

# Primarne glavobolje u bolesnika s multiplom sklerozom

---

**Bukulin, Anamaria**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:206069>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Anamaria Bukulin**

**PRIMARNE GLAVOBOLJE U  
BOLESNIKA S MULTIPLOM  
SKLEROZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Anamaria Bukulin**

**PRIMARNE GLAVOBOLJE U  
BOLESNIKA S MULTIPLOM  
SKLEROZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Diplomski rad je izrađen na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med. specijalist neurolog

Rad ima 40 listova i 22 tablice.

## *Zahvale*

*Zahvaljujem svom mentoru prof. prim. dr. sc. Davoru Jančuljku, dr. med. na savjetima, pomoći, izdvojenom vremenu i stručnom vodstvu kroz ova izazovna vremena.*

*Također, veliko hvala i Tei Zubonja Mirošević, dr. med. na strpljenju i angažiranosti oko prikupljanja podataka.*

*Hvala svim djelatnicima Klinike za neurologiju KBC-a Osijek i svim ispitanicima koji su izdvojili vrijeme da bi sudjelovali u istraživanju.*

*Hvala mojim prijateljima i svima koji su sa mnom bili dio ovoga putovanja. S vama je bilo ljepše i bezbolnije.*

*Najveće hvala ide mojim roditeljima i obitelji koji su bili najveća podrška, oslonac i ljubav kako zadnjih šest godina, tako i cijeloga života.*

*Usudila sam se jer ste vi mislili da mogu!*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Etiologija .....	1
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Patofiziologija.....	3
1.4. Klinička slika i klinički oblici .....	4
1.5. Dijagnostika.....	6
1.6. Liječenje .....	7
1.7. Komorbiditet primarnih glavobolja i multiple skleroze .....	8
1.8. Utjecaj terapije MS-a na pojavnost primarnih glavobolja.....	10
1.9. Kvaliteta života pacijenata s multiplom sklerozom.....	11
2. CILJEVI RADA .....	12
3. ISPITANICI I METODE .....	13
3.1. Ustroj studije.....	13
3.2. Ispitanici .....	13
3.3. Metode .....	13
3.4. Statističke metode.....	14
4. REZULTATI.....	15
4.1. Osnovni pokazatelji bolesti po ispitivanim skupinama .....	18
4.2. Osnovni pokazatelji bolesti kod ispitanika s primarnim glavoboljama.....	21
4.3. Osnovni pokazatelji kvalitete života kod ispitanika .....	24
4.4. Osnovni pokazatelji kvalitete života kod ispitanika s primarnim glavoboljama.....	24
4.5. Povezanost intenziteta boli glavobolja s rezultatima na upitniku SF-36v2.....	26
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČAK .....	31
7. SAŽETAK.....	32
8. SUMMARY .....	33
9. LITERATURA.....	34
10. ŽIVOTOPIS .....	39
11. PRILOZI.....	40

## **POPIS KRATICA**

CIS – engl. *clinically isolated syndrome*, klinički izoliran sindrom

DMT – engl. *disease modifying therapy*, terapija koja modificira bolest

DNA – engl. *deoxyribonucleic acid*, deksiribonukleinska kiselina

EBNA1 – Epstein-Barr nuklearni antigen 1

EBV – Epstein-Barr virus

EDSS – engl. *Expanded Disability Status Scale*, proširena ljestvica onesposobljenosti

GA – glatiramer acetat

HLA – engl. *Human Leukocyte Antigen*, humani leukocitni antigen

IFN $\beta$  – interferon  $\beta$

ITM – indeks tjelesne mase

MHC – engl. *Major Histocompatibility Complex*, glavni kompleks histokompatibilnosti

MS – multipla skleroza

RRMS – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

SF-36v2 – engl. *Generic Quality of Life Measure: Health Status Questionnaire SF-36*, upitnik zdravstvenog statusa

SŽS – središnji živčani sustav

TNF- $\alpha$  – engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , faktor nekroze tumora  $\alpha$

VAS – engl. *visual analoge scale*, vizualna analogna ljestvica



## 1. UVOD

Multipla skleroza je autoimuna, upalna, demijelinizacijska bolest koju karakterizira pojava plakova u središnjem živčanom sustavu. Većinom se prezentira kroničnom izmjenom relapsa i remisija, ali postoji i progresivan oblik bolesti. Multipla skleroza ima kliničku sliku poremećaja osjeta, motorike, moždanog debla, ravnoteže, sfinktera i kognitivnih sposobnosti. Pojavnost je veća među osobama ženskog spola i znatno varira s geografskim položajem i rasom (1).

### 1.1. Etiologija

Uzrok multiple skleroze nije u potpunosti poznat, vjerojatno je multifaktorijalan, utjecaj egzogenih čimbenika na pojedince s genetskom predispozicijama. Otkrićem glavnog kompleksa histokompatibilnosti sedamdesetih godina dobiven je bolji uvid u genetsku predispoziciju. MHC je genski kompleks koji se nalazi na 6. kromosomu. Unutar ovoga genskoga kompleksa nalaze se i geni koji kodiraju humane leukocitne antigene (HLA). Polimorfizmi u HLA klasi I i klasi II prenose najveći rizik od MS-a (2). Iako multipla skleroza nije nasljedna bolest, danas je otkriveno > 200 genetskih varijacija koje su povezane s MS-om. Većinu tih varijacija kodiraju upravo geni imunološkog sustavu kao što je HLA. Do sada su otkriveni neki od lokusa odgovorni za sklonost razvoju MS-a: HLA-DR2, HLA-DR3 i HLA-DRB1 (3). Polimorfizmi u kombinaciji s određenim egzogenim čimbenikom koji ujedno predstavlja okidač za autoimuni proces čine osnovni model nastanka bolesti. Neki od mogućih čimbenika su zaraza Epstein-Barr virusom, manjak vitamina D, pretilost u adolescenciji te nikotinske cigarete (4).

Infekcija EBV-om danas je najraširenija teorija i smatra se jednim od mogućih bioloških okidača i čimbenika rizika. Epstein-Barr virus je DNA virus iz porodice herpesvirusa i ima tropizam za B limfocite, dugo ostaje u stanicama kao latentna infekcija, široko je rasprostarnjen i smatra se da je čak 95 % populacije bilo u doticaju s virusom. Iako sličan ostalim visusima iz grupe herpesvirusa, razlikuje se po svojim antigenima. EBV ima membranski antigen, Epstein-Barr nuklearni antigen 1 i virusni kapsidni antigen. Primarne infekcije mogu biti asimptomatske ili se može razviti mononukleoza koja je povezana s limfoproliferativnim bolestima (5). Nuklearni antigen 1 pronađen je u čak 85 % pojedinaca s razvijenom multiplom sklerozom. Povezanost prisutnosti ostalih antigena i razvoja bolesti nije do danas utvrđena (5, 6). Longitudinalne prospektivne studije obrađivale su uzorke krvi pojedinaca prije pojave bolesti te je utvrđena povezanost između povećane razine IgG protutijela na EBNA1 i rizika za razvoj multiple skleroze (6). Također, utvrđen je rizik izloženost EBV-u s dobnom skupinom. Naime,

EBV je rizičan čimbenik za razvoj MS-a samo u određenom životnom periodu, odnosno ima samo jedan vremenski prozor pojavnosti. Ukoliko se zaraza virusom dogodi u ranom djetinjstvu, obično nema utjecaj na razvoj bolesti, međutim zaraza EBV-om u adolescenciji i mlađoj životnoj dobi usko je povezana s rizikom razvoja MS-a. Na ovu spoznaju se oslanja i tzv. higijenska teorija koja je jedno od objašnjenja incidencije i prevalencije MS-a. U zemljama nižeg socioekonomskog statusa djeca do četvrte godine života su seropozitivna u 90% slučajeva. Usporedno s tim, djeca u razvijenim zemljama obično nisu u doticaju s virusom, nego se primarna infekcija dogodi u kasnoj adolescenciji i mlađoj životnoj dobi. Higijenskom teorijom može se objasniti i prevalencija MS-a koja je, u skladu s navedenim, puno veća u razvijenim zemljama nego u zemljama nižeg standarda (7, 8).

Osim infekcije EBV-om, kao jedan od vanjskih čimbenika rizika za razvoj multiple skleroze spominje se i manjak vitamina D. Izloženost sunčevoj svjetlosti je glavni izvor vitamina D pa je i incidencija MS-a usko povezana s geografskim širinama. Rezultati brojnih epidemioloških studija pokazali su protektivnu ulogu vitamina D u smanjenju rizika od nastupa MS-a, poglavito u adolescenciji i djetinjstvu. Osim što smanjenje rizik pojavnosti, korekcija razine serumskog vitamina D u osoba s razvijenom multiplom sklerozom ima pozitivan učinak na kliničku prezentaciju bolesti. Mehanizam pozitivnih učinaka vitamina D nije do kraja razjašnjen, smatra se da ima ulogu u indukciju regulatornih T stanica (8, 9).

Pretilost u adolescenciji je jedan od rizičnih čimbenika i mogućih okidača. Velika longitudinalna prospektivna studija provedena u Danskoj na 300 000 pojedinaca čiji se ITM bilježio u djetinjstvu, potvrdila je povećani rizik od 60 do 95% za razvoj MS-a (10). Jedno od mogućih objašnjenja što pretile osobe imaju niže razine serumskoga 25-hidroksivitamin D, biomarkera vitamina D, ali i drugi biološki mehanizmi bi mogli imati ulogu kao što su imunomodulatorske uloge masnoga tkiva. Osim navedenih, kao rizični faktori spominju se i pušenje cigareta te povišen unos natrijevog klorida. Iako nema studija koje direktno dokazuju uzročnu-posljedičnu vezu, postoje studije koje su svojim rezultatima usmjerile istraživanja na tu mogućnost (7, 8).

## **1.2. Epidemiologija**

Multipla skleroza je najučestalija upalna neurodegenerativna bolest mladog čovjeka. Procijenjeno je da u svijetu postoji više od dva milijuna slučajeva multiple skleroze. MS je bolest specifične distribucije. Incidencija i prevalencija se povećavaju udaljavanjem od ekvatora i približavanjem

polovima. Nešto je češća u Europi, Sjevernoj Americi, Novom Zelandu i južnoj Australiji, a rijetka u Aziji i supsaharskoj Africi (11). Unutar područja izloženosti postoje i područja koja imaju znatno veću prevalenciju te odstupaju od prosjeka. Takva područja se nazivaju klasteri (engl. *cluster* – grozd). Jedan takav klaster nalazi se i u Hrvatskoj, u mjestu Čabar (12). Iako su brojna istraživanja pokazivala kako se udaljavanjem od ekvatora povećava učestalost MS-a, dakle na južnoj i sjevernoj hemisferi, novija istraživanja ukazuju kako se takav trend gubi na sjevernoj hemisferi, poglavito u SAD-u (13). Žene obolijevaju češće od muškaraca. Incidencija pojavnosti je niska kod djece i starijih osoba. Vrhunac prve pojavnosti bolesti je između 25. i 35. godine života (8). Uz spolnu sklonost zabilježena je i genetska sklonost što se najviše vidi kod pacijenata koji imaju u krvnom srodstvu oboljele te je veća incidencija kod jednojajčanih blizanaca. Donedavno se smatralo da bijelci češće obolijevaju od crne rase, ali nedavne studije iz SAD-a sugeriraju da je ta razlika u nestajanju (14). Migracijom se rizik od nastanka multiple skleroze ne gubi ukoliko je preseljenje u područja niže incidencije bilo poslije adolescencije. Pad rizika se bilježi ukoliko je preseljenje bilo prije adolescencije (8).

### 1.3. Patofiziologija

Okosnicu patofiziologije multiple skleroze čini autoimuni proces čiji je pokretač najvjerojatnije jedan od rizičnih čimbenika u genetski predisponiranih pojedinaca. Početak autoimunog procesa predstavlja aktivacija autoreaktivnih limfocita na mijelinske antigene ili manjak funkcije regulatornih limfocita koji bi trebali utišati autoreaktivne limfocite. Autoreaktivni limfociti postoje u svim ljudima, mehanizam njihove aktivacije i usmjerenja na mijelinske antigene nije poznat kod multiple skleroze, jedan od trenutno predloženih mehanizama je molekularna mimikrija na poticaj infektivnog vanjskog čimbenika (15). Aktivirani limfociti prepoznaju antigene mijelinske ovojnice kao strane. Mijelinska ovojnica aksona građena od lipida i bjelančevina, obavija aksone i zaslužna je za provođenje živčanih signala. Mijelinsku ovojnicu stvaraju oligodendrociti, a u održavanju iste pomažu astrociti, potporne stanice SŽS (1). Neki do danas prepoznatih mijelinski antigeni su mijelinski bazični protein, proteolipidni protein, glikoprotein mijelina i mijelinski oligodendrocitski glikoprotein (16). Aktivacijom T limfocita, aktiviraju se pomoćni T limfociti, CD4+ i i njihovi podtipovi: Th1, Th2, Th 17 (17). Aktivirani limfociti u perifernoj krvi iz sekundarnih limfatičnih organa otpuštaju i proinflammatorne medijatore poput citokina, kemokina, matriks metaloproteinaza, radikala kisika i faktora TNF- $\alpha$  koji nadalje povećava lučenje kemokina i najviše sudjeluje u narušavanju krvno moždane barijere. Na taj način limfociti prodiru u središnji živčani sustav (17, 18). U

SŽS limfociti budu reaktiviranu ponovno od strane mijelinskih antigena i dolazi do daljnjeg otpuštanja upalnih medijatora. Aktivirane budu i citotoksični limfociti T, CD8+ stanice, koje dodatno doprinose narušavanju krvno moždane barijere te limfociti B i protutijela. Povišeni IgG jedan je od markera kronične MS-e (17). U parenhimu SŽS, T stanice pro-inflamatornim citokinima aktiviraju i mikrogliju. Riječ je o vrsti glijalnih stanica u SŽS koja po funkciji odgovara makrofazima na periferiji. Mikroglija dalje privlači dodatne T stanice, makrofage i dendritičke stanice koje zajedno uništavaju mijelinsku ovojnicu. (17, 18). Mjesta propadanja mijelinske ovojnice nazivaju se plakovi. Akcijski potencijal ne može proći kroz oštećene dijelove mijelinske ovojnice pa se živčani impulsi nerijetko ne prenesu uopće ili prenesu slabo što rezultira različitim tipovima neuroloških ispada. Do danas su opisana četiri tipa plaka. Tip I i tip II karakterizira uništena mijelinska ovojnica, dok tip III i IV karakterizira uništenje mijelina i apoptoza oligodendrocita (17). Predilekcijska mjesta za nastanak plakova su vidni živac, mali mozak, periventrikularna područja, osobito dno IV moždane komore, moždano deblo, bazalni ganglij i piramidni putovi (19). Dakle, osim mijelinske ovojnice mogu biti oštećeni i oligodendrociti, ali i sam akson. Na mjestima gdje dolazi do oštećenja mijelinske ovojnice povećat će se broj astrocita. Kako je riječ o potpornim stanicama, ta područja nalikuju na ožiljke pa otuda potječe naziv skleroza (17).

#### **1.4. Klinička slika i klinički oblici**

Multipla skleroza je bolest sa širokim rasponom znakova i simptoma što je zbog specifične patofiziologije i očekivano. Simptomi proizlaze iz žarišta upalne lezije unutar SŽS i povezani su s relapsom, obično se razvijaju tijekom 24 – 48 sata. Nerijetko se simptomi poboljšavaju tijekom idućih nekoliko dana ili tjedana (20).

Iako je klinička slika multiple skleroze raznolika, postoje simptomi koji se javljaju češće od ostalih. Pojava umora, parestezija, pareza i pogoršanje vida trebali bi upućivati na dijagnozu MS-a (19). Optički neuritis i moguća sljepoća na boje su česti inicijalni simptomi. Retrobulbarni optički neuritis koji se očituje gubitkom vidne oštrine, pacijenti opisuju kao gledanje kroz mliječno staklo. Rijetko se pojavljuje anteriorni neuritis s grubim oticanjem optičkog diska. Većina pacijenata se oporavlja kroz 8 tjedana (17, 19). Internuklearna oftalmoplegija je karakterističan, ali ne i patognomoničan znak multiple skleroze. Iako često asimptomatski, pacijenti se mogu žaliti na diplopiju (20).

Nekoordinacija, umor, slabljenje mišića i pareze koje mogu progredirati čak i do tetraplegije posljedice su zahvaćenosti piramidnog puta. Zbog zahvaćenosti piramidnog puta, pacijenti se mogu žaliti i na slabljenje mišića ekstenzora u gornjim udovima i slabljenje fleksora u mišićima donjih udova (1, 19).

Osjet je također zahvaćen. Parestezije mogu biti među prvim simptomima te su sklone širenju. Pacijenti se žale na utrnulost, ekstremiteta, ruku ili dijelova lica. Poremećaju osjeta na trupu se pojasasto šire. Nerijetko osim parestezije, budu prisutne i distezije (1, 19).

S napredovanjem bolesti javljaju se nove poteškoće. Neke od njih su poteškoće s govorom i gutanjem, genitourinarni problemi. Mokraćni simptomi uključuju hitnost, inkontenciju, nepotpuno pražnjenje mjehura, zadržavanje mokraće. Učestalost i inkontencija odražavaju aktivnost detruzora, odnosno njegove hiperaktivnosti koja je rezultat zahvaćenosti spinalnih puteva. Probavni problemi se očituju u vidu konstipacije što reflektira spinalne poremećaje. Konstipacija se uspješno simptomatski liječi (20).

Kognitivni poremećaji su česti kod pacijenata s multiplom sklerozom, pojavljuju se čak do 65 % pacijenata. Najviše su zahvaćeni pamćenje, pozornost te izvršne funkcije u svakodnevnom funkcioniranju što utječe na njihovu sposobnost rada, socijalnih vještina i kvalitetu života (21).

U multiploj sklerozi javljaju se nociceptivna i neuropatska bol. Studija Solaro i suradnika prijavila je veliko epidemiološko istraživanje u kojem je 43 % pacijenata s MS imalo barem jednu vrstu boli. Klasični znakovi neuropatske boli su hiperalgezija, alodinija, stalna, žareća bol u donjim ekstremitetima, češće distalno nego proksimalno (22). Trigeminalna neuropatija je karakterizirana paroksizmalnom, epizodnom, facijalnom boli koja nastaje u područjima inervacije trigeminalnoga živca. Smatra se jednaom od češćih simptoma (23). Lhermittov znak, žareći strujni podražaj koji prođe leđima i širi se u ekstremitete te glosofaringelana neurlagija također su bolni simptomi koji se pojavljuju u MS-u. Nociceptivna bol se prezentira kao bolni tonički spazmi, tupa bol u donjim ekstremitetima i nešto češće noću. Bol nastaje zbog ektopičnih signala koji su posljedica demijelinizacije i aksonalnog oštećenja (23).

Multipla skleroza je bolest koja može imati različiti tijek. Od lakšeg tijeka bolesti do teškog progresivnog tijeka koji brzo vodi u invalidnost. Prema načinu pojavljivanja i kliničkoj prezentaciji multipla skleroza može biti: relapsno-remitirajuća multipla skleroza, sekundarno progresivna multipla skleroza, primarno progresivna multipla skleroza, progresivno relapsna multipla skleroza (20).

Najčešće (više od 85 %) se pojavljuje RRMS koji se očituje izmjenom relapsa i remisije, odnosno fazama akutnog nastupa bolesti i fazama povlačenja simptoma. Relapsi nastupaju obično unutar 24 h, a mogu trajati i do nekoliko tjedana. Remisije između relapsa mogu trajati i nekoliko godina te u remisijama nema pogoršanja neuroloških simptoma. Stanje se u prvim remisijama obično vraća na prvobitno, bez zaostajanja oštećenja u čak 80 % slučajeva, dok u zrelijim fazama bolesti oštećenja zaostaju (24).

Sekundarno progresivna multipla skleroza karakterizirana je početnim oblikom bolesti s relapsima i remisijama u kojima oštećenja blago zaostaju, ali nakon izvjesnog vremena oštećenja progresivno napreduje. Čak 75 % slučajeva RRMS završi sa sekundarno progresivnim oblikom multiple skleroze (25).

Primarno progresivnu multiplu sklerozu karakterizira pogoršanje neuroloških simptoma od prve pojave bolesti, stoga se ona ne prezentira s tipičnim izmjenama faza relapsa i remisije nego kontinuiranom progresijom. Primarna progresivna multipla skleroza obično ima kasniji nastup od RRMS-e (26).

Progresivna relapsna multipla skleroza karakterizirana je zaostajanjem oštećenja s fazama stagnacije bolesti bez potpunog oporavka (26).

## **1.5. Dijagnostika**

Dijagnostika multiple skleroze složen je proces koji se sastoji od anamneze, kliničkog nalaza, laboratorijskih nalaza i magnetske rezonancije mozga. Ne postoji ni jedan patognomoničan simptom ili nalaz multiple skleroze pa je bilo nužno razviti specifičnije kriterije za dijagnozu MS-a (27). Analiza cerebrospinalnog likovora je često korisna. Limfociti, plazma stanice i IgG su blago povišeni, a premda se ne nalaze u likvoru zdravoga čovjeka, nisu ni specifične jer se mogu naći i kod različitih upalnih bolesti SŽS. Imunofiksacijom u mogu se dokazati IgG stvoreni u SŽS-u u oligoklonalnim nizovima. Ni oni nisu specifični jer se dokazuju u brojnim infekcijama i moždanim tumorima te degenerativnim bolestima. (19). Magnetska rezonancija danas se primjenjuje kako bi se točno utvrdilo postojanje demijelinizacijskih lezija, odnosno plakova. Iako plakovi mogu biti lokalizirani bilo gdje, postoje predilekcijska mjesta: perventrikularno, infatentorijalno, jukstakortikalno i u kralježničnoj moždini. Na T2 snimkama plakovi se vide kao hiperintenzivne obično fokalne, okrugle ili ovalne promjene koje se ne razlikuju puno od edema ili drugih demijelinizacijskih promjena. S druge strane na T1 slici, oštećenja obojena gadolinijem odražavaju propusnost krvno moždane barijere koji je

dobar pokazatelj aktivne upale u SŽS (28). U kasnijim fazama dolazi i do atrofije mozga i kralježničke moždine koji možemo uočiti kompjuteriziranom tomografijom (19). McDonaldovi kriteriji uvedeni 2001. godine od strane Internacionalnoga vijeća za dijagnostiku MS-a, bili su prvi koji su objedinili sve kliničke znakove te time predstavili zlatni standard za dijagnostiku. McDonaldovi kriteriji za dijagnozu multiple skleroze revidirani nekoliko puta, zadnji 2017. godine, upućuju na važnost opisa prostornog i vremenskog širenja lezija uz broj egzacerbacija. Danas oni predstavljaju zlatni standard u dijagnostici i objednili su nalaze magnetske rezonancije, kliničke slike i laboratorijskih nalaza (27).

Za bržu klinička evaulacija multiple skleroze uvedena je ljestvica koje se naziva Kurtzkeova proširena ljestvica onesposobljenosti, poznatija pod skraćenicom EDSS. Riječ je o ljestvici koja kvantificira invaliditet u osam funkcionalnih sistema. Funkcionalni sistemi podrazumijevaju: piramidne funkcije, cerebelarne funkcije, funkcije moždanoga debla, senzorne funkcije, funkcije kolona i mjehur, vizualne ili optičke funkcije, kognitivne funkcije i druge. EDSS ljestvica ima 10 razina, a svaka razina može se odrediti i na pola. Nula označava kompletno uredan neurološki status, 9 je pacijent vezan za krevet s mogućnošću komuniciranja, dok 10 označava smrt zbog multiple skleroze. EDSS je zlatni standard za evaluaciju bolesti, za praćenje progresije i brzi uvid u pacijentovo stanje (29).

## 1.6. Liječenje

Za multiplu sklerozu ne postoji kauzalna terapija i danas se smatra neizlječivom bolesti. Lijekovi koji se koriste mogu se podijeliti u lijekove koji se primjenjuju u akutnim fazama, lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT) te simptomatska terapija. Izazov u liječenju predstavlja i specifičan tijek ove bolesti, pojavnost remisija i relapsa, gdje je ponekad teško razgraničiti uspješnost terapije od remisije koja bi svakako nastupila (19).

Akutni relapsi multiple skleroze pokazali su povoljan odgovor na kortikosteroide. Terapija kortikosteroida se daje u obliku intervenskog ili oralnog metilprednizolona. Metilprednizolon ima povoljan učinak na trajanje relapsa, ali ne i na dugoročni tijek bolesti. Drugim riječima, kortikosteroidi ne modificiraju tijek bolesti. Izbor za liječenje akutnog pogoršanja je i plazmafereza. Kod pacijenata s učestalim relapsima i pacijenata koji ne reagiraju na kortikosteroide plazmafereza je druga opcija izbora (29).

Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti te mogu utjecati na njezinu progresiju i pojavu relapsa ubrajaju se u specifičnu, dugotrajnu terapiju. Ti lijekovi podijeljeni su u dvije linije prema

omjeru rizika i korisnosti. U prvu liniju DMT ubrajaju se glatiramer acetat, interferon  $\beta$ 1a te interferon  $\beta$ 1b, teriflunomid i dimetil fumarat. Terapija GA smatra se sigurnom i nema potrebe za praćenjem laboratorijskih parametara tijekom uporabe (29). Interferon  $\beta$  inhibira aktivaciju i proliferaciju perifernih T limfocita te reducira njihov prelazak preko krvno moždane barijere. Interferon  $\beta$  bi se trebao pratiti laboratorijski, posebice krvna slika i jetreni enzimi. Najčešće nuspojave su simptomi nalik na gripu, a postoje i studije koje ukazuju kako je interferon  $\beta$  mogući okidač depresije. Ukoliko pacijenti ne odgovaraju na terapiju IFN $\beta$  ili su u početku dobro odgovarali, a kasnije se izgubio terapijski utjecaj, preporučeno je prelazak na glatiramer acetat (29). Prva linija se uvodi kod pacijenata s RRMS-om ili kod CIS-a koji predstavlja klinički izoliran neurološku epizodu kod pacijenta. Prema smjernicama Hrvatskog neurološkog društva za liječenje multiple skleroze pacijenti kod kojih su potvrđena barem dva relapsa ili jedan relaps s dokazanom diseminacijom u prostoru tipičnom za pojavu lezija MS-a unutar SŽS, treba krenuti s prvom linijom DMT-a. Također, kriterij je i EDSS jednak ili manji od 6.5, odsutnost trudnoće i odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove (30). Druga linija liječenja MS-a podrazumijeva fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, azatioprin, kladribin, monoklonska protutijela i okrelizumab. Lijekovi druge linije imaju značajnije nuspojave koje se javljaju češće nego kod lijekova prve linije. Prema smjernicama Hrvatskog neurološkog društva indikacija za početak liječenja drugom linijom su bolesnici kod kojih se bolest aktivna usprkos prvoj liniji, EDSS veći ili jednak 7, odsutnost trudnoće te odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove (30).

Simptomatski lijekovi koji se koriste u multiploj skerozi olakšavaju pacijentu svakodnevicu i pospješuju kvalitetu života, ali ne utječu na tijek bolesti. Spasticitet se liječi diazepamom ili gabapentinom, bol karbamazepinom, gabapentinom, pregabalinom, urinarna inkontinencija i hiperaktivni mjehur s antikolinergičnim lijekovima, spolna disfunkcija sa sildenafilom, tremor s propranolom i mnoge druge nuspojave koje nisu specifične samo za multiplu sklerozu (29).

### **1.7. Komorbiditet primarnih glavobolja i multiple skleroze**

Komorbiditet se odnosi na povezanost dva stanja koja je veća od slučajne (31). Komorbiditeti su u MS-u relativno česti. Od fizičkih komorbiditeta danas su najviše prijavljeni hiperkolesterolemija, hipertenzija i artritis (32). Mentalni komorbiditeti koji se pojavljuju su: depresija, anksioznost, bipolarni poremećaj (33). O obzirom na to da je multipla skleroza autoimuna bolest, pojavljuju se i komorbiditeti sa sličnom patofiziologijom kao što su bolesti štitnjače i psorijaza. U studiji Kowalec i suradnika utvrđena je povezanost komorbiditeta i broja



relapsa, gdje su osobe s tri ili više komorbiditeta imale značajno više relapsa. Jedan od značajnijih komorbiditeta u tom radu bile su i migrene (34).

Glavobolja je univerzalan simptom, prisutna u mnogim stanjima, a javlja se i kao samostalna dijagnoza. U novije vrijeme primarne glavobolje se ozbiljnije razmatraju u kontekstu simptoma multiple skleroze iako nisu bile uobičajeno navođene u kliničku sliku. Prema Internacionalnom društvu glavobolja u primarne se ubrajaju migrene, tenzijske glavobolje i cluster glavobolje (35). Migrene su vaskularne, paroksizmalne glavobolje koje su rekurentne, nastupaju obično pred pubertet i češće su u žena nego u muškaraca i do tri puta. Obiteljske anamneze oboljelih od migrene ukazuju i na genetsku predispoziciju. Bol obično zahvaća polovicu glave uz popratne simptome kao što su mučnina, vrtoglavica i osjetljivost na svjetlost. Prije nastupa migrene može se pojaviti aura (36). Tenzijska glavobolja je glavobolja koja nastaje zbog mišićne kontrakcije. To je najčešći tip glavobolje i ono što se danas opisuje kao 'svakodnevna glavobolja'. Obično su obostrane, tupog karaktera ili stezanja. Žene neznatno više pate od tenzijskih glavobolja, a za razliku od migrena nemaju aure ni popratne znakove (37). Cluster glavobolje su najmanje zastupljene od primarnih glavobolja. Karakterizira ih izrazito jaka bol koja je lokalizirana periorbitalno i obično se javlja tijekom noći (38).

Brojna istraživanja u novije vrijeme pokazala su kako su primarne glavobolje čest komorbiditet kod MS-a. Migrene su najčešći tip primarnih glavobolja kod pacijenata koji boluju od RRMS. (39 – 41 ). Trenutno najnovija studija provedena u Brazilu na 746 pacijenata s multiplom sklerozom potvrdila je učestalu pojavnost migrena kod pacijenata s MS-om gdje je čak 54,1 % ispitanika patilo od migrene, a 42,9 % od tenzijske glavobolje. Samo mali postotak ispitanika imao je neklasificirane glavobolje (41).

Nakon što je utvrđen komorbiditet primarnih glavobolja, neka od istraživanja su se usmjerila na otkrivanje mehanizma nastanka migrene kod multiple skleroze. Pitanje koje se nameće, a na koje ni danas nema odgovora je, nastaje li migrena zbog multiple skleroze ili je migrena jedan od rizičnih faktora i prethodi nastanku osnovne bolesti. S neurobiološkog stajališta upalne demijelinizacijske lezije mogu izazvati glavobolju ometajući puteve koji su uključeni u patogenezu primarnih glavobolja, poglavito lezije moždanog debla i gornje cervikalne kralježnice (42). Literatura je podijeljena oko mogućih specifično lokaliziranih lezija za razvoj migrene. Iako su neke studije zabilježile značajnu povezanost lezija u moždanom deblu i diencefalonu kod pacijenata s migrenom u usporedbi s onima koji nisu razvili migrenu, druge studije u svojim istraživanjima nisu pronašle istu poveznicu (42, 43). Ostali potencijalni

mehanizmi nastanka migrena su i smanjena koncentracija serotonina u cerebrospinalnom likvoru, hipofunkcija simpatikusa ili preveliko otpuštanje citokina kod pacijenata s MS-om. Svi navedeni modeli govore u korist razvoja migrene nakon pojave multiple skleroze, odnosno razvoja migrene zbog pojave multiple skleroze. Suprotno tome, mnoga istraživanja su ukazala na pojavnost migrene prije bilo kojih drugih neuroloških simptoma. Na taj način migrena bi se mogla tumačiti i kao rizični faktor za razvoj MS-a (44). Neki od predloženih mehanizama ovoga modela govore o utjecaju aure kod migrene. Naime, aure su specifičan događaj u mozgu koje, između ostalog, aktiviraju i metaloproteinaze, enzime koji oslabljuju krvno moždano barijeru i pospješuju prelazak upalnih medijatora i T stanica u SŽS. Navedeni događaj znatno pridonosi razvoju upale u SŽS. Također, epidemiologija nudi jedno od objašnjenja. Oba stanja se javljaju češće kod žena, bjelkinja, u srednjoj životnoj dobi pa je moguće da genetske predispozicije i hormonalna stanja imaju ulogu u patofiziologiji (42).

Radiološke studije su pokazale kako lezije kralježničke moždine učestalije kod pacijenata s tenzijskim glavoboljama, sugerirajući da je descedenti, inhibitorni nociceptivni put vjerojatno zahvaćen s lezijama (43). U brazilskoj studiji s 746 ispitanika, tenzijsku glavobolju je prijavilo čak 42,9 % pacijenata, odmah iza migrene (41). Danas se učestalost tenzijskih glavobolja procjenjuje između 21 % - 48 %. Ovako nespecifičan, veliki raspon pojavnosti je najviše zbog razlika u metodologiji pri prikupljanju podataka. U nekoliko studija je navedeno da se tenzijske glavobolje javljaju nešto više kod muškaraca i češće u PPMS (42).

Komorbiditet glavobolja kod pacijenata s MS-om ne bi trebao biti zanemaren. Iako postoje varijabilnost u prevalenciji kao i u vremenu pojavljivanja, pojavnost glavobolja je evidentna kod pacijenata s MS i kao takve trebale bi biti uključene u kliničku sliku (40).

### **1.8. Utjecaj terapije MS-a na pojavnost primarnih glavobolja**

Interferon  $\beta$  je lijek prve linije terapije koja modificira tijek bolesti. To je izbor broj jedan u preko dvadeset zemalja kod relapsno-remitirajućeg oblika zbog svoje efikasnosti i pozitivnog utjecaja na tijek bolesti (45). Do nedavno, nuspojave interferona su se svodile na simptome nalik gripi, umor i utjecaj na neke laboratorijske parametre. Međutim, mnoge studije su do sada ukazale na glavobolje kao nuspojavu interferona (40, 46, 47, 48). Ispitanici su najviše prijavljivali nastup migrena, potom tenzijskih glavobolja, i mali postotak neklasificirane glavobolje. Osim pojavljivanja *de novo* glavobolja, interferon  $\beta$  utjecao je i na već postojeće glavobolje (47). Studija provedena na 796 ispitanika pokazala kako su se već postojeće

glavobolje pogoršale već nakon 4 tjedna uzimanja interferona u više od polovice ispitanika. Ista studija navela slučajeve prelaska tenzijskog tipa glavobolje u mirenu bez aure nakon korištenja interferona  $\beta$ . Glavobolje nisu zabilježene kod pacijenata koji su uzimali druge lijekove prve linije, npr. glatiramer acetat (49). Stoga se danas postavlja pitanje odabira i izbora lijeka prve linije kod pacijenata koji već imaju razvijenu neku od primarnih glavobolja.

### **1.9. Kvaliteta života pacijenata s multiplom sklerozom**

Osobe oboljele od multiple skleroze prijavljuju nižu kvalitetu života uspoređujući s globalnom populacijom. Zahvaćenost motorike, osjeta i poremećaja ravnoteže utječu na svakodnevno funkcioniranje pacijenata te isto može voditi do invaliditeta. Jedan od najučestalijih simptoma MS-a je umor. Umor se opisuje kao nekontrolirana apatija, manjak energije, osjećaj iscrpljenosti. Problematika umora je što se ne može objektivno evaluirati, ali po navodima pacijenata umanjuje njihove aktivnosti (50). Utjecaj na kvalitetu života kod pacijenata s MS imaju i pridruženi psihički i fizički komorbiditeti. Pacijenti s psihijatrijskim komorbiditetima depresije i anksioznosti bilježe nižu kvalitetu života i imaju veći utjecaj na kvalitetu života od fizičkih. Pokazalo se i da fizički komorbiditeti kod pacijenata s MS-om znatno pogoršavaju psihičke komorbiditete (51). Kod pacijenata s RRMS, glavobolje zahvaćaju dnevne aktivnosti, raspoloženje i sposobnost koncentriranja. Umor, iritabilnost su naglašeniji kod pacijenata s MS i primarnim glavoboljama. U prospektivnoj studiji Tabbyja i suradnika, u kojoj je sudjelovalo 72 pacijenta s MS-om i komorbiditetom primarnih glavobolja, njih 34 % navodi potrebu za odmorom nakon svake epizode glavobolje. Neki od njih su prijavili da moraju i prileći. Većina pacijenata s primarnim glavoboljama navodi da je barem jednom doživjela izuzetne jake glavobolje. Navedeni čimbenici mogu ugroziti pacijentovu sposobnost da održi stabilno zaposlenje što može rezultirati ekonomskim i socijalnim teretom (40).

## **2. CILJEVI RADA**

1. Ispitati prisutnost, intenzitet i vrstu primarnih glavobolja kod pacijenata s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom
2. Ispitati utjecaj primarnih glavobolja na kvalitetu života kod pacijenata s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom
3. Ispitati utjecaj terapije multiple skleroze na pojavnost primarnih glavobolja kod pacijenata s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Rad je izrađen kao presječna studija pacijenata liječenih u Ambulanti za glavobolje i Ambulanti za demijelinizacijske bolesti na Klinici za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek.

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 30 pacijenata kojima je dijagnosticirana relapsno-remitirajuća multipla skleroza te su liječeni u Ambulanti za glavobolje i Ambulanti za demijelinizacijske bolesti na Klinici za neurologiju, KBC Osijek. Ispitanici su dobrovoljno dali pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Prikupljena dokumentacija obuhvaća arhivske podatke pacijenata liječenih pod dijagnozom MS-a.

#### 3.3. Metode

Kako bi se prikupili podaci o pacijentima kojima je dijagnosticirana relapsno-remitirajuća multipla skleroza, korišteni su podaci iz arhive Klinike za neurologiju, KBC Osijek. Osim arhivskih podataka, u ovom su se istraživanju koristili podaci dobiveni anketnim upitnicima. Prije ispunjavanja upitnika, sudionici su zaprimili obrazac informiranog pristanka te se nakon potpisivanja obrasca nastavilo s istraživanjem. Uslijedilo je ispunjavanje anketnog upitnika koji se sastojao od dva dijela. Prvi su dio činili demografski podaci: spol, dob, mjesto stanovanja, završeno obrazovanje, radni odnos, bračno stanje, radno ograničenje uz pitanje o komorbiditetu s kroničnim bolestima. Drugi se dio sastojao od pitanja vezanih uz povijest multiple skleroze i postojanosti primarnih glavobolja: migrene, tenzijske glavobolje i cluster glavobolje. Pitanja o povijesti multiple skleroze obuhvaćala su: dob javljanja prvih simptoma MS, dob postavljanja dijagnoze MS, broj relapsa, posljednji EDSS, korištenje terapije za MS. Pitanja vezana uz glavobolje odnosila su se na vrijeme kada su započele glavobolje, obiteljska sklonost glavoboljama, intenzitet, trajanje i učestalost glavobolja, lokaciju boli, kakvoću boli, popratne simptome glavobolja te utjecaj lijekova na glavobolje. Konačno, sudionici su odgovarali na pitanja o utjecaju MS na svakodnevno funkcioniranje. Intenzitet boli u glavobolji ispitivao se pomoću vizualne analogne ljestvice (VAS). Svi su navedeni dijelovi anketnog upitnika tiskani na papiru i ispunjavani upisivanjem i zaokruživanjem, tj. koristila se metoda papir-olovka.

Za ispitivanje kvalitete života vezanim uz zdravlje pacijenata koristio se SF-36v2 (engl. *Generic Quality of Life Measure: Health Status Questionnaire SF-36*) upitnik koji uključuje samoprocjene sudionika o vlastitom zdravlju. Sastoji se od 36 pitanja obuhvaćajući osam čestica funkcioniranja: tjelesno funkcioniranje (PF, engl. *physical functioning*), ograničenje aktivnosti zbog tjelesnih oštećenja (RP, engl. *role physical*), tjelesna bol (BP, engl. *bodily pain*), opće stanje (zdravlje) (GH, engl. *general health*), vitalnost (VT, engl. *vitality*), društvene aktivnosti (SF, engl. *social functioning*), ograničenje aktivnosti zbog psihičkih i emocionalnih oštećenja (RE, engl. *role emotional*) i mentalno zdravlje (MH, engl. *mental health*). Navedene čestice čine dvije domene: Domenu tjelesnog zdravlja (koju čine PF, RP, BP, GH, VT) i Domenu mentalnog zdravlja (GH, VT, SF, RE, MH). Pitanje o usporedbi trenutnog stanja s prošlim jedino je pitanje koje se ne ubraja u čestice. Svaka čestica se boduje na skali od 0 do 100 pri čemu veći zbroj označava bolje funkcioniranje u pojedinoj kategoriji. Rezultati se formiraju kao prosječne vrijednosti pri čemu se ukupan rezultat može izračunati za pojedini česticu, domenu i za cijelu skalu. Rezultati upitnika upućuju na samoprocijenjeno zdravstveno stanje te mogućnosti obavljanja uobičajenih aktivnosti. Upitnik je preveden i validiran na uzorku hrvatske populacije pri čemu prosječne vrijednosti za hrvatsku populaciju iznose: tjelesno funkcioniranje (PF) 69,94, ograničenja aktivnosti zbog tjelesnih oštećenja (RP) 63,01, tjelesna bol (BP) 64,51, opće zdravlje (GH) 53,40, vitalnost i životna energija (VT) 51,85, društvene aktivnosti (SF) 72,96, ograničenja aktivnosti zbog emocionalnih oštećenja (RE) 72,42 i mentalno zdravlje (MH) 61,71 (52).

### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli testirane su Mann – Whitneyjevim U testom. Ocjena povezanosti iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho). Sve su p vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu koristio se statistički paket MedCalc Statistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).

#### 4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 30 ispitanika koji imaju potvrđenu dijagnozu relapsno-remitirajuće multiple skleroze. Od 30 ispitanika, 21 je naveo da ima primarne glavobolje. S obzirom na spol nema statistički značajne razlike u odnosu na postojanost primarnih glavobolja (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela broja ispitanika po spolu i postojanosti primarnih glavobolja

Spol	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	p*
Muškarci	3/21	4/9	7 (23)	0,15
Žene	18/21	5/9	23 (77)	
Ukupno(%)	21/21	9/9	30 (100)	

\* $\chi^2$  test

Središnja vrijednost dobi ispitanika iznosi 40,5 godina (interkvartilnog raspona 31 do 48 godina) u rasponu od 19 do 61 godine. Između skupina ispitanika postoji statistički značajna razlika u srednjoj vrijednosti dobi pri čemu je prosječna dob veća kod skupine ispitanika s primarnim glavoboljama (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika s multiplom sklerozom po dobi i postojanosti primarnih glavobolja

	Medijan (interkvartilni raspon)			p*
	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	
Dob ispitanika s MS	43 (38,5 – 49)	34 (24 – 39,5)	40,5 (31-48)	<b>0,04*</b>

\*Mann – Whitneyjev U test

Prema mjestu stanovanja, 20 (66 %) ispitanika živi na području grada, dok njih 10 (33 %) živi u ruralnim područjima. Između sudionika ne postoji značajna razlika u mjestu stanovanja (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika po mjestu stanovanja i postojanosti primarnih glavobolja

Mjesto stanovanja	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	p*
Grad	13/21	7/9	20 (67)	0,68
Selo	8/21	2/9	10 (33)	
Ukupno(%)	21/21	9/9	30 (100)	

\*Fisherov egzaktni test

Uzevši u obzir završeno obrazovanje ispitanika, najviše sudionika ima završenu srednjoškolsku razinu obrazovanja. Ispitanici se ne razlikuju značajno prema završenom obrazovanju (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika po završenoj razini obrazovanja i postojanosti primarnih glavobolja

Završeno obrazovanje	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	p*
Srednja škola	17/21	6/9	23 (77)	0,62
Viša škola	2/21	1/9	10 (10)	
Fakultet	2/21	2/9	4 (13)	
Ukupno(%)	21/21	9/9	30 (100)	

\* $\chi^2$  test

S obzirom na radni status, 12 (40 %) ispitanika je zaposleno, nezaposleno je 10 (33 %) ispitanika, umirovljenika je 5 (17 %), a studenata i učenika tri (10 %). Raspodjela ispitanika prema radnom statusu i postojanosti primarnih glavobolje nije značajna (Tablica 5).



Tablica 5. Raspodjela broja ispitanika po radnom statusu i postojanosti primarnih glavobolja

Radni status ispitanika	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	p*
Nezaposleni	5/21	5/9	10 (33)	0,24
Zaposleni	9/21	3/9	12 (40)	
Umirovljenici	5/21	0/9	5 (17)	
Studenti i učenici	2/21	1/9	3 (10)	
Ukupno(%)	21/21	9/9	30 (100)	

\* $\chi^2$  test

Što se tiče bračnog statusa, 57 % sudionika izjavilo je kako je oženjeno/udano, dok je jedan (3 %) ispitanik udovac ili udovica. Ne postoji značajna razlika u bračnome statusu ispitanika s obzirom na primarne glavobolje (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema bračnom statusu i postojanosti primarnih glavobolja

Bračni status	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	p*
U braku	14//21	3/9	17 (57)	0,27
Neoženjen/neudana	5/21	5/9	10 (33)	
Razveden/a	1/21	1/9	2 (7)	
Udovac/ica	1/21	0/9	1 (3)	
Ukupno(%)	21/21	9/9	30 (100)	

\* $\chi^2$  test

Bez radnog ograničenja je 20 (74 %) ispitanika, dok ih je troje (11 %) s privremenom, a jedan ispitanik s trajnom nesposobnosti (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela broja ispitanika po radnom ograničenju i postojanosti primarnih glavobolja

Radno ograničenje	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	p*
Bez radnog ograničenja	12/19	8/8	20/27	0,24
Radim posao kao i prije uz manje modifikacije	2/19	0 (0)	2/27	
Privremena radna nesposobnost	3/19	0 (0)	3/27	
Trajna nesposobnost	2/19	0 (0)	2/27	
Ukupno(%)	19/19	8/8	27/27	

\* $\chi^2$  test

Devet ispitanika (30 %) boluje od neke kronične bolesti (reumatološke bolesti, bolest štitnjače, depresija, epilepsija, hipertenzija, maligna bolest, koronarna bolest srca) (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela broja ispitanika po komorbiditetu s kroničnim bolestima i postojanosti primarnih glavobolja

Komorbiditet	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	p*
Da	8/21	1/9	9 (30)	0,21
Ne	13/21	8/9	21 (70)	
Ukupno(%)	21/21	9/9	30 (100)	

\*Fisherov egzakti test

#### 4.1. Osnovni pokazatelji bolesti po ispitivanim skupinama

Od 21 ispitanika s primarnom glavoboljom, 3 su bila u relapsu za vrijeme provedbe istraživanja (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela sudionika prema trenutnom statusu bolesti

Status bolesti	Ispitanici s primarnim glavoboljama
Relaps	3/30
Remisija	18/30

Dob javljanja prvih simptoma MS je značajno niža kod ispitanika bez primarnih glavobolja, medijana 19 godina (interkvartilnog raspona od 15 do 31 godinu) (Mann Whitney U test,  $p = 0,04$ ) (Tablica 10).

Tablica 10. Dob javljanja prvih simptoma multiple skleroze (MS) prema skupinama ispitanika i prisutnosti primarnih glavobolja

	Medijan (interkvartilni raspon)			p*
	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	
Dob javljanja prvih simptoma MS	24,5 (24,5 – 42)	19 (15 – 31)	32,5 (18,8 – 40,3)	<b>0,04*</b>

\*Mann – Whitneyjev U test

Dob kod postavljanja dijagnoze MS značajno je niža u skupini ispitanika bez značajnih glavobolja (Mann Whitney U test,  $p = 0,01$ ) (Tablica 11).

Tablica 11. Dob postavljanja dijagnoze multiple skleroze (MS) prema skupinama i prisutnosti primarnih glavobolja

	Medijan (interkvartilni raspon)			p*
	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	
Dob dijagnosticiranja MS	37 (28 – 44,5)	20 (18 – 31)	33 (20 – 41,3)	<b>0,01</b>

\*Mann – Whitneyjev U test

Terapiju za MS uzima 17 (57 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na postojanost glavobolje (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela broja ispitanika prema uzimanju terapije za multiplu sklerozu (MS) i postojanosti primarnih glavobolja

Uzimanje terapije za MS	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	p*
Da	12/21	5/9	17 (57)	> 0,99
Ne	9/21	4/9	13 (43)	
Ukupno(%)	21/21	9/9	30 (100)	

\*Fisherov egzaktni test

Troje (18 %) je ispitanika prijavilo kako trenutno uzima kortikosteroide, 11 (65 %) ispitanika uzima lijekove prve linije terapije koja modificira tijek bolesti (DMT), 5 (29 %) ispitanika uzima lijekove iz druge linije DMT-a, dok 2 (12 %) ispitanika prijavljuje kako trenutno konzumiraju lijekove iz kliničkih ispitivanja (Tablica 13).

Tablica 13. Raspodjela korisnika prema terapiji lijekovima za modificiranje tijeka bolesti (DMT) za multiplu sklerozu i prisutnosti primarnih glavobolja

DMT	Broj (%) ispitanika			p*
	Ispitanici s primarnim glavoboljama (%)	Ispitanici bez primarnih glavobolja (%)	Ukupni broj korištenih terapija (%)	
Teriflunomid (Aubaggio®)	2 (17)	1 (20)	3 (18)	> 0,99
Dimetil fumarat (Tecfidera®)	2 (17)	1 (20)	3 (18)	> 0,99
Interferon β-1a (Plegridy®)	2 (17)	1 (20)	3 (18)	> 0,99
Glatiramer acetat (Copaxone®)	1 (8)	1 (20)	2 (12)	0,52
Alemtuzamab (Lemtrada®)	1 (8)	0 (0)	1 (6)	> 0,99
Ocrelizumab (Ocrevus®)	2 (17)	2 (40)	4 (24)	0,54
Studija (Ublituximab®, Ozanimod®)	2 (17)	0 (0)	2 (12)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test

Medijan za broj relapsa od postavljanja dijagnoze iznosi 4 (interkvartilnog raspona od 2,4 do 6,1) u ukupnom uzorku pacijenata. Među ispitivanim skupina ne postoji značajna razlika u broju relapsa (Tablica 14).

Tablica 14. Središnja vrijednost relapsa u multiploj sklerozi prema postojanosti primarnih glavobolja

	Medijan (interkvartilni raspon)			p*
	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	
Broj relapsa	4 (2,3 – 6)	4 (2,5 – 10,5)	4 (2,4 – 6,1)	0,75
Ukupno(%)	21/21	9/9	30 (100)	

\* $\chi^2$  test

Nema značajne razlike u EDSS-u po skupinama s obzirom na postojanost primarnih glavobolja (Tablica 15).

Tablica 15. Rezultat proširene ljestvice onesposobljenosti (EDSS) po skupinama ispitanika s multiplom sklerozom i postojanosti primarnih glavobolja

	Medijan (interkvartilni raspon)			p*
	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	
EDSS	3,5 (2,5 – 4,5)	3,5 (2,3 – 4,5)	3,5 (2,7 – 4,5)	0,96

\*Mann – Whitneyjev U test

#### 4.2. Osnovni pokazatelji bolesti kod ispitanika s primarnim glavoboljama

Osnovni pokazatelji bolesti kod ispitanika s primarnim glavoboljama upućuju da su se kod većine ispitanika glavobolje javile prije pojave prvih znakova MS, a da su pogoršanje glavobolja osjetili nakon prvih simptoma MS. Osim toga, većina ispitanika ističe kako u njihovoj obitelji ne postoji sklonost glavoboljama (Tablica 16).

Tablica 16. Osnovni pokazatelji bolesti kod ispitanika s primarnim glavoboljama u multiploj sklerozi (MS)

Pokazatelji	Ispitanici s primarnim glavoboljama (%)
Prije simptoma	14 (67)
Poslije simptoma MS	7 (33)
Obiteljska sklonost glavoboljama	6 (29)
Bez obiteljske sklonosti glavoboljama	15 (71)
Pogoršanje glavobolja nakon simptoma MS	12 (57)
Bez pogoršanja glavobolja nakon simptoma MS	9 (43)

Većina ispitanika opisuje svoje glavobolje kao tenzijske pri čemu ispitanici navode kako prosječno jednom ili više puta tjedno te jednom ili više puta mjesečno pate od glavobolja. U prosjeku glavobolje kod ispitanika traju do 4 sata (67 %) (Tablica 17).

Tablica 17. Tip glavobolja kod ispitanika s primarnim glavoboljama u multiploj sklerozi

Tip primarne glavobolja	Ispitanici s primarnim glavoboljama
Migrena	3/21
Tenzijska glavobolja	17/21
Cluster glavobolja	1/21
Ukupno(%)	21/21

Po pitanju intenziteta boli, ispitanici u najvećoj mjeri navode kako se njihova bol može opisati u rasponu od umjerene, srednje jake i jake boli (Tablica 18). Skupine ispitanika prema kriteriju uzimanja lijekova za MS ne razlikuju se prema intenzitetu boli glavobolja. Kada su zatraženi da opišu bol, ispitanici najčešće prijavljuju bol kao pulsirajuću i konstantnu.

Tablica 18. Intenzitet glavobolja prema ispitivanim skupinama s multiplom sklerozom (MS)

Intenzitet glavobolja	Ispitanici koji uzimaju terapiju za MS	Ispitanici koji ne uzimaju terapiju za MS	Ukupno	p*
Nema boli	1/12	0/9	1/21	0,87
Umjerena bol	3/12	2/9	5/21	
Srednje jaka bol	5/12	3/9	8/21	
Jaka bol	2/12	3/9	5/21	
Najjača zamisliva bol	1/12	1/9	2/21	
Ukupno(%)	12/12	9/9	21/21	

Nadalje, prema vizualnoj analognoj ljestvici (VAS), središnja vrijednost boli glavobolja iznosi 6 (interkvartilnog raspona 4 do 7,8) pri čemu ne postoji značajna razlika po procijenjenoj boli glavobolja s obzirom na uzimanje terapije za MS (Tablica 19).

Tablica 19. Središnje vrijednosti vizualne analogne ljestvice boli (VAS) kod ispitivanih skupina s multiplom sklerozom (MS)

	Medijan (interkvartilni raspon)		Ukupno	p*
	Ispitanici koji uzimaju terapiju za MS	Ispitanici koji ne uzimaju terapiju za MS		
VAS	6 (4 - 7)	7 (3 – 8,5)	6 (4 – 7,8)	0,82

\*Mann – Whitneyjev U test

Podaci pokazuju kako se najveći broj glavobolja javlja na području zatiljka, a najmanje na području vrata (Tablica 20).

Tablica 20. Lokacija glavobolja kod ispitanika s primarnim glavoboljama

Lokacija glavobolja	Da (%)	Ne (%)
Lijeva strana	3 (14)	18 (86)
Desna strana	5 (24)	16 (76)
Obostrano	8 (38)	13 (62)
U području čela	6 (29)	15 (71)
U području sljepoočnica	6 (29)	15 (71)
Iza očiju	5 (24)	16 (76)
Na zatiljku	10 (48)	11 (52)
U vratu	2 (10)	19 (90)

Što se tiče postojanosti popratnih simptoma glavobolja, 18 (87 %) ispitanika navodi kako ne doživljava popratne simptome. Kod preostalih se ispitanika od popratnih simptoma javljaju: mučnina (29 %), vrtoglavica (52 %), preosjetljivost na svjetlo (29 %) te preosjetljivost na zvuk (24 %).

#### **4.3. Osnovni pokazatelji kvalitete života kod ispitanika**

Kvaliteta života ispitanika s MS ispitivala se pomoću SF-36v2 upitnikom. Središnja vrijednost koju su ispitanici ostvarili na cijelom upitniku iznosi 40,63 (interkvartilnog raspona od 23,19 do 70,31). Središnje su se vrijednosti izračunale i za pojedinačne čestice ovog upitnika pri čemu se kao najviši ističu medijani za česticu tjelesnog funkcioniranja, tjelesne boli, društvene aktivnosti i mentalnog zdravlja (Tablica 21).

#### **4.4. Osnovni pokazatelji kvalitete života kod ispitanika s primarnim glavoboljama**

Središnje su vrijednosti izračunate i s obzirom na pojavnost glavobolja kod ispitanika. Kod skupine ispitanika s primarnim glavoboljama, središnja vrijednost ukupnog rezultata na upitniku iznosi 35 (interkvartilnog raspona 16,25 do 56,88). Što se tiče specifičnih čestica, najveće zadovoljstvo ispitanici iskazuju na česticu Tjelesnog funkcioniranja i Društvenog funkcioniranja (Tablica 21).

Kod skupine ispitanika bez primarnih glavobolja, središnja vrijednost ukupnog rezultata na upitniku iznosi 43,75 (interkvartilnog raspona 35 do 87,5). Ispitanici pokazuju najveće zadovoljstvo na česticama Tjelesnog funkcioniranja, Ograničenja aktivnosti zbog tjelesnih oštećenja te Ograničenja aktivnosti zbog psihičkih i emocionalnih oštećenja (Tablica 21).

Postoji značajna razlika između odgovora ispitanika na česticama Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnih oštećenja (Mann Whitney U test,  $p = 0,03$ ), na domeni Tjelesnog zdravlja Mann Whitney U test,  $p = 0,01$ ) i na ukupnom rezultatu cijelog upitnik Mann Whitney U test,  $p = 0,04$ ) pri čemu ispitanici koji nemaju primarne glavobolje iskazuju veće zadovoljstvo na navedenim područjima (Tablica 21).



Tablica 21. Rezultati SF36-v2 upitnika s obzirom na prisutnost primarnih glavobolja u bolesnika s multiplom sklerozom

Rezultati SF36-v2 upitnika	Medijan (interkvartilni raspon)			p*
	Ispitanici s primarnim glavoboljama	Ispitanici bez primarnih glavobolja	Ukupno	
Tjelesno funkcioniranje	50 (12,5 – 100)	100 (50 – 100)	50 (43,75 – 100)	0,66
Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnih oštećenja	0 (0 – 100)	100 (0 – 100)	0 (0 – 100)	<b>0,03</b>
Tjelesna bol	45 (22,5 – 70)	90 (45 – 100)	51,25 (30 – 92,5)	0,06
Opće stanje	25 (2 – 50)	25 (13 – 75)	25 (2,5 - 56,25)	0,42
Vitalnost	35 (2,5 – 57,5)	50 (30 – 80)	40 (25 – 65)	0,06
Društvene aktivnosti	50 (31,25 – 68,75)	50 (31,25 – 100)	50 (34,38 – 100)	0,71
Ograničenja aktivnosti zbog psihičkih i emocionalnih oštećenja	0 (0 – 100)	100 (0 – 100)	0 (0 – 100)	0,26
Mentalno zdravlje	40 (40 – 80)	80 (50 – 80)	60 (40 – 80)	0,13
Tjelesno zdravlje	30 (6,5 – 56,25 )	57,5 (35 – 95)	38,13 (21,88 – 70)	<b>0,01</b>
Mentalno zdravlje	37,5 (20 – 72,5)	50 (27,5 – 80)	38,75 (23,75 – 80)	0,20
Ukupno SF36-v2 skala	35 (16,25 – 56,88)	43,75 (35 – 87,5)	40,63 (23,19 – 70,31)	<b>0,04</b>
Procjena zdravlja u odnosu na prošlu godinu	25 (25 – 50)	50 (25 – 75)	50 (0 – 56,25)	0,07

\*Mann - Whitney U test

Između skupina ne postoji značajna razlika u procjeni zdravlja u odnosu na prošlu godinu.

#### 4.5. Povezanost intenziteta boli glavobolja s rezultatima na upitniku SF-36v2

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenila se povezanost procijenjenog intenziteta boli (VAS) glavobolja s kvalitetom života (SF-36v2) kod osoba sa značajnim glavoboljama. Značajna je povezanost središnje vrijednosti boli i domene Tjelesnog zdravlja kod sudionika koji uzimaju terapiju za MS, odnosno što je veća prosječna bol kod glavobolje, niže su ocjene domene Tjelesnog zdravlja ( $Rho = -0,629$   $p = 0,04$ ) (Tablica 22).

Tablica 22. Povezanost prosječnog intenziteta boli u glavobolja s SF-36v2 upitnikom u ispitanika sa primarnim glavoboljama prema kriteriju uzimanja terapije za multiplu sklerozu

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (p vrijednost) <b>prosječnog intenziteta boli u glavoboljama</b>	
	Uzimaju terapiju za MS	Ne uzimaju terapiju za MS
Tjelesno funkcioniranje	-0,251 (0,46)	-0,053 (0,89)
Ograničenje zbog tjelesnih oštećenja	-0,360 (0,27)	-0,127 (0,75)
Tjelesna bol	-0,562 (0,72)	-0,212 (0,58)
Doživljaj općeg zdravlja	-0,154 (0,65)	-0,164 (0,67)
Vitalnost	-0,582 (0,08)	0,119 (0,76)
Društvene aktivnosti	-0,244 (0,47)	-0,017 (0,97)
Ograničenje zbog emocionalnih oštećenja	-0,338 (0,31)	-0,276 (0,47)
Mentalno zdravlje	-0,487 (0,15)	0,237 (0,54)
Tjelesno zdravlje	<b>-0,629 (0,04)</b>	-0,042 (0,91)
Mentalno zdravlje	-0,293 (0,38)	0,05 (0,90)
SF-36 ukupno	-0,463 (0,15)	-0,08 (0,85)

## 5. RASPRAVA

Multipla skleroza predstavlja glavni uzrok invalidnosti kod mlađih odraslih. Riječ je složenoj bolesti široke kliničke slike i čestih komorbiditeta. Jedan od komorbiditeta su i glavobolje, poglavito primarne. Dugo vremena su glavobolje i MS bili razdvojeni, klinički i dijagnostički. Novije studije počele su dovoditi u pitanje to razdvajanje, ali i prevalenciju, učestalost i vrstu glavobolja. MS znatno utječe na kvalitetu života pacijenata, na svim razinama (fizičkoj, psihičkoj i socijalnoj), a glavobolje kao komorbiditet navedeno dodatno otežavaju (53).

U ovom istraživanju, sudjelovalo je 30 ispitanika s dijagnozom RRMS od kojih je 21 ispitanik naveo postojanost primarne glavobolje. Ne postoji statistički značajna razlika u raspodjeli spola prema skupinama pojavnosti glavobolja. Većina studija danas bilježi veću prevalenciju primarnih glavobolja u žena s RRMS. Moguće objašnjenje je što su svjetske studije provedene na većem uzorku. Prevalencija i MS-a i migrena je veća u ženskog spola (41, 53). Također, ne postoje statističke razlike u podjeli ispitanika po mjestu stanovanja i završenom obrazovanju. Skupina pacijenata s primarnim glavoboljama većinski živi u gradu i imaju srednju stručnu spremu. Središnja vrijednost dobi postavljanja dijagnoze je 33 godine što je očekivan rezultat s obzirom da je MS bolest mladog čovjek. Do sad su zabilježena svega 0,3 % slučajeva nastupa bolesti prije desete godine života, i rijetki slučajevi s prvom pojavom bolesti poslije pedesete. Prva pojava simptoma u kasnijoj životnoj dobi obično ima lošiji klinički tijek i progresivnog je karaktera (54).

Najveći broj pacijenata je naveo da ima tenzijske glavobolje. Rezultati dosadašnjih studija pokazuju kako su migrene puno češće od tenzijskih glavobolja pa ovakav rezultat nije u skladu s većinskim svjetskim istraživanjima (39 - 41). Razlog ovakvom rezultatu može biti nedovoljno velik uzorak, nepostojanje statistički značajne razlike po spolu ispitanika u ovom istraživanju, ali i pojava tenzijskog tipa glavobolje u općoj populaciji koja je veća nego pojava migrena.

Uspoređujući dob pacijenata s primarnim glavoboljama i bez njih, dobivena je statistički značajna razlika, odnosno dob ispitanika s primarnim glavoboljama je značajno veća. Ovakav rezultat može se objasniti incidencijom primarnih glavobolja koja je nešto veća u srednjoj životnoj dobi. Drugo moguće objašnjenje je i pojava primarnih glavobolja u zreom stadiju bolesti kada je demijelinizacijski proces zahvatio puteve za patogenezu glavobolja. Kod dobi javljanja prvih simptoma MS-a kod ispitanika s primarnim glavoboljama i onih bez primarnih glavobolja uočena je statistički značajna razlika. Ispitanici bez primarnih glavobolja bilježe

raniji nastup prvih simptoma, kao i raniju dob dijagnosticiranja MS-a. Ovakav rezultat razlikuje se od trenutno dostupnih saznanja. Istraživanje provedeno 2008. godine na većem uzorku nije bilježilo razlike u nastupu prvih znakova multiple skleroze kod pacijenata s glavobolja ili bez njih (55). Raniji nastup pojave neuroloških simptoma kod pacijenata koji boluju od primarnih glavobolja mogao bi imati značaj za prognozu bolesti i odabir terapije.

Kod ispitivanog radnog ograničenja nema značajne statističke razlike kod pacijenata s i bez primarnih glavobolja kao ni kod radnog statusa. Međutim, u Tablici 7 može se vidjeti da je veći broj ispitanika s primarnim glavoboljama označio kako radi posao uz manje modifikacije, privremenu radnu nesposobnost ili trajnu nesposobnost. Nedavna studija koja je obuhvatila šesnaest europskih zemalja kako bi procijenila utjecaj MS-a na radnu sposobnost i radna ograničenja, došla je do rezultata da zaposlenost varira od 81,9 % kod pacijenata bez izraženijih simptoma pa sve do 8,2 % kod pacijenata s invaliditetom zbog MS-a. Ista studija govori i o nevidljivim simptomima kao bitnim čimbenicima zaposlenja, poput umora koji je jedan od najznačajnijih simptoma, kognitivnih promjena i opće slabosti. Zaposlenost i financijska sigurnost bitni su faktori kvalitete života i zadovoljstva pacijenta te narušavanje iste može utjecati na kliničku sliku (56).

Iako literatura najviše navodi depresiju, anksiozne poremećaje i neke druge autoimune bolesti, postoji veliki broj komorbiditeta koji se mogu javiti uz MS. Većina ispitanika u ovom istraživanju ne boluje od dodatnih kroničnih bolesti te nema ni značajne razlike kod ispitanika s primarnim glavoboljama i bez njih. Međutim, u skupini ispitanika s primarnim glavoboljama veći je broj ispitanika (38 %) naveo kako ima neki od dodatnih komorbiditeta za razliku od ispitanika bez primarnih glavobolja. Komorbidite koji su pacijenti navodili (bolesti štitnjače, koronarna bolest, maligna bolest) u skladu su sa svjetski dostupnom literaturom (32, 34).

U provedenom istraživanju nema statistički značajne razlike u ispitivanim skupinama s obzirom na uzimanje DMT-a. Većina radova danas ukazuje na povezanost između uzimanja lijekova prve linije DMT-a i pojave primarnih glavobolja, poglavito migrene. Najviše dostupnih radova vezano je za uzimanje interferon  $\beta$  i pojavu migrena (47, 48). Rezultat koji je dobiven u ovom istraživanju moguć je zbog malog ukupnog uzorka pacijenata, ali i malog uzorka pacijenata (samo 3) koji uzimaju interferon  $\beta$  u svojoj terapiji. S obzirom na brojne radove koji upućuju na povezanost interferona  $\beta$  i pojave glavobolja, slična istraživanja bi se mogla provesti na većem uzorku kako bi se ista potvrdila.

Pacijenti s primarnim glavoboljama su većinski (67 %) prijavili kako su im glavobolje nastupile prije prvih znakova multiple skleroze. S obzirom na to da vremenska pojavnost primarnih glavobolja u odnosu na pojavu prvih znakova MS-a danas aktualna tema istraživanja u neurologiji, ovakav rezultat bi išao u korist mišljenja kako glavobolje nastupaju prije pojave MS-a. Ako se isto u budućnosti i dokaže, onda bi primarne glavobolje mogli smatrati rizičnim ili predikativnim faktorom za razvoj MS-a (57). Pogoršanje glavobolja nakon pojave znakova MS-a i intenzitet boli također su ispitani. Bolesnici su većinski prijavili pogoršanje boli nakon pojave prvih znakova multiple skleroze. Literatura navodi da i do 70 % MS pacijenata razvije neki od akutnog ili kroničnog sindroma boli. U kroničnom sindromu boli veliki dio zauzimaju i razni oblici glavobolja pa je ovakav rezultat očekivan (58).

Najveći broj ispitanika je ocijenio intenzitet boli glavobolja kao srednje jaku bol, a sličan rezultati je dobiven i na VAS ljestvici. Na VAS ljestvici pacijenti su označavali subjektivni intenzitet boli prema svojoj procjeni. Nula je oznaka za izostanak boli, dok je deset za najjaču zamislivu bol. Središnja vrijednost boli glavobolja kod ispitivanih skupina iznosi šest što odgovara srednjem jakom intenzitetu koji se proteže od brojeva četiri do šest na VAS-u (59).

Kvaliteta života ispitanika ispitana je SF36-v2 standardiziranim upitnikom. Prije standardiziranog upitnika čak je 76 % pacijenata s primarnim glavoboljama odgovorilo kako im glavobolje znatno utječu na kvalitetu života što je pokazano i u studijama ranije gdje su pacijenti navodili kako su im glavobolje bile otežavajući faktor u svakodnevnom funkcioniranju (40).

Iako je aspekt tjelesne invalidnosti multiple skleroze od velikog značaja, mjerenje kvalitete života smatra se važnom u pogledu procjene napredovanja bolesti, liječenja i upravljanja zdravstvene skrbi. Kvaliteta života je višedimenzionalna konstrukcija koja mora u svome opisu sadržavati domene fizičkog i mentalnog zdravlja te socijalnu domenu (60).

Središnje vrijednosti dobivenih rezultata za pojedine čestice kod pacijenata s MS bez glavobolja bile su manje od prosječnih vrijednosti za hrvatsku populaciju u česticama općeg zdravlja, vitalnosti, društvene aktivnosti, ograničenja aktivnosti zbog emocionalnih oštećenja. U česticama tjelesnog funkcioniranja, ograničenja aktivnosti zbog tjelesnog oštećenja, tjelesne boli i mentalnog zdravlja ostvareni su viši rezultati u odnosu na prosječne vrijednosti hrvatske populacije. Ovakav rezultat mogao bi se objasniti time što je većina pacijenata u vrijeme provedbe istraživanja bila u remisiji. S druge strane, u skupini ispitanika s primarnim glavoboljama ostvareni su niži rezultati u svim česticama SF36-v2 upitnika. Jedna talijanska

studija provedena na većem uzorku pacijenata s MS-om pokazala je niže rezultate u svim česticama u odnosu na prosječne vrijednosti talijanske populacije, a najveće razlike su bile u tjelesnom funkcioniranju i ograničenju aktivnosti zbog tjelesnog oštećenja (61).

Ispitanici s primarnim glavoboljama statistički značajno više navode Ograničenja aktivnosti zbog tjelesnih oštećenja. Ovakav rezultat podupire i strana literatura u kojem RRMS pacijenti s primarnim glavoboljama navode kako su zbog istih bili primorani prekinuti aktivnosti ili čak prileći što odgovara Ograničenju aktivnosti u ovom upitniku (40). Nadalje, navedene se skupine ispitanika razlikuju i prema prosječnim rezultatima u domeni Tjelesnog zdravlja, točnije ispitanici bez primarnih glavobolja procjenjuju veće zadovoljstvo kvaliteteom svog tjelesnog zdravlja, nego ispitanici s primarnim glavoboljama. Konačno, postoji statistički značajna razlika u ukupnom rezultatu procijenjene kvalitete života s obzirom na zdravlje pri čemu ispitanici bez značajnih glavobolja ostvaruju više rezultate na ovom upitniku. Može se utvrditi kako ispitanici bez značajnih glavobolja iskazuju veće zadovoljstvo svojom kvalitetom života s obzirom na zdravstveno stanje.

Kod povezanosti procijenjene boli glavobolja s kvalitetom života pacijenata s primarnim glavobolja prema uzimanju lijekova DMT za MS uočen je statistički značajna negativna povezanost s domenom Tjelesno zdravlje kod pacijenata koji uzimaju terapiju za MS. Budući da se radi o negativnoj povezanosti, ovakav podatak upućuje da što je procjena boli glavobolja veća, ispitanici u prosjeku procjenjuju lošiju kvalitetu svog tjelesnog zdravlja. Moguće objašnjenje su rezultati novijih studija koje procjenjuju da pacijenti s MS i komorbiditetom glavobolja, poglavito migrena, bilježe povećanje u intenzitetu i frekvenciji bolnih sindroma, ali i neuroloških simptoma što narušava njihovu kvalitetu života (49, 62).

Istraživanje je provedeno kako bi se utvrdila pojavnost i komorbiditet primarnih glavobolja kod pacijenata s MS-om u KBC-u Osijek. S obzirom da je istraživanje potvrdilo postojanost primarnih glavobolja, isto bi se trebalo ponoviti na brojčano većem uzorku pacijenata kako bi se dobili statistički značajniji rezultati. Primarne glavobolje, bile rizičan faktor MS-a ili posljedica osnovne bolesti, odnosno demijelinizacije, treba shvatiti ozbiljno. Primarne glavobolje nisu samo popratni simptom nego su komorbiditet koji značajno utječe na kvalitetu života pacijenata i opterećuje kliničku sliku. Na vrijeme prepoznate, točno dijagnosticirane i pravovaljano liječene mogu olakšati kliničku sliku pojedinca i poboljšati njegovu kvalitetu života.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- primarne glavobolje su prisutne kod pacijenata s RRMS-om
- većina ispitanika je intenzitet boli glavobolje ocijenila kao srednje jaku bol
- najveći broj ispitanika s RRMS ima tenzijski tip primarne glavobolje
- statistički značajno je dob ispitanika s primarnim glavoboljama veća nego dob ispitanika bez primarnih glavobolja
- statistički značajno su se prvi simptomi multiple skleroze pojavili u kasnijoj dobi kod ispitanika s primarnim glavoboljama nego u onih bez primarnih glavobolja
- statistički značajno je multipla skleroza dijagnosticirana u kasnijoj životnoj dobi kod ispitanika s primarnim glavoboljama u odnosu na one bez primarnih glavobolja
- primjenom upitnika SF36-v2 za kvalitetu života vezanom uz zdravlje ispitanici s multiplom sklerozom koji su imali primarne glavoboljama procijenili su statistički značajno lošiju ukupnu kvalitetu života u odnosu na ispitanike bez primarnih glavobolja
- kvaliteta života u ispitanika s multiplom sklerozom u skupini s primarnim glavoboljama na SF36-v2 statistički značajno je umanjena u domeni Tjelesnog zdravlja, i u čestici Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnih oštećenja u odnosu na ispitanike bez primarnih glavobolja
- nije zabilježena statistički značajan rezultat utjecaja terapije prve i druge linije lijekova koji modificiraju tijek bolesti na pojavnost i intenzitet boli primarnih glavobolja u bolesnika s multiplom sklerozom

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj je istraživanja utvrditi pojavnost, intenzitet i vrstu primarnih glavobolja u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom, utvrditi utjecaj primarnih glavobolja na kvalitetu života RRMS pacijenata te utjecaj terapije za MS na nastanak primarnih glavobolja.

**Ustroj studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 30 pacijenata s RRMS, od čega 27 s komorbiditetom primarne glavobolje. Kao instrument istraživanja korištena je samostalno kreiran upitnik. Za procjenu kvalitete života vezanu uz zdravlje koristio se SF36-v2 generički upitnik. Intenzitet glavobolje odredio se pomoću vizualne analogne ljestvice (VAS). Ispitanici su sudjelovali u istraživanju tijekom boravka u Dnevnoj bolnici na Klinici za neurologiju, KBC Osijek.

**Rezultati:** Na temelju rezultata dobivenih u dobrovoljno ispunjenim anketama, većina ispitanika s RRMS koji imaju primarnu glavobolju pati od tenzijskih glavobolja. Dob ispitanika s primarnim glavoboljama je statistički značajno veća ( $p = 0,04$ ) nego dob ispitanika bez primarnih glavobolja. Bolesnicima koji imaju primarne glavobolje multipla se skleroza statistički značajno kasnije klinički pojavljuje ( $p = 0,04$ ) i dijagnosticira ( $p = 0,01$ ) nego u onima bez primarnih glavobolja. Nije uočen statistički značajan rezultat utjecaja terapije koja modificira MS na nastajanje i intenzitet boli u primarnih glavobolja. Uočene su statistički značajne razlike na SF36-v2 upitniku u ukupnoj kvaliteti života kod pacijenata s primarnim glavoboljama i bez njih ( $p = 0,04$ ). Ispitanici s primarnim glavoboljama imali su značajno lošiji rezultat u česticama Ograničenja aktivnosti zbog tjelesnog oštećenja ( $p = 0,03$ ) te u domeni Tjelesno zdravlje ( $p = 0,01$ ).

**Zaključak:** Primarne glavobolje čest su komorbiditet u MS-u i značajno utječu na ukupnu kvalitetu života oboljelih od multiple skleroze.

**Ključne riječi:** kvaliteta života; multipla skleroza; primarne glavobolje; SF-36v2



## 8. SUMMARY

### **Primary headaches in patients with multiple sclerosis**

**Objectives:** The aim of the study was to determine occurrence, intensity and type of primary headaches in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, to determine the impact of primary headaches on the quality of life of RRMS patients and the impact of MS therapy on the development of primary headaches.

**Study Design:** A cross-sectional study.

**Patients and Methods:** Thirty patients with RRMS participated in the study, 27 of them had primary headache comorbidity. A self-created questionnaire for this research was used as a research instrument. The SF36-v2 generic questionnaire was used to assess health-related quality of life. The intensity of the headache was determined using a visual analog scale (VAS). Respondents participated in the study during their stay in the Day Hospital at the Clinic of Neurology, Clinical Hospital Center Osijek.

**Results:** Based on the results obtained in the voluntarily completed surveys, most subjects with RRMS who have a primary headache suffer from tension headaches. The age of subjects with primary headaches was statistically significantly higher ( $p = 0.04$ ) than the age of subjects without primary headaches. In terms of statistics, patients with primary headaches clinically develop multiple sclerosis significantly later ( $p = 0.04$ ) and are diagnosed later ( $p = 0.01$ ) than those without primary headaches. No statistically significant result of the effect of MS-modifying therapy on the onset and intensity of pain in primary headaches was observed. Statistically significant differences were observed on the SF36-v2 questionnaire in the overall quality of life in patients with and without primary headaches ( $p = 0.04$ ). Subjects with primary headaches had a significantly worse result in the particles Restrictions of activity due to physical impairment ( $p = 0.03$ ), in the domain of Physical health ( $p = 0.01$ ).

**Conclusion:** Primary headaches are a common comorbidity in MS and significantly affect the overall quality of life of multiple sclerosis patients.

**Keywords:** quality of life; multiple sclerosis; primary headaches; SF-36v2

## 9. LITERATURA

1. Butković Soldo S, Titlić M. Neurologija. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2018.
2. Huang W-J, Chen W-W, Zhang X. Multiple Sclerosis: Pathology, Diagnosis and Treatments. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3163-66.
3. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, i sur. Multiple Sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):43.
4. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25-36.
5. Zhang J. Immune Regulation and Immunotherapy in Autoimmune Disease. 1. izd. New York: Springer-Verlag; 2007.
6. Minagar A. Neuroinflammation. 2. izd. Massachusetts: Academic Press; 2018.
7. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(12):3-9.
8. Ascherio A, Munger LK. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention – An Update. *Semin Neurol*. 2016;36:103-14.
9. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther*. 2018;7(1):59-85.
10. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen T, i sur. Childhood body mass indeks and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler*. 2013;19(10):1323-1329.
11. GBD Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:269-85.
12. Materljan E, Sepčić J, Materljan B. Multipla skleroza i migracije. *Liječ Vjesn*. 1996;118:129-33.
13. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the northern hemisphere? *J Neurol Sci*. 2011;311(1-2):58-63.
14. Wallin MT, Culpepper WJ, Coffman P, i sur. Veterans Affairs Multiple Sclerosis Centres of Excellence Epidemiology Group. The Gulf war era multiple sclerosis: age and incidence rates by race, sex and service. *Brain*. 2012;135(6):1778-85.

15. Salvetti M, Giovannoni G, Aloisi F. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:201-206.
16. Hellings N, Barée M, Verhoeven C, D'hooghe MB, Medaer R, Bernard CC, i sur. T-cell reactivity to multiple myelin antigens in multiple sclerosis patients and healthy controls. *J. Neurosci Res.* 2001;63:290-302.
17. Miller A. *Handbook of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.* 1. izd. Cham: Springer International Publishing AG; 2017.
18. Poljaković Z. Razina hormona rasta IGF-I u serumu i likovoru oboljelih od multiple skleroze. Doktorska disertacija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2004.
19. Poeck K. *Neurologija.* 2 izd. Zagreb: Školska knjiga; 2000.
20. Rensel M, Gray O. *Fast Facts: Multiple Sclerosis.* 4. izd. Oxford: Health Press ltd; 2016.
21. Engel C, Greim B, Zettl UK. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis Patients. *Nervenartz.* 2005;76(8):943-953.
22. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(1):320.
23. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, i sur. The prevalence of pain in multiple sclerosis. A multicenter cross-sectional study. *Neurology.* 2004;63:919–21.
24. Bašić Kes V. *Multipla skleroza, Bolest s tisuću lica, Priručnik za bolesnike i članove njihove obitelji.* 2. izd. Zagreb: Tisak Kasanić; 2013.
25. Bašić Kes V, Grbić N, Jurišić MJ, Zavoreo I, Zadro Matovina L. Sekundarno progresivna multipla skleroza. *Act Med Croatia.* 2018;72(3):381-383.
26. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat rev Neurol.* 2012;8(11):647-656.
27. Radolović-Prenc L, Sepčić J, Vidović I, Prenc M. Novi dijagnostički kriteriji multiple skleroze. *Glas. pul. boln.* 2011;8-11.
28. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, i sur. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS Consensus Guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):292-303.
29. Bašić Kes V, Zavoreo I, Šarić V, Vargek Solter V, Cesarik M, Hajnšek S, i sur. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Clin Croat.* 2012;51:117-135.

30. Hrvatsko neurološko društvo. Smjernice hrvatskog neurološkog društva za liječenje multiple skleroze. Dostupno na: <http://neurohr.org/Content/Documents/Kriteriji-za-lijecenje-RRMS-a-2018-002.pdf> Datum pristupa: 23.06.2020.
31. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(3):305-310.
32. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2008;14(8):1091–1098.
33. Turner AP, Alschuler KN, Hughes AJ, Beier M, Haselkorn JK, Sloan AP, i sur. Mental Health Comorbidity in MS: Depression, Anxiety, and Bipolar Disorder. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(12):106.
34. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Tremlett H, i sur. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology.* 2017;89(24):2455-2461.
35. International Headache Society. International Classification of Headache Disorders (ICHD) (3rd Edition). Dostupno na: <https://ihs-headache.org/en/resources/guidelines/> Datum pristupa: 10.06.2020.
36. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci.* 2015;35(17):6619-6629.
37. Chowdhury D. Tension type headache. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(Suppl 1):83-88.
38. Wei DY, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2018;21(Suppl 1):3-8.
39. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, i sur. Prevalence of Primary Headaches in People With Multiple Sclerosis. *Cephalalgia.* 2004;24(11):980-984.
40. Tabby D, Majeed MH, Youngman B, Wilcox J. Headache in Multiple Sclerosis: features and implications for disease management. *Int J MS Care.* 2013;15(2):73-80.
41. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, Apostolos-Pereira SL, Carniero MA, Chikota EM, i sur. Migraine in 746 patients with multiple sclerosis. *Arquivos de Neuropsiquiatria.* 2019;77(9):617-621.
42. Kister I, Caminero AB, Herbert J, Lipton RB. Tension-type Headache and Migraine in Multiple Sclerosis. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14(6):441—448.

43. Ergün U, Özer G, Şekeran S, Artan E, Kudiaki C, Ücler S, i sur. Headaches in the Different Phases of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Tendency for Stabbing Headaches During Relapses. *The neurologist*. 2009;15(4):212-6.
44. Kister I, Munger KI, Herbert J, Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II. *Mult Scler*. 2012;18(1):90-7.
45. Chen C, Wu N, Watson C. Multiple sclerosis patients who are stable on interferon therapy show better outcomes when staying on same therapy than patients who switch to another interferon. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:723–730.
46. La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, Mascoli N, Bussone G, Milanese C. Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2006;12(4):476-480.
47. Elmazny A, Hamdy SM, Abdel-Naseer M, Shalaby NM, Shehata HS, Kiskh NA, i sur. Interferon-Beta-Induced Headache in Patients with Multiple Sclerosis: Frequency and Characterization. *J Pain Res*. 2020;13:537-545.
48. Patti F, Nicoletti A, Pappalardo A, Castiglione A, Lo Fermo S, Messinav SD, i sur. Frequency and severity of headache is worsened by Interferon- $\beta$  therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:91-95.
49. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, Soliman A, Bacon TE, Bacon JH, i sur. Migraine Is Comorbid With Multiple Sclerosis and Associated With a More Symptomatic MS Course. *J Headache Pain*. 2010;11(5):417-425.
50. Bašić Kes V, Čengić Lj, Cesarik M, Jadrijević Tomas A, Zavoreo I, Zadro Matovina L, i sur. Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. *Acta Clin Croat*. 2013;52(1):107-110.
51. Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, i sur. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*. 2016;86(15):1417-1424.
52. Vadla D. Značaj samoprocjene zdravlja za ocjenu mentalnog zdravlja i korištenje zdravstvene zaštite starijih osoba. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; 2010.
53. Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, Zettl UK. Headache at the Time of First Symptom Manifestation of Multiple Sclerosis: A Prospective, Longitudinal Study. *Eur Neurol*. 2018;80:115-120.
54. Cook S. *Handbook of Multiple Sclerosis*. 4. izd. Florida: CRC Press; 2006.

55. Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Pizzolato R, Salvetti M, Pozzilli C, i sur. Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study. *J Neurol Sci.* 2008;29(S1):146–148.
56. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, MSCOI Study Group. European Multiple Sclerosis Platform New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017;23(8):1123–1136.
57. Freedman M, Gray T. Vascular Headache: A Presenting Symptom of Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1989;16(1), 63-66.
58. Bašić Kes V, Ivanković M, Bitunjac M, Govori V, Zavoreo I, Demarin V. Pain in multiple sclerosis. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti.* 2009;(504=33):109-113.
59. Schurrer-Luke-Vrbanić T. Evaluacija boli i lokalno farmakološko liječenje boli u bolesnika s reumatskim bolestima. *Pregledni Rad. Reumatizam.* 2016;63(1):31-38.
60. Opara JA, Jaracz K, Broła W. Quality of life in multiple sclerosis. *J Med Life.* 2010;3(4):352-358.
61. Solari A, Radice D. Health status of people with multiple sclerosis: a community mail survey. *Neurol Sci.* 2001;22:307–315.
62. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. The comorbidity of headache with other pain syndromes. *Headache.* 2006;46:1416–1423.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Anamaria Bukulin, studentica VI godine

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Datum i mjesto rođenja: 04. 04. 1995., Vinkovci

Kućna adresa: Bartola Kašića 43, Vinkovci

Tel. +385976187685

E-mail: [bukulin.anamaria@gmail.com](mailto:bukulin.anamaria@gmail.com)

### Obrazovanje:

2014. – 2020. Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

2010. – 2014. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, Vinkovci

2002. – 2010. Osnovna škola Bartola Kašića, Vinkovci

### Ostale aktivnosti:

Demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost neuroznanosti, 2016. - 2017.

Demonstrator na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta, 2018.

Sudjelovanje u manifestacijama Tjedna mozga, 2015., 2016., 2018.

Sudjelovanje na Festivalu znanosti, 2017.

Sudjelovanje na IFMSA studentska ljetna razmjena u Essenu, Njemačka, 2018.

Sudjelovanje u projektu Bolnica za medvjediće u organizaciji EMSA-e, 2015.

Sudjelovanje na Simpoziju o inkluziji djece s mentalnim izazovima, 2017

## **11. PRILOZI**

1. Anketni upitnik
2. SF36-v2 upitnik
3. VAS



## 1. Anketni upitnik

## Anketni upitnik

### UPUTE

Molim Vas odgovorite na sva pitanja. Ako niste sigurni koji biste odgovor odabrali, odaberite onaj koji Vam se čini najprimjerenijim . To je najčešće Vaš prvi odgovor.

Molim Vas na sva pitanja iskreno odgovorite.

### 1. OPĆI PODATCI

1. Spol: m      ž
2. Dob u godinama: \_\_\_\_\_
3. Mjesto stanovanja
  - a) grad
  - b) selo
4. Završeno obrazovanje:
  - a) bez škole
  - b) osnovna škola
  - c) srednja škola
  - d) viša škola
  - e) fakultet
  - f) magisterij ili doktorat
5. Radni odnos:
  - a) nezaposlen/a
  - b) zaposlen/a
  - c) umirovljen/a
  - d) učenik/ica
  - e) student/ica
6. Bračno stanje
  - a) oženjen/udana
  - b) neoženjen/neudana
  - c) razveden/a
  - d) udovac/a
7. Radno ograničenje:
  - a) ne
  - b) radim skraćeno radno vrijeme
  - c) radim isti posao kao i prije s manjim modifikacijama
  - d) trenutno radim drugu profesiju
  - e) privremena radna nesposobnost
  - f) trajna radna nesposobnost

8. Bolujete li od nekih drugih kroničnih bolesti?

a) da

Molim Vas, ukratko navedite koje: \_\_\_\_\_

b) ne

## 2. POVIJEST MULTIPLE SKLEROZE I GLAVOBOLJA

Sljedeća pitanja odnose se na povijest i karakteristike Vaše osnovne bolesti i glavobolja.

9. Dob ( Vaše godine) prvih simptoma multiple skleroze \_\_\_\_\_

10. Dob (Vaše godine) postavljanja dijagnoze multiple skleroze \_\_\_\_\_

11. Broj relapsa (šubova) MS-a do sada \_\_\_\_\_

12. Zadnji EDSS skor \_\_\_\_\_

13. Navedite koju terapiju koristite za multiplu sklerozu (vrstu lijeka i učestalost primjene):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

14. Kada su započele Vaše značajnije glavobolje?

a) prije pojave prvih znakova MS-a

b) poslije pojave prvih znakova MS-a

15. Postoji li u Vašoj užoj obitelji sklonost glavoboljama?

a) da

b) ne

16. Jeste li osjetili pogoršanje glavobolja nakon prvih znakova MS-a?

a) da, osjetio/la sam pogoršanje

b) ne, nisam osjetio/la pogoršanje

17. Jeste li osjetili pogoršanje intenziteta i/ili trajanja glavobolja nakon uzimanja terapije za MS?

a) da, osjetio/la sam

b) ne, nisam osjetio/la

18. Je li se povećala učestalost glavobolje nakon početka uzimanja terapije za MS?

a) je, povećala se učestalost (češće su se javljale no inače)

b) nije, nije se povećala učestalost (ništa češće se nisu javljale no uobičajeno)

19. Tip glavobolje koji Vam se najčešće javlja
- migrena
  - tenzijska glavobolja
  - cluster glavobolja
  - neklasificirana glavobolja
20. Koliko ste puta u prosjeku tijekom ponuđenih tvrdnji patili od glavobolje?
- svakodnevno
  - jednom ili više puta tjedno
  - jednom ili više puta mjesečno
  - jednom ili više puta godišnje
  - nemam glavobolja u razdoblju dužem od godinu dana
21. Trajanje glavobolje: Koliko dugo u prosjeku traje Vaša glavobolja?
- do 4 sata
  - 5 - 24 sata
  - 25 - 72 sata
  - više od 72 sata
22. Prosječni intenzitet glavobolje: koliko su jake Vaše glavobolje? (0-10 skala za procjenu boli)
- nema boli (0)
  - umjerena bol (1-3)
  - srednje jaka bol (4-6)
  - jaka bol (7-9)
  - najjača zamisliva bol (10)
23. Lokacija boli: gdje osjećate bol tijekom glavobolja? ( zaokružite svaki odgovor koji se odnosi na Vas)
- lijeva strana
  - desna strana
  - obostrano
  - čelo
  - sljepoočnice
  - iza očiju
  - zatiljak
  - vrat
24. Kakvoća boli: najbolji opis Vaše boli:
- potiskujuća
  - probadajuća
  - pulsirajuća
  - konstantna
  - žareća
  - tupa bol
  - ostalo

25. Javljaju li Vam, se koji od navedenih popratnih simptoma tijekom glavobolje?  
(zaokružite svaki odgovor koji se odnosi na Vas)

- a) mučnina i/ili povraćanje
- b) vrtoglavice
- c) preosjetljivost na svjetlo
- d) preosjetljivost na zvuk
- e) ostalo

26. Smanjuje li se bol nakon što uzmete propisane lijekove za glavobolju?

- a) da
- b) ne

27. Utječe li vam gore navedeni simptomi na Vaše svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života?

- a) da
- b) ne

## 2. SF36-v2 upitnik

## SF36-v2

Sada ću Vam postaviti nekoliko pitanja o **Vašem zdravlju** te o onome što radite.

Čitajte polako, slijedite tekst i ponovite ako je potrebno. Zaokružite točne odgovore.

1. Općenito, biste li rekli da je Vaše zdravlje: (zaokružite jedan odgovor)

- |                 |   |
|-----------------|---|
| odlično         | 1 |
| vrlo dobro      | 2 |
| dobro           | 3 |
| zadovoljavajuće | 4 |
| loše            | 5 |

2. U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje? (zaokružite jedan odgovor)

- |  |   |
|--|---|
| puno bolje nego prije godinu dana      | 1 |
| malo bolje nego prije godinu dana      | 2 |
| otprilike isto kao i prije godinu dana | 3 |
| malo lošije nego prije godinu dana     | 4 |
| puno lošije nego prije godinu dana     | 5 |

3. Sljedeća pitanja se odnose na aktivnost kojima se možda bavite tijekom jednog tipičnog dana. Ograničava li Vas trenutačno Vaše zdravlje u obavljanju tih aktivnosti?

Ako DA, u kojoj mjeru? (zaokružite jedan broj u svakom redu)

<b>AKTIVNOSTI</b>	<b>DA puno</b>	<b>DA malo</b>	<b>NE nimalo</b>
a) fizički naporne aktivnosti, kao što su trčanje, podizanje teških predmeta, sudjelovanje u napornim sportovima	1	2	3
b) umjereno naporne aktivnosti, kao što su pomicanje stola, vožnja biciklom, boćanje i sl.	1	2	3
c) podizanje ili nošenje torbe s namirnicama	1	2	3
d) uspinjanje uz stepenice (nekoliko katova)	1	2	3
e) uspinjanje uz stepenice (jedan kat)	1	2	3
f) saginjanje, klečanje ili pregibanje	1	2	3
g) hodanje više od 1 kilometra	1	2	3
h) hodanje oko pola kilometra	1	2	3
i) hodanje 100 metara	1	2	3
j) kupanje ili oblačenje	1	2	3

4. Jeste li u protekla 4 tjedna u svom radu ili drugim redovitim dnevnim aktivnostima imali neki od sljedećih problema zbog svog fizičkog zdravlja? (zaokružite jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
a) skratili ste vrijeme provedeno u radu i drugim aktivnostima	1	2
b) obavili ste manje nego što ste željeli	1	2
c) niste mogli obavljati neke poslove ili druge aktivnosti	1	2
d) imali ste poteškoća pri obavljanju posla ili nekih drugih aktivnosti (npr. morali ste uložiti dodatni trud)	1	2

5. Jeste li u protekla 4 tjedna imali neke od dolje navedenih problema na poslu ili pri obavljanju nekih drugih svakodnevnih aktivnosti zbog bilo kakvih emocionalnih problema, npr. osjećaj depresije ili tjeskobe? (zaokružite broj u svakom redu)

	DA	NE
a) skratili ste vrijeme provedeno u radu i drugim aktivnostima	1	2
b) obavili ste manje nego što ste željeli	1	2
c) niste obavili posao ili druge aktivnosti onako pažljivo kao obično	1	2

6. U kojoj su mjeri protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili Vaši emocionalni problemi utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima, susjedima ili drugim ljudima? (zaokružite jedan odgovor)

- uopće ne 1
- u manjoj mjeri 2
- umjereno 3
- prilično 4
- izrazito 5

7. Kakve ste tjelesne bolove imali u protekla 4 tjedna? (zaokružite jedan dogovor)

- nikakve 1
- vrlo blage 2
- blage 3
- umjerene 4
- teške 5
- vrlo teške 6



8. U kojoj su Vas mjeri ti bolovi u protekla 4 tjedna ometali na Vašem uobičajenom radu (uključujući rad izvan kuće i kućne poslove)?  
(zaokružite jedan odgovor)

uopće ne            1  
malo                    2  
umjereno            3  
prilično            4  
izrazito              5

9. Sljedeća pitanja govore o tome kako se osjećate i kako ste se osjećali u protekla 4 tjedna. Molim Vas za svako pitanje odaberite po jedan odgovor koji će najbliže odrediti kako ste se osjećali. Koliko ste vremena u protekla 4 tjedna: (zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

	stalno	skoro uvijek	dobar dio vremena	povremeno	rijetko	nikada
a) osjećali puni života?	1	2	3	4	5	6
b) bili vrlo nervozni?	1	2	3	4	5	6
c) osjećali tako potištenim da Vas ništa nije moglo razvedriti?	1	2	3	4	5	6
d) osjećali spokojnim i mirnim?	1	2	3	4	5	6
e) bili puni energije?	1	2	3	4	5	6
f) osjećali malodušnim i tužnim?	1	2	3	4	5	6
g) osjećali iscrpljenim?	1	2	3	4	5	6
h) bili sretni?	1	2	3	4	5	6
i) osjećali umornim?	1	2	3	4	5	6

10. Koliko su Vas vremena u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjete prijateljima, rodbini itd.)?  
(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

stalno                    1  
skoro uvijek            2  
povremeno            3  
rijetko                    4  
nikada                    5

11. Koliko je u Vašem slučaju TOČNA ili NETOČNA svaka od dolje navedenih tvrdnji?  
(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

	potpuno točno	uglavnom točno	ne znam	uglavnom netočno	potpuno netočno
a) čini mi se da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
b) zdrav sam kao i bilo tko drugi koga poznajem	1	2	3	4	5
c) mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
d) zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5

### 3. VAS

BEZ BOLI

UMJERENA BOL

NAJJAČA BOL

