navedeni rezultati upućuju na zaključak kako ispitanici veće tjelesne težine i većeg opsega trbuha trebaju više intenzitete stimulacije za izazivanje PRMR-a, a površine njihovih zabilježenih PRMR-a značajno su manje.
- Tjelesna visina zdravih spitanika pokazala je statistički značajnu pozitivnu povezanost s latencijom PRMR-a. Može se zaključiti kako viši ispitanici imaju dulje latencije PRMR-a.
- Viša dob zdravih ispitanika pokazala je statistički značajnu negativnu povezanost s uspjehom izazivanja PRMR-a, kao i s površinom zabilježenog PRMR-a. Može se zaključiti kako je uspješnost izazivanja PRMR-a u ispitanika više dobi značajno manja, dok su površine zabilježenog PRMR-a značajno niže.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Glavni cilj istraživanja bio je ispitati postoji li razlika u obilježjima refleksa stražnjih korijena kaude ekvine (PRMR) između skupine zdravih ispitanika i skupine bolesnika s dijagnozom autoimunih poliradikuloneuropatija. Sporedni ciljevi bili su odrediti vrijednosti latencija i površina PRMR-a u zdravih ispitanika te ispitati postoji li njihova povezanost s demografskim značajkama ispitanika.

Nacrt studije: Istraživanje je ustrojeno kao presječno prospektivno istraživanje.

Ispitanici i metode: U istraživanje je bilo uključeno trideset zdravih ispitanika bez poznatih bolesti perifernog živčanog sustava i deset bolesnika s dijagnozom akutne ili kronične autoimune poliradikuloneuropatije. Ispitanici su bili podvrgnuti transkutanoj električnoj stimulaciji korijena kaude ekvine. PRMR je bilježen u četirima skupinama mišića donjih ekstremiteta obostrano: tibialis anterior (TA), gastrocnemius (GC), quadriceps femoris (Q) i biceps femoris (BF).

Rezultati: PRMR je uspješno izazvan u mišiću TA (96,70 %), u mišiću GC (100,00 %), u mišiću Q (93,30 %) i u mišiću BF (96,70 %). Nije pronađena statistički značajna razlika u intenzitetu stimulacije, latenciji niti površini PRMR-a u istim mišićima lijeve i desne noge zdravih ispitanika. Površina PRMR-a pokazala je značajnu varijabilnost između istih mišića ispitanika, dok su vrijednosti latencija varirale u malom rasponu. Tjelesna težina i opseg trbuha pokazali su značajnu pozitivnu povezanost s intenzitetom stimulacije i značajnu negativnu povezanost s površinom PRMR-a. Starija dob ispitanika pokazala je značajnu negativnu povezanost s uspjehom izazivanja PRMR-a, kao i s površinom PRMR-a. Visina ispitanika pokazala je značajnu povezanost s latencijom PRMR-a. U 90,00 % mišića bolesnika PRMR nije izazvan ili je površina PRMR-a bila ispod očekivanih vrijednosti u zdravih ispitanika. Neizazvan odgovor ili PRMR male površine zabilježen je u 5 – 8 od 8 mišića svakog bolesnika. Latencije očekivanih vrijednosti u zdravih ispitanika zabilježene su u svega 8,75 % mišića bolesnika. Produljene latencije PRMR-a zabilježene su u 5 – 8 od 8 mišića svakog bolesnika. Od 80 mišića bolesnika u samo jednom zabilježen je PRMR urednih vrijednosti površine i latencije.

Zaključak: PRMR je neinvazivna, uspješna metoda za selektivno izazivanje refleksnih odgovora stražnjih spinalnih korijena. Opisana metodologija i dobiveni rezultati u zdravih ispitanika mogu se koristiti u procjeni funkcionalnog integriteta lumbosakralnih

spinalnih korijena i proksimalnih dijelova perifernih živaca nogu. Metodologija je pokazala visoku osjetljivost za otkrivanje višestrukih lezija lumbosakralnih spinalnih korijena. Dokazana je upotrebljivost i vrijednost PRMR-a u potvrdi dijagnoze autoimunih poliradikuloneuropatija uz izbjegavanje nedostataka standardnih elektrofizioloških pretraga.

Ključne riječi: autoimune poliradikuloneuropatije; elektrofiziološke karakteristike; kauda ekvina; klinička vrijednost; normalne vrijednosti; refleks stražnjih spinalnih korijena; transkutana električna stimulacija

9. SUMMARY

Posterior Root Muscle Reflex Recorded in Muscles of Low Extremities in the Diagnosis of Autoimmune Polyradiculoneuropathy

Objectives: The main aim of the study was to investigate whether there is a difference in the characteristics of posterior root muscle reflex (PRMR) of the cauda equina between a group of healthy subjects and a group of patients diagnosed with autoimmune polyradiculoneuropathies. The secondary aims were to determine the latency and area values of PRMR in healthy subjects and to examine their association with demographic characteristics.

Study design: The study was designed as a cross-sectional prospective study.

Participants and Methods: The study included thirty healthy subjects, without known peripheral nervous system diseases, and ten patients diagnosed with acute or chronic polyradiculoneuropathy. Subjects underwent transcutaneous electrical stimulation of the cauda equina roots. PRMR was recorded in four groups of lower extremity muscles bilaterally: TA – tibialis anterior, GC – gastrocnemius, Q – quadriceps femoris, and BF – biceps femoris.

Results: The PRMR was successfully elicited in TA (96.70%), GC (100.00%), Q (93.30%), and BF (96.70%). No statistically significant difference was found in the intensity of stimulation, latency, or area of PRMR in the same muscles of the left and right legs of healthy subjects. The area of PRMR showed significant variability between the same muscles of the subjects, while the latency values varied within a small range. Body weight and abdominal circumference showed a significant positive correlation with the intensity of stimulation and a significant negative correlation with the area of PRMR. Older age showed a significant negative correlation with the success of eliciting PRMR and the area of PRMR. The height of the subjects showed a significant correlation with PRMR latency. In 90.00% of the patients' muscles, PRMR was not elicited or the area of PRMR was below the expected values in healthy subjects. An unelicited response or small PRMR area was recorded in 5 – 8 out of 8 muscles of each patient. Latencies within the expected range in healthy subjects were recorded in only 8.75% of the patients' muscles. Prolonged PRMR latencies were recorded in 5

– 8 out of 8 muscles of each patient. Of the 80 muscles of the patients, PRMR with normal area and latency values was registered in only one muscle.

Conclusion: PRMR is a non-invasive, successful method for selectively eliciting reflex responses of the posterior spinal roots. The described methodology and the results obtained in healthy subjects can be used to assess the functional integrity of the lumbosacral spinal roots and proximal parts of the peripheral nerves of the legs. The methodology demonstrated high sensitivity for detecting multiple lesions of the lumbosacral spinal roots. The usability and value of the PRMR in confirming the diagnosis of autoimmune polyradiculoneuropathies have been proven, avoiding the disadvantages of standard electrophysiological tests.

Keywords: Autoimmune polyradiculoneuropathies; Cauda equina; Clinical value; Electrophysiological characteristics; Normal values; Posterior root muscle reflex; Transcutaneous electrical stimulation

10. Literatura

1. Bhattacharyya KB. The stretch reflex and the contributions of C David Marsden. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017 Mar;20(1):1.
2. Kröger S, Watkins B. Muscle spindle function in healthy and diseased muscle. *Skelet Muscle*. 2021 Jan 7;11(1):3.
3. Dimitriou M. Human muscle spindles are wired to function as controllable signal-processing devices. *eLife*. 2022;11.
4. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, i sur. *The spinal cord circuitry underlying muscle stretch reflexes*. U: *Neuroscience*. 2nd ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. p. 331-333.
5. Ko HY, Park JH, Shin YB, Baek SY. Gross quantitative measurements of spinal cord segments in human. *Spinal Cord*. 2004 Jan;42(1):35–40.
6. Minassian K, Persy I, Rattay F, Pinter MM, Kern H, Dimitrijevic MR. Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity. *Hum Mov Sci*. 2007 Apr;26(2):275–95.
7. Dolbow J, Throckmorton Z. *Neuroanatomy, spinal cord myotatic reflex*. U: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 8]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551629/>. Datum pristupa: 21.05.2024.
8. Minassian K, Freundl B, Hofstoetter US. Chapter 18 – The posterior root-muscle reflex. U: Deletis V, Shils JL, Sala F, Seidel K, editors. *Neurophysiology in Neurosurgery*. 2nd ed. Academic Press; 2020. p. 239-53.
9. Nógrádi A, Vrbová G. *Anatomy and physiology of the spinal cord*. U: *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*. Landes Bioscience; 2013 [cited 2024 May 13]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6229/>. Datum pristupa: 21.05.2024.

10. Jankowska E. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol.* 1992;38(4):335–78.
11. Minassian K, Persy I, Rattay F, Dimitrijevic MR, Hofer C, Kern H. Posterior root-muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord. *Muscle Nerve.* 2007 Mar;35(3):327–36.
12. Roy FD, Gibson G, Stein RB. Effect of percutaneous stimulation at different spinal levels on the activation of sensory and motor roots. *Exp Brain Res.* 2012 Nov;223(2):281–9.
13. Walkowski AD, Munakomi S. Monosynaptic reflex. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 8]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541028/>. Datum pristupa: 21.05.2024.
14. Burke D. Clinical uses of H reflexes of upper and lower limb muscles. *Clin Neurophysiol Pract.* 2016;1:9–17.
15. Abbruzzese M, Ratto S, Abbruzzese G, Favale E. Electroneurographic correlates of the monosynaptic reflex: experimental studies and normative data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 May 1;48(5):434–44.
16. Zhu Y, Starr A, Haldeman S, Chu JK, Sugerman RA. Soleus H-reflex to S1 nerve root stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Feb;109(1):10-4.
17. Kimura J. H, T, and masseter reflexes and the silent period. U: Kimura J, editor. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice.* Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 99-108.
18. Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA. The hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *J Athl Train.* 2004 Jul;39(3):268–77.
19. Capaday C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. *J Neurosci Methods.* 1997 Jun 27;74(2):201–18.

20. Schieppati M. The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Prog Neurobiol.* 1987;28(4):345–76.
21. Panizza M, Nilsson J, Hallett M. Optimal stimulus duration for the H reflex. *Muscle Nerve.* 1989 Jul;12(7):576–9.
22. Fisher MA. AAEM Minimonograph #13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications. *Muscle Nerve.* 1992 Nov;15(11):1223–33.
23. Braddom RI, Johnson EW. Standardization of H reflex and diagnostic use in S1 radiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1974 Apr;55(4):161–6.
24. Earles D, Vardaxis V, Koceja D. Regulation of motor output between young and elderly subjects. *Clin Neurophysiol.* 2001 Jul;112(7):1273-9.
25. Fisher MA. F-waves – physiology and clinical uses. *Sci World J.* 2007;7:144-60.
26. Zimnowodzki S, Butrum M, Kimura J, Stålberg E, Mahajan S, Gao L. Emergence of F-waves after repetitive nerve stimulation. *Clin Neurophysiol Pract.* 2020 May 8;5:100–3.
27. Kostera-Pruszczyk A, Rowińska-Marcińska K, Owsiak S, Jezierski P, Emeryk-Szajewska B. F-wave amplitude in peripheral nervous system lesions. *Neurol Neurochir Pol.* 2004;38(6):465-70.
28. Khosrawi S, Haghighat S, Hamedfar H. Evaluation of dynamic F wave parameters before and after physical activity in normal population. *BMC Res Notes.* 2022 Sep 9;15(1):297.
29. Panayiotopoulos CP, Chroni E. F-waves in clinical neurophysiology: a review, methodological issues and overall value in peripheral neuropathies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996 Oct;101(5):365–74.
30. Danner SM, Krenn M, Hofstoetter US, Toth A, Mayr W, Minassian K. Body position influences which neural structures are recruited by lumbar transcutaneous spinal cord stimulation. *PLoS One.* 2016;11(1). Dostupno na adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147479>.

Datum pristupa: 22.05.2024.

31. Dimitrijevic MR, Faganel J, Sherwood AM. Spinal cord stimulation as a tool for physiological research. *Appl Neurophysiol*. 1983;46(5–6):245–53.
32. Gerasimenko YP, Lavrov IA, Courtine G, Ichiyama RM, Dy CJ, Zhong H, i sur. Spinal cord reflexes induced by epidural spinal cord stimulation in normal awake rats. *J Neurosci Methods*. 2006 Oct 30;157(2):253–63.
33. Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, Musienko P, Beauparlant J, Bassi Luciani L, i sur. A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits. *J Neurosci*. 2013 Dec 4;33(49):19326–40.
34. Cuellar CA, Mendez AA, Islam R, Calvert JS, Grahn PJ, Knudsen B, i sur. The role of functional neuroanatomy of the lumbar spinal cord in effect of epidural stimulation. *Front Neuroanat*. 2017;11:82.
35. Schindler-Ivens S, Shields RK. Low frequency depression of H-reflexes in humans with acute and chronic spinal-cord injury. *Exp Brain Res*. 2000 Jul;133(2):233–41.
36. Murg M, Binder H, Dimitrijevic MR. Epidural electric stimulation of posterior structures of the human lumbar spinal cord: 1. muscle twitches – a functional method to define the site of stimulation. *Spinal Cord*. 2000 Jul;38(7):394–402.
37. Minassian K, Jilge B, Rattay F, Pinter MM, Binder H, Gerstenbrand F, i sur. Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord*. 2004 Jul;42(7):401–16.
38. Renshaw B. Activity in the simplest spinal reflex pathways. *J Neurophysiol*. 1940 Sep;3(5):373–87.
39. Hofstötter US, Danner SM, Minassian K. Paraspinal magnetic and transcutaneous electrical stimulation. U: Jaeger D, Jung R, editors. *Encyclopedia of computational neuroscience*. New York, NY: Springer; 2022. p. 1-21.

40. Troni W, Bianco C, Coletti Moja M, Dotta M. Improved methodology for lumbosacral nerve root stimulation. *Muscle Nerve*. 1996 May;19(5):595–604.
41. Zheng Y, Zhao D, Xue DD, Mao YR, Cao LY, Zhang Y, i sur. Nerve root magnetic stimulation improves locomotor function following spinal cord injury with electrophysiological improvements and cortical synaptic reconstruction. *Neural Regen Res*. 2022 Sep 1;17:2036.
42. Chokroverty S, Sachdeo R, Dilullo J, Duvoisin RC. Magnetic stimulation in the diagnosis of lumbosacral radiculopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Jun;52(6):767–72.
43. Troni W, Benech CA, Perez R, Tealdi S, Berardino M, Benech F. Non-invasive high voltage electrical stimulation as a monitoring tool of nerve root function in lumbosacral surgery. *Clin Neurophysiol*. 2013 Apr;124(4):809-18.
44. Climent A, Fernández-Conejero I, Coscujuela A, Ribas M, Ulkatan S, Deletis V. Multimodal intraoperative evoked potential monitoring (IOM) for hip surgery. *Clin Neurophysiol*. 2014 May;125(5).
45. Climent A, de Meo F, Ribas M, Coscujuela A, Agullo JL, Ulkatan S, i sur. Chapter 31 – An intraoperative neurophysiological monitoring method for testing functional integrity of the low extremity peripheral nerves during hip surgery. U: Deletis V, Shils JL, Sala F, Seidel K, editors. *Neurophysiology in neurosurgery*. 2nd ed. New York: Academic Press; 2020. p. 431-40.
46. Mandeville RM, Brown JM, Gertsch JH, Allison DW. Use of posterior root-muscle reflexes in peripheral nerve surgery: a case report. *Neurodiagnostic J*. 2016;56(3):178-85.
47. Yalınay Dikmen P, Ozden VE, Dikmen G, Aydınlar EI, Tozun IR. Intraoperative neuromonitoring of anterior root muscle response during hip surgery under spinal anesthesia. *J Clin Monit Comput*. 2019 Aug;33(4):695–702.
48. Hofstoetter US, Freundl B, Binder H, Minassian K. Common neural structures activated by epidural and transcutaneous lumbar spinal cord stimulation: elicitation of posterior root-muscle reflexes. *PLoS One*. 2018;13(1). Dostupno

na adresi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192013>. Datum pristupa 23.05.2024.

49. Gerasimenko Y, Daniel O, Regnaud JP, Combeaud M, Bussel B. Mechanisms of locomotor activity generation under epidural spinal cord stimulation. *Sensorimotor Control*. 2001 Jan;164-71.
50. Ranger MRB, Irwin GJ, Bunbury KM, Peutrell JM. Changing body position alters the location of the spinal cord within the vertebral canal: a magnetic resonance imaging study. *Br J Anaesth*. 2008 Dec 1;101(6):804–9.
51. Masugi Y, Obata H, Nakazawa K. Effects of anode position on the responses elicited by transcutaneous spinal cord stimulation. U: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2017 Jul;2017:1114-7.
52. Danner SM, Hofstoetter US, Ladenbauer J, Rattay F, Minassian K. Can the human lumbar posterior columns be stimulated by transcutaneous spinal cord stimulation? A modeling study. *Artif Organs*. 2011 Mar;35(3):257–62.
53. Danner SM, Hofstoetter US, Freundl B, Binder H, Mayr W, Rattay F, i sur. Human spinal locomotor control is based on flexibly organized burst generators. *Brain J Neurol*. 2015 Mar;138(Pt 3):577–88.
54. Grahn PJ, Lavrov IA, Sayenko DG, Van Straaten MG, Gill ML, Strommen JA, i sur. Enabling task-specific volitional motor functions via spinal cord neuromodulation in a human with paraplegia. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):544-54.
55. Richardson RR, Cerullo LJ, McLone DG, Gutierrez FA, Lewis V. Percutaneous epidural neurostimulation in modulation of paraplegic spasticity. Six case reports. *Acta Neurochir (Wien)*. 1979;49(3–4):235–43.
56. Dy CJ, Gerasimenko YP, Edgerton VR, Dyhre-Poulsen P, Courtine G, Harkema SJ. Phase-dependent modulation of percutaneously elicited multisegmental muscle responses after spinal cord injury. *J Neurophysiol*. 2010 May;103(5):2808-20.

57. Krenn M, Hofstoetter US, Danner SM, Minassian K, Mayr W. Multi-electrode array for transcutaneous lumbar posterior root stimulation. *Artif Organs*. 2015 Oct;39(10):834-40.
58. Courtine G, Harkema SJ, Dy CJ, Gerasimenko YP, Dyhre-Poulsen P. Modulation of multisegmental monosynaptic responses in a variety of leg muscles during walking and running in humans. *J Physiol*. 2007 Aug 1;582(Pt 3):1125–39.
59. Kitano K, Koceja DM. Spinal reflex in human lower leg muscles evoked by transcutaneous spinal cord stimulation. *J Neurosci Methods*. 2009 May 30;180(1):111–5.
60. Pierrot-Deseilligny E, Burke D. The circuitry of the human spinal cord: its role in motor control and movement disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 1-480.
61. Andrews JC, Stein RB, Roy FD. Post-activation depression in the human soleus muscle using peripheral nerve and transcutaneous spinal stimulation. *Neurosci Lett*. 2015 Mar 4;589:144–9.
62. Roy FD, Bosgra D, Stein RB. Interaction of transcutaneous spinal stimulation and transcranial magnetic stimulation in human leg muscles. *Exp Brain Res*. 2014 Jun;232(6):1717–28.
63. Kurt Incesu T, Secil Y, Tokucoglu F, Gurgor N, Özdemirkiran T, Akhan G, i sur. Diagnostic value of lumbar root stimulation at the early stage of Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2013 Jan;124(1):197-203.
64. Vucic S, Cairns KD, Black KR, Chong PST, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2004 Oct;115(10):2329-35.
65. Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, García A, Orizaola P, Gallardo E, i sur. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol*. 2017 Feb;264(2):221–36.
66. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: An update. *J Clin Neurosci*. 2009 Jun 1;16(6):733–41.

67. Nguyen TP, Taylor RS. Guillain-Barre Syndrome. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [cited 2024 May 14]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532254/>. Datum pristupa 25.05.2024.
68. Dalakas MC. Pathophysiology of autoimmune polyneuropathies. *Presse Med.* 2013 Jun;42(6 Pt 2)–92.
69. Shastri A, Al Aiyan A, Kishore U, Farrugia ME. Immune-mediated neuropathies: pathophysiology and management. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 14;24(8):7288.
70. Sander HW, Latov N. Research criteria for defining patients with CIDP. *Neurology.* 2003 Apr 1;60(8 Suppl 3):S8-15.
71. Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, Fragkou PC, Papadopoulou M, Moschovos C, i sur. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021 Oct;28(10):3517–29.
72. Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013 Jul;9(7):627–39.
73. Korinthenberg R. Acute polyradiculoneuritis: Guillain-Barré syndrome. U: Dimou S, Delettre J, editors. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 112. Elsevier; 2013. p. 1157–62.
74. Patel P, Shah D, Jani C, Shah J, Jani R, Kelaiya A, i sur. Outcomes of patients presenting with Guillain-Barre Syndrome at a tertiary care center in India. *BMC Neurol.* 2022 Apr 22;22(1):151.
75. van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Médicale.* 2013 Jun;42(6 Pt 2):193-201.
76. Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol.* 2012 Aug;123(8):1487–95.

77. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3–4):161–72.
78. Gogia B, Rocha Cabrero F, Khan Suheb MZ, Rai PK. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 14]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563249/>. Datum pristupa 25.05.2024.
79. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, i sur. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*. 2019 Nov;15(11):671–83.
80. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, i sur. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *European Journal of Neurology*. 2021 Nov;28(11):3556–83.
81. Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, Bouche P, van den Bergh PYK. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009 Nov;80(12):1364–8.
82. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, i sur. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2009 Feb 15;277(1):1–8.
83. Yoon BA, Bae JS, Kim JK. Electrognostic findings of Guillain-Barré syndrome. *Ann Clin Neurophysiol*. 2020 Apr 30;22:13.
84. Roach C, Dimachkie M, Statland J, Barohn RJ, Jawdat O, Dick A, i sur. CIDP Diagnostic Criteria and Response to Treatment. *RRNMF Neuromuscul J*. 2020 Jun 9;1(2):7–10.
85. Grimm A, Décard BF, Schramm A, Pröbstel AK, Rasenack M, Axer H, i sur. Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barré

- syndrome at disease onset and over a period of six months. *Clin Neurophysiol.* 2016 Feb;127(2):1657–63.
86. Grimm A, Oertl H, Auffenberg E, Schubert V, Ruschil C, Axer H, i sur. Differentiation Between Guillain-Barré Syndrome and Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuritis—a Prospective Follow-up Study Using Ultrasound and Neurophysiological Measurements. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2019 Jul;16(3):838–47.
87. van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med.* 1992 Apr 23;326(17):1123–9.
88. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11; (7): CD001798. Dostupno na adresi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001798.pub3>. Datum pristupa 29.05.2024.
89. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 19; 2014(9): CD002063. Dostupno na adresi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002063.pub6>. Datum pristupa 29.05.2024.
90. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001 Jun;58(6):913–7.
91. Temuçin CM, Nurlu G. Measurement of motor root conduction time at the early stage of Guillain-Barre syndrome. *Eur J Neurol.* 2011 Oct;18(10):1240–5.
92. Macdonald DB, Stigsby B, Al Homoud I, Abalkhail T, Mokeem A. Utility of motor evoked potentials for intraoperative nerve root monitoring. *J Clin Neurophysiol.* 2012 Apr; 29(2): 118–125.
93. Scarpino M, Lolli F, Carrai R, Lanzo G, Spalletti M, Barilaro A, i sur. Diagnostic accuracy of neurophysiological criteria for early diagnosis of AIDP: A prospective study. *Neurophysiol Clin.* 2016 Feb; 46(1): 35–42.

94. Rasera A, Romito S, Segatti A, Concon E, Alessandrini L, Basaldella F, i sur. Very early and early neurophysiological abnormalities in Guillain-Barré syndrome: A 4-year retrospective study. *Eur J Neurol.* 2021 Nov;28(11):3768.
95. Chanson JB, Echaniz-Laguna A. Early electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: a retrospective study of 58 patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2014 Sep;125(9):1900–5.
96. Albertí MA, Alentorn A, Martínez-Yelamos S, Martínez-Matos JA, Povedano M, Montero J, i sur. Very early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst.* 2011 Jun;16(2):136–42.
97. Bilić E. Chronic Autoimmune Neuropathies. *Medicus.* 2019 Feb 6;28(1 Neurologija):77–77.
98. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, Engelstad J, Spinner RJ, Dyck PJB. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology.* 2004 Nov 9;63(9):1662–9.
99. Koh, J.S., Tung, J.W.M., Tan-Yu, G.L.Y., Umapathi, T. (2020). Early Aggressive Immunotherapy Improves Functional Outcome in Chronic Immune Sensory Polyradiculopathy. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2020, Article ID 6595086.
100. Shelly, S., Shouman, K., Paul, P., Engelstad, J., Amrami, K.K., Spinner, R.J., i sur. Expanding the Spectrum of Chronic Immune Sensory Polyradiculopathy. *Neurology*, 2021; 96(16), 2078-2089.
101. Berciano J, Orizaola P, Gallardo E, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P, Infante J, i sur. Very early Guillain-Barré syndrome: A clinical-electrophysiological and ultrasonographic study. *Clin Neurophysiol Pract.* 2019 Nov 30;5:1–9.
102. Roth G, Magistris MR. Indirect discharges as an early nerve conduction abnormality in the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol.* 1999;42(2):83–9.
103. Kim S, Han HJ, Shin HY, Kim SW. Old age and multiple comorbidity are associated with delayed diagnosis of Guillain-Barre syndrome. *Sci Rep.* 2022 Jun 15;12(1):9913.

104. Luigetti M, Servidei S, Modoni A, Rossini P, Sabatelli M, Lo Monaco M. Admission neurophysiological abnormalities in Guillain–Barré syndrome: A single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015 May 11;135.
105. Baraba R, Sruk A, Šragalj L, Butković-Soldo S, Bielen I. Electrophysiological Findings in Early Guillain-Barré Syndrome. *Acta Clin Croat*. 2011 Jun 28;50(2):201–7.
106. Sevy A, Grapperon AM, Salort Campana E, Delmont E, Attarian S. Detection of proximal conduction blocks using a triple stimulation technique improves the early diagnosis of Guillain–Barré syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2018 Jan 1;129(1):127–32.
107. Struijk JJ, Holsheimer J, Boom HB. Excitation of dorsal root fibers in spinal cord stimulation: a theoretical study. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1993 Jul;40(7):632–9.
108. Knikou M. The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *J Neurosci Methods*. 2008 Jun 15;171(1):1–12.
109. Cooper R, Binnie C.D, Billings R. *Techniques in Clinical Neurophysiology: A Practical Manual*. Elsevier Churchill Livingstone; 2005. 440 p.
110. Rimac J, Jančuljak D, Kovač B, Jovičić M, Forjan J. Reflex Responses in Muscles of the Lower Extremities Elicited by Transcutaneous Stimulation of Cauda Equina: Part 1. Methodology and Normative Data. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2024 Jun 10; objavljen na Eupub prije tiskanja.

11. Životopis

Opći podatci

Ime i prezime: Julija Rimac

Datum rođenja: 26. 9. 1981.

Mjesto i država rođenja: Osijek, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Banjalučka 7, 31 000 Osijek, Hrvatska

Telefon: 099 862 4422

Mail: julijarimac@yahoo.com

Obrazovanje

2017. – 2024. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

listopad 2020. položen subspecijalistički ispit iz neuroimunologije

2011. – 2012. Stručni poslijediplomski studij iz neurologije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2007. položen državni ispit za doktora medicine

2000. – 2006. Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

1996. – 2000. Prirodoslovno-matematička gimnazija u Osijeku

Radno iskustvo

veljača 2018. – neurolog specijalist u NMB „Dr. Juraj Njavro“ Vukovar

rujan 2022. – siječanj 2024. voditeljica Odjela neurologije NMB Vukovar

prosinac 2012. – veljača 2018. neurolog specijalist na Klinici za neurologiju, KBC Osijek

studen 2008. – prosinac 2012. specijalizantica neurologije na Klinici za neurologiju, KBC Osijek

srpanj 2007. – studeni 2008. doktor medicine u područnoj ambulanti Magadenovac, Dom zdravlja Donji Miholjac

2006. – 2007. pripravnički staž za doktore medicine u Kliničkom bolničkom centru Osijek

Članstva

Članica Hrvatskog liječničkog zbora

Članica Hrvatskog neurološkog društva

Članica Stručnog povjerenstva za neurologiju pri Ministarstvu zdravstva (od veljače 2023. godine)

Članica Bolničkog povjerenstva za skupe lijekove NMB Vukovar (od 2020. godine)

Klinička istraživanja

2021. – voditeljica kliničkog istraživanja CLOU064 C12302 /remibrutinib na odjelu Neurologije NMB Vukovar

Stručne aktivnosti i publikacije

1. Prezentacije na skupovima

- Atipična multipla skleroza s pozitivnim anti MOG antitijelima. MS akademija, lipanj 2024. Dubrovnik
- Dijagnostička vrijednost refleksa stražnjih korijena kaude ekvine registriranih u mišićima donjih ekstremiteta. Prvi hrvatski kongres „Izazovi u neurologiji“ s međunarodnim sudjelovanjem, studeni 2023. Osijek
- Planiranje obitelji uz sigurnost imunosupresivnog liječenja. Algoritam liječenja multiple skleroze, listopad 2023. Dubrovnik
- Etiologija mijelopatija. MS Reunion, 2022. Zagreb. Neurološko-neuroradiološki simpozij
- Methodology, characteristics, and clinical validity of posterior root muscle reflex recorded in the muscles of low extremities – poster presentation. 32nd International congress of clinical neurophysiology, rujan 2022. Ženeva
- Methodology, characteristics, and clinical validity of posterior root muscle reflex in the muscles of low extremities – poster presentation. Mind and Brain – 61st International Neuropsychiatric Congress
- Encefalitis i poliradikuloneuritis nakon COVID-19 infekcije. Hrvatska neurološka akademija, 2021. Pula

- Liječenje visoko aktivne bolesti u pandemiji SARS-CoV-2 virusa. 5th MS akademija, svibanj 2021.
- Limfopenija kao posljedica liječenja multiple skleroze. Multiple sclerosis treatment algorithm, 2021. Zagreb
- Kako komorbiditeti otežavaju kliničku procjenu MS-a i terapijske odluke. 4th MS akademija: 2020.
- Prikaz slučaja PPMS. Multiple sclerosis treatment algorithm, 2020. Zagreb
- Liječenje MS-a uz komorbiditet Chronove bolesti. Algoritam liječenja multiple skleroze. 2019. Zagreb
- MS i atrofija mozga. 3th MS Academy with international participation IUC – Dubrovnik, lipanj 2019.
- Multipla skleroza i upalne bolesti crijeva. 4. Hrvatski neuroimunološki kongres, Opatija 2019.; najbolja oralna prezentacija u sekciji mladih neuroimunologa
- How depression can complicate diagnoses, monitoring of cognitive alterations and accelerate Alzheimer's disease progression: a case report; Mind and Brain 58th International Neuropsychiatric Congress, 2018.
- Treating burning sensation in depression with carbamazepine and pregabalin: Mind and Brain 58th International Neuropsychiatric Congress, 2018.
- Alzheimerova bolest s ranim početkom ili depresija – prikaz slučaja, Hrvatska neurološka akademija, 2018.

2. Objavljeni radovi

1. Rimac J, Jančuljak D, Kovač B, Jovičić M, Forjan J. Reflex Responses in Muscles of the Lower Extremities Elicited by Transcutaneous Stimulation of Cauda Equina: Part 1. Methodology and Normative Data. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc. 2024 Jun 10; objavljen na Eupub prije tiskanja.
2. Adamec I, Brecl Jakob G, Rajda C, Drulović J, Radulović L, Bašić Kes V, et al. Cladribine tablets in people with relapsing multiple sclerosis: A real-world multicentric study from southeast European MS centers. J Neuroimmunol. 2023;382:578164.

3. Habek M, Adamec I, Barun B, Bašić Kes V, Bogoje Raspopović A, Duka Glavor K, et al. Treatment of relapsing multiple sclerosis – recommendations of the Croatian Neurological Society. *Croat Med J.* 2022;63(4):379-88.
4. Rimac J, Deletis V, Jančuljak D, Kovač B. Methodology, characteristics, and clinical validity of posterior root muscle reflex recorded in the muscles of low extremities. *Clin Neurophysiol.* 2022;141(Suppl)
5. Kadojić D, Rostohar B, Bijelić R, Radanović M, Porobić M, Rimac J, Dikanović M. Aphasia in patients with ischemic stroke. *Acta Clin Croat.* 2012;51(2):221-5.

Smjernice Hrvatskog neurološkog društva – sudjelovanje u izradi

1. Smjernice za liječenje multiple skleroze 2022.
2. Preporuke za primjenu Kladrubina u liječenju RRMS-a nakon četiri godine liječenja