

# VRIJEDNOSTI KOHLEOSTAPEDIJALNOGA REFLEKSA I HOUSE BRACKMANNOVE SKALE KAO PROGNOŠTIČKIH POKAZATELJA KLJENUTI LIČNOGA ŽIVCA U NEUROBORELIOZI

---

**Sekelj, Alen**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2017**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:097469>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Alen Sekelj

**VRIJEDNOSTI KOHLEOSTAPEDIJALNOGA REFLEKSA I HOUSE  
BRACKMANNOVE SKALE KAO PROGNOŠTIČKIH POKAZATELJA KLJENUTI  
LIČNOGA ŽIVCA U NEUROBORELIOZI**

Doktorska disertacija

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Alen Sekelj

**VRIJEDNOSTI KOHLEOSTAPEDIJALNOGA REFLEKSA I HOUSE  
BRACKMANNOVE SKALE KAO PROGNOŠTIČKIH POKAZATELJA KLJENUTI  
LIČNOGA ŽIVCA U NEUROBORELIOZI**

Doktorska disertacija

Osijek, 2017.

## **MENTOR RADA**

Prof. dr. sc. Davorin Đanić, specijalist otorinolaringologije, subspecijalist plastične i rekonstruktivne kirurgije glave i vrata, redoviti profesor Medicinskog fakulteta Osijek, pročelnik Katedre za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu kirurgiju, rukovoditelj Odjela za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“ u Slavanskom Brodu

Rad ima 114 stranica.

Disertacija je izrađena na Odjelu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata i Odjelu za infektološke bolesti Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod.

Zahvaljujem se mentoru Prof. dr. sc. Davorinu Đaniću za svestranu pomoć i podršku koju mi je pružio tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se djelatnicima Odjela za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, kao i djelatnicima Odjela za infektološke bolesti OB „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod i svima koji su mi davali podršku tijekom izrade ovog rada.

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji, koja mi je vječna inspiracija.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Borelioza .....	2
1.1.1. Etiologija borelioze.....	2
1.1.2. Epidemiologija borelioze.....	4
1.1.3. Klinička slika borelioze .....	8
1.1.4. Dijagnostičke potvrde borelioze .....	10
1.1.5. Liječenje borelioze .....	12
1.2. Lični živac.....	14
1.2.1. Socioestetski značaj ličnoga živca.....	15
1.2.2. Primjenjena anatomija ličnoga živca.....	15
1.2.3. Epidemiologija i klinička slika kljenuti ličnoga živca.....	16
1.2.4. Uzroci kljenuti ličnoga živca .....	21
1.2.5. Modaliteti liječenja ličnoga živca.....	22
1.3. Kohleostapedijalni refleksi.....	25
1.4. House Brackmann i druge ocjenske skale.....	34
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	<b>38</b>
<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>39</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>40</b>
4.1. Ispitanici.....	40
4.1.1. Isključujući kriteriji .....	41
4.1.2. Postupanje s ispitanicima.....	41
4.2. Metode .....	42
4.2.1. Timpanometrija i STAR .....	42
4.2.2. House Brackmann ocjenska skala .....	43
4.2.3. ELISA i Western blot analize seruma .....	43
4.3. Statistička obrada podataka .....	44
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>46</b>
5.1. Kohleostapedijalni refleksi.....	46
5.2. House Brackmann ocjenska skala.....	53
5.3. Usporedba kohleostapedijalnoga refleksa i House Brackmann skale.....	62
5.4. Osjet kao prodromalni znak kljenuti ličnoga živca.....	65
5.4.1. Bez patologije osjeta kao prodroma kljenuti .....	66
5.4.2. Punoća u uhu kao prodrom kljenuti.....	67

5.4.3. Bol u uhu kao prodrom kljenuti.....	68
5.4.4. Suzenje kao prodrom kljenuti.....	69
5.4.5. Parestezije kao prodrom kljenuti .....	69
5.4.6. Glavobolja kao prodrom kljenuti.....	70
5.5. Usporedba brzine oporavka prema terapiji .....	71
5.6. Prokuženost Brodsko-posavske županije.....	72
<b>6. RASPRAVA.....</b>	<b>75</b>
<b>7. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>88</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>90</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>93</b>
<b>10. LITERATURA .....</b>	<b>96</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>109</b>
<b>12. PRILOZI.....</b>	<b>110</b>
Prilog 12.1.....	111
Prilog 12.2.....	114

## KRATICE

<b>BSK</b> .....	Barbour-Stoenner-Kelly medij
<b>µm</b> .....	mikrometar
<b>kb</b> .....	kilobaza
<b>SAD</b> .....	Sjedinjene Američke Države
<b>Bb</b> .....	Borrelia burgdorferi
<b>LB</b> .....	Lajmska bolest
<b>IgM</b> .....	imunoglobulin M
<b>IgG</b> .....	imunoglobulin G
<b>CMV</b> .....	Citomegalovirus
<b>EBV</b> .....	Epstein-barr virus
<b>VZV</b> .....	Varičela zoster virus
<b>IIF</b> .....	Test indirektne imunofluorescencije
<b>IH</b> .....	Test indirektne hemaglutinacije
<b>IFP</b> .....	Idiopatska faciopareza
<b>CSR</b> .....	cochleostapedial reflex
<b>AR</b> .....	akustički refleks
<b>HB</b> .....	House Brackmann ocjenska skala
<b>PTLDS</b> .....	Post-treatment Lyme disease syndrome



## 1. UVOD

„Plakala sam mnogo. Nisam spavala. To je utjecalo na moj apetit, na moj san. Plakala sam zbog toga što sam strašna, smiješna, ružna; to je stvarno utjecalo na moj živčani sustav, na mene...“

(Ispitanik 5 – Faza oporavka)

„Kad promatrate osobu s kljenuti ličnog živca, pomislite kako to i nije tako strašno. Ali, jeste. Nikada ne bih pomislila kako to tako snažno utječe na mene, jer gotovo sve poteškoće koje sam osjetila, smjestile su se duboko u meni...“

(Ispitanik 5 – Faza oporavka)

„Nisam pristao na slikanje. Zbog toga što sam stidljiv rijetko sam se fotografirao, ali sam ranije ipak pristajao na to. Vidite, kad bih sad morao napraviti slike za neke dokumente, ne bih pristao na to...“

(Ispitanik 9 – Faza flakcidnog stadija)

„Nebrojeno puta se nisam niti pogledao u zrcalo, jer kad sam to i učinio, osjetio bih se vrlo tužnim.“

(Ispitanik 14 – Faza sekvele)

„S hranom koja ispada iz vaših usta pred svakim koji vas gleda, gubite apetit.

Kad izgubite apetit, nestaje želja za hranom. Izgubio sam više od tri kilograma u četiri mjeseca i to me je dokrajčilo. Mislim, naravno da sam trebao omršaviti (smijeh), ali to je bilo poražavajuće. Više niste u stanju piti vodu; vi je pijete a ona kao slapovi izlazi iz vaših usta. To je strašno“.

(Ispitanik 2 – faza oporavka) (1)

## **1.1. Borelioza**

Gledajući daleko u prošlost, doima se da su prvo primijećeni znaci 2. stadija borelioze – neuroborelioze. Kasnije se tek, bolest ad integrum, kompletirala s nizom drugih kliničkih simptoma i znakova u jedinstvenu boreliozu.

Etiologija neuroborelioze dugo nije bila poznata, već se s nekoliko neuroloških simptoma opisuje u Europi do kasnih 70-ih godina prošlog stoljeća (2, 3, 4, 5, 6). U svakom slučaju, otkriće uzročne spirohete *Borrelia burgdorferi* 1982. godine (7, 8, 9) i sljedstveno otkriće specifičnih imunodijagnostičkih testova, proširuju klinički spektar znanja o neuroboreliozi, kao i njenu bolju demarkaciju od ostalih neuroloških bolesti. Tijekom sljedećeg desetljeća objavljuju se dobro opisane i dokumentirane neobične i rijetke manifestacije bolesti (10, 11, 12).

### **1.1.1. Etiologija borelioze**

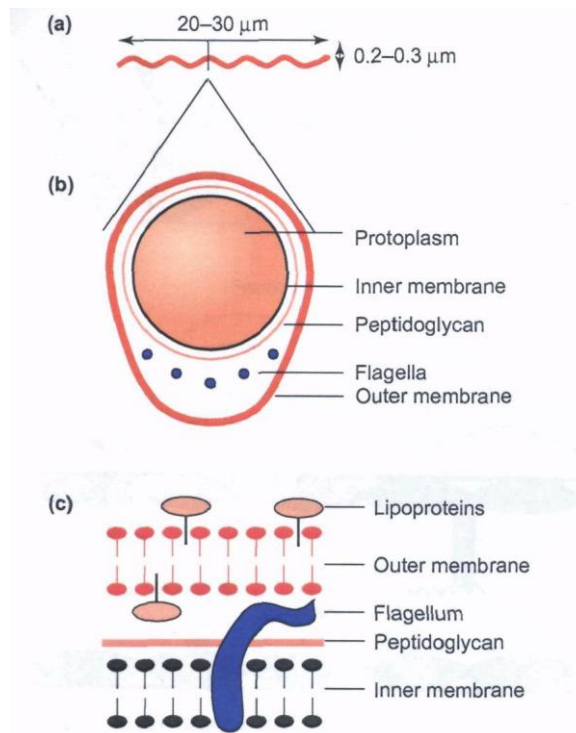
Uzročnik borelioze je mikroorganizam *Borrelia burgdorferi* (Bb).

U humanoj medicini važne su dvije vrste *Borrelia*: borelije koje uzrokuju povratnu groznicu (*Borrelia recurrentis*) i borelije koje uzrokuju Lajmsku bolest, tj. boreliozu. Etiološki uzročnik Lajmske bolesti je spiroheta *Borrelia burgdorferi*, član *Borrelia species*, koji pripada koljenu spiroheta, skupa s leptospirama i treponemama. Borelije Lajmske borelioze (LB) imenujemo nazivom *Borrelia burgdorferi sensu lato* – u širem smislu; sinonim za sve borelije koje nisu identificirane do nivoa speciosa.

Uzročnik bolesti Bb je gram-negativna mikroaerofilna bakterija koja pripada obitelji Spirochetaceae. Raste sporo kao i sve druge borelije, najbolje na 33-35 °C u složenom tekućem hranilištu – BSK mediju (Barbour-Stoener-Kelly), slabije na solidnim hranilištima (13). Kultiviraju se najčešće iz uzoraka kožne lezije erythema migrans, što predstavlja i izravni dokaz uzročnika. Iz ostalih materijala one se i teže i rjeđe izoliraju.

Antigenski su stabilne spirohete.

Varijacije u građi lipoproteina vanjske membrane omogućuju borelijama prilagodbu na različite domaćine – krpelje i sisavce. Vektor je krpelj. Borelija se veže za epitel crijeva krpelja a dok krpelj siše krv žrtve, borelije migriraju iz crijeva krpelja do žlijezda slinovnica. Zbog toga krpelj mora uzimati hranu najmanje 24-48 h kako bi došlo do transfera borelija (14).



Slika 1.1.1.1. *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

Izvor: borelliadiagram [http://www.campothet.blogspot.hr2012\\_02\\_01\\_archive.html](http://www.campothet.blogspot.hr2012_02_01_archive.html)

Nakon uboda krpelja i inokulacije Bb u kožu, spirohete se mogu širiti lokalno u koži ili hematogeno i limfogeno po tijelu. Kao što je već poznato, u tankom crijevu krpelja eksponiraju se OspA i OspB lipoproteini, a nakon uzimanja krvnog obroka kada prelaze u slinovnice i dalje u domaćina, izražava se OspC lipoprotein, kasnije i ostali. To je bitno za patogenezu bolesti.

Nakon inkubacije od 3-32 dana borelije lokalno proliferiraju u kliničku manifestaciju erythema migrans. Ulaskom u krv (bez obzira na prethodni razvoj erythema) diseminiraju gotovo u sva tkiva, pogotovo ona koja posjeduju organotropiju a u koja spadaju središnji živčani sustav, srce, zglobovi i koža.

Species *Borrelia* ne proizvodi toksine i brzo biva svladan kad se u organizmu razvije specifičan odgovor.

U početku je imunološki odgovor domaćina suprimiran, slab i to je važno za diseminaciju spirohete. Kasnije, za nekoliko tjedana, razvijaju se stanični i humoralni odgovor. Najprije je to snažan stanični imunološki odgovor T stanica, a kasnije slijedi sporiji no isto tako učinkoviti humoralni odgovor.

Specifičan IgM odgovor javlja se prvi, razvija između 2. i 4. tjedna, dok svoju vršnu vrijednost postiže između 3. i 6. tjedna infekcije, a zatim polako pada; međutim, može ostati visok i tijekom kasne manifestacije bolesti. IgM protutijela aglutiniraju i liziraju spirohete uz posredovanje komplementa i tako se uzročnik odstranjuje iz organizma. No, kada je spiroheta smještena u tkivima, ona mijenja vanjsku proteinsku ovojnica koja je specifična za serotip i tako se pretvara u antigeno novu varijantu. Misli se da su kliničke manifestacije bolesti ipak, barem djelomično posljedica oslobađanja endotoksina iz spirohete (15).

Specifični IgG odgovor razvija se postepeno, obično između 6 i 8 tjedana od početka infekcije. Potonji može perzistirati i godinama nakon ozdravljenja.

Kod nekih bolesnika do specifičnog odgovora niti ne dođe.

Imunološki odgovor domaćina na antigene *Borrelia burgdorferi* odgovoran je za kliničke simptome bolesti.

### **1.1.2. Epidemiologija borelioze**

*Borrelia burgdorferi* sensu lato skupina dijeli se na 14 genospecijesa, od kojih su patogeni *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia afzelii* i *Borrelia garinii*. Zadnjih godina potvrđuje se patogenost *Borrelia spielmani* u nastanku erythema migrans u središnjoj Europi (Mađarska, Slovenija, Njemačka i Nizozemska) (16, 17, 18, 19), dok se patogenost genospecijesa *B. bissetii*, *B. lusitaniae* i *B. valaisiana* još ispituje (20, 21). *B. burgdorferi* sensu stricto vrlo je česta u SAD i Europi a slabo naseljava Rusiju, nema je u Aziji. *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. spielmani*, *B. lusitaniae* i *B. bissetii* prisutne su u Euroaziji, dok je *B. sinica* u Kini, a *B. japonica*, *B. tanulii* i *B. turdi* isključivo u Japanu. *B. andersonii*, *B. bissetii*, *B. californiensis* i *B. calorinensis* naseljavaju SAD (22). Kliničke značajke su također različite – *B. afzelii* je najčešće udružena s kožnim promjenama, *B. garinii* s neurološkim promjenama, a *B. burgdorferi* s reumatološkim. Ipak, sve vrste izazivaju erythema migrans i tako mogu izazvati svaku od kliničkih manifestacija Lajmske bolesti (23). Prirodna rasprostranjenost i raspored je bez pravila, ipak, čini se, *B. garinii* je najčešća u zapadnoj Europi, *B. afzelii* u središnjoj, sjevernoj i istočnoj Europi. Nova istraživanja potiru vjerovanja starih da je Bb uvezena sa zapada u Europu; naprotiv, europske borelije su precizno Bb sensu stricto (24).

Prema Gironsu i suradnicima ispitivani krpelji zaraženi su s *B. garinii* u 44%, s *B. afzelii* u 27% a s *B. burgdorferi sensu stricto* u 19% slučajeva. Strie i suradnici su svojim istraživanjem dokazali zaraženost krpelja s *B. garinii* u 33%, s *B. afzelii* u 53% a s *B. burgdorferi sensu stricto* u 17% slučajeva. Golubić i suradnici ukazuju na zaraženost krpelja s *B. garinii* u 9%, s *B. afzelii* u 46% a s *B. burgdorferi sensu stricto* u svega 2% pregledanih krpelja (25). Krpelji u isto vrijeme mogu biti zaraženi i rikecijama (*Rickettsia* spp.) koja može dovesti do znakova multiplog eritema po koži zaražene osobe, što je diferencijalno dijagnostički bitno u odnosu na boreliozu; takvi slučajevi zabilježeni su i nisu rijetki u Hrvatskoj, u kojima je zaraženost krpelja s *B. afzelii* dostizala 17,7% (26).



Slika 1.1.2.1. Krpelj, *ixodes ricinus*.

Izvor: <https://www.studyblue.com/notes/n/otology/deck/12078598>

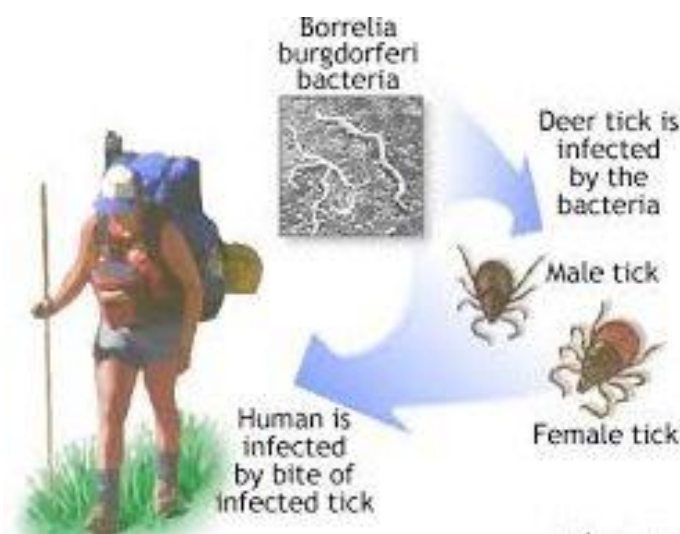
Vjeruje se da su neke vrste krpelja „otpornije“ na Bb i slabije prijemčljivi za prijenos ovog vektora. Tako, u Britanskoj Kolumbiji se promatrala zastupljenost infekcije endemičnog *Ixodes pacificus*. Prevalenca inficiranja *Ixodes pacificus* s Bb je još niska (ispod 10%) nego što je slučaj s *Ixodes scapularis* (više od 25% u područjima sjeveroistočne SAD i jugoistočne Kanade). Znači, rizik od LB je niži u područjima u kojima je *Ixodes pacificus* nego u onim u kojima endemično obitava *Ixodes scapularis*, kao vektor (27).

Lajmska boreliozna je najčešća vektorom prenosiva bolest u SAD – za 2009.g. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti objavio je gotovo 29.000 dokazanih slučajeva i više od 6000 mogućih slučajeva bolesti, što je nacionalni prosjek od 9,4 na 100.000 stanovnika (28, 29). U kolovozu 2013.g. Centar za kontrolu bolesti Sjedinjenih Američkih Država upozorio je na nedostatne podatke o incidenciji Lajmske bolesti. Naime, umjesto 30.000 novih slučajeva godišnje koji se prijave, pravi broj se približava broju od 300.000 godišnje. (30).

U nekim dijelovima Njemačke (okolica Wurtzburga) incidenca se kreće do 111/100.000 stanovnika; tu je učestalost infekcije različita u različitim starosnim skupinama, najčešća je u djece i starijih osoba i dostiže vrhunac od 265/100.000 stanovnika u ispitanika između 60 i 65 godina starosti (31).

Globalno zatopljenje dovodi do viših minimalnih temperatura u godini u sjevernim geografskim širinama. Ovakav trend već je zabilježen u Sjevernoj Americi. Očekuje se da će zimske minimalne temperature više porasti od prosjeka temperatura u proljeće, ljeto i jesen. Ovo je bitno i za neke druge vektorima prenosive bolesti, kao što su malarija i denga.

Zbog porasta ukupnog broja dana povoljnih za rast i razvoj krpelja (temperatura  $>10^{\circ}\text{C}$ , povećava se broj populacija krpelja prema središnjoj Švedskoj.



Slika 1.1.2.2. Kontakt s krpeljom.

Izvor: <http://www.thedogplace.org/images/Lyme-Disease-Chart.jpg>

U budućnosti se očekuje produljenje vegetacijskog razdoblja godine za 1-2 mjeseca, sukladno tomu i više prosječne dnevne temperature u ljetnim mjesecima i duže suše, što možda izravno ne odgovara krpeljima za rast i razvoj ali odgovara domaćim i divljim životinjama koje će svojom aktivnosti osigurati sve sveće širenje ovih vektora. Tako, do prije desetak godina kreplici su se nalazili samo na niskim nadmorskim visinama. Sada, krpelj dostiže nadmorsku visinu od 700 m, a na domaćim životinjama, na primjer psu može dospjeti i do nadmorske visine od 1100 m!

Epidemiološki nadzor u raznim europskim zemljama varira, tako nije moguće još uvijek sa sigurnošću odrediti točnu incidenciju i prevalenciju. Ipak, na temelju podataka je vidljivo da bolest pokazuje porast gradijenta od zapada prema istoku, a incidenca se smanjuje od juga

prema sjeveru u Skandinaviji te od sjevera prema jugu u Italiji, Španjolskoj i Grčkoj , dok su najviše incidencije zabilježene u središnjoj Europi (32, 33, 34).

U Hrvatskoj je prvi erythema migrans zabilježio Forenbacher 1940. godine (35.). U periodu od 1987-2003.g. registrirano je 3317 slučajeva Lajmske borelioze u Hrvatskoj, od toga 155 (4.67%) na otocima i 3162 (95,33%) u kontinentalnom dijelu države. Najveći broj slučajeva bilježi se u gradu Zagrebu, u Međimurskoj i Krapinsko-zagorskoj županiji, sezonskog su karaktera, s prevalencijom u ljetnim mjesecima.

Distribucija bolesti je po svim starosnim skupinama, no najviše zahvaćen dio je aktivno stanovništvo, između 30 i 60 godina starosti (51.16%) (36),

Vrlo često, netočni su i nepotpuni podatci o kontaktu s krpeljima, prema nekim istraživanjima ugriz krpelja navodi oko 25-26% ispitanika (37, 38). Neki autori veliku seropozitivnost nalaze u neprofesionalnim skupinama i kod ljudi koji nikada nisu bili ugrizeni od strane krpelja (39, 40, 41, 42). No, bez obzira na pouzdanost i objektivnost podataka o ugrizu krpelja, neke studije ukazuju na mogućnost infekcije (i imunog odgovora) nakon ugriza nekih drugih hematofagnih insekata ili nekim drugim putem (43). Baird i sur. također indiciraju mogućnost transmisije bolesti nakon kontakta sa stokom i ovcama. Naravno da rizik infekcije raste s bojem ugriza krpelja (41).

Za predviđanje širenja populacije krpelja koriste se matematički modeli koji se oslanjaju na prosjeke godišnjih temperatura. Kao zlatni standardi u pronalaženju preživljenja (aktivnog i pasivnog) nositelja bolesti, koriste se mape rizika, nalik zemljopisnim kartama, koje prate migraciju vektora, ali i „sentinel“ životinja kao i klimatske promjene promatrane regije (27).

Osim krpelja, navode se širenje glodavaca, vremenske neprilike poput El Niña i drugo, kao stanja koja postaju dominantna i utječu na promjenu vremena i klimatskih uvjeta u budućnosti.

Širenju krpelja naposljetiku pogoduju i putovanja.

Tako je 2006. godine ostvareno čak 2 milijuna putovanja Kanađana u Meksiko, Kubu i Dominikansku Republiku (krpelj) i još toliko prema Karibima, Aziji i Africi, što je bitno za druge vektorima prenosive bolesti (malarija, denga) (44). Kako povezanost postaje sve bolja, a cijene avionskih letova pristupačnije nego prije nekoliko godina, putovanja je sve više pa se uskoro može očekivati generalizirani rasap vektora.

### 1.1.3. Klinička slika borelioze

Lajmska bolest se dijeli na ranu i kasnu infekciju. Rana infekcija ima dva stadija: stadij lokalizirane infekcije (stadij 1) i stadij diseminirane infekcije (stadij 2), a kasna infekcija predstavlja stadij 3.

Inicijalni simptomi mogu biti samo nestabilnost, mučnina, povraćanje i glavobolja.

1. stadij bolesti – u oko 30-80% slučajeva, bolest počinje kao erythema chronicum migrans (ECM) nakon inkubacijskog perioda od 3 do 32 dana. Lokalizirani erythema migrans (EM) karakterizira crvenilo koje se polako koncentrično širi oko mjesta uboda, često sa središnjim bljedenjem, što dovodi do tipičnog, tzv. anularnog oblika EM. S druge strane, EM može ostati kao „difuzno crvenilo“, bez središnjeg bljedila, čak, ovisno o dermatomima, može imati nepravilan oblik, riječ je tada o tzv. difuznom obliku. U odraslih osoba se podjednako pojavljuje na udovima i trupu, a u djece pretežito na licu, u obliku crvene vrpce, katkada i uz pojavu periferen kljenuti ličnog živca, kada bolest ulazi u 2. stadij. Esposito i sur. navode veći broj ECM u pedijatrijskih bolesnika s kasnijim artirisom, nego u bolesnika s kasnijom neurooreliozom. EM u njihovom ispitivanju najčešći je u pazuhu (53,1%), preponama (38,5%) i na bedru (8,5%), što se može objasniti visinom djeteta i njegovom odnosu s tлом (igra) (45). Osim ECM, a vrlo često u djece, karakterističan znak u 1. stadiju bolesti su crveni otok ušne resice – lymphocytosis cuti benigna (LCB), kao posljedica nakupljanja limfocita u obrani od koloniziranih mikroorganizama Bb.



Slika 1.1.3.1. – „goveđe oko“ – erythema chronicum migrans.

Izvor: <https://www.studyblue.com/notes/n/otology/deck/12078598>



2. stadij bolesti – je stadij diseminacije, javlja se nekoliko dana ili tjedana nakon pojave osipa. Hematogeno i limfogeno širenje dovodi do različite kliničke slike i otežane dijagnoze. U ovom se stadiju navodi veliki broj neuroloških sekvela, kao što su meningitis, fotoosjetljivost, smetenost, poremećaji svijesti, ptoza, kljenut ličnoga živca, parestezije, dizatrija, pa i halucinacije, stoga se ovaj stadij naziva neuroboreliozom.

U svakom slučaju, mononeuritis ličnog živca kao često jedini znak 2. stadija bolesti, najčešći je simptom bolesti u neuroboreliozu.

Neuroboreliozu se često karakterizira simptomima nalik gripi, kao što su umor, letargija, bolovi u mišićima i zglobovima, ukočen vrat, glavobolja, mučnina, obloženost usne šupljine, groznica. Ponekad se javljaju srčani simptomi, uključujući AV blok, mioperikarditis, kardiomegalija i pankarditis (46), u jednom slučaju je zabilježena i kljenut ošita (47). Lajmska bolest može dovesti do afekcije više motornih korjenova i multisegmentalno interkostalne živce, tada je potrebna traheotomija i asistirana ventilacija, potvrđena u literaturi (48).

3. stadij bolesti – kronična boreliozu, razvija se mjesecima nakon početka bolesti kao kasna ili perzistentna infekcija i može zahvatiti živčani sustav, mišićno-koštani sustav i kožu (49). U 60% slučajeva bilježi se artritis velikih zglobova (50). Rjeđe opisani, navode se gubitak pamćenja, promjene raspoloženja i poremećaj spavanja (49), kao i kronični umor i bolovi po cijelom tijelu. Nova saznanja oblikuju novu dijagnozu – PTLDS (Post-treatment Lyme Disease Syndrome) (51).

Čak i nekoliko godina od početka bolesti u 5% bolesnika se javljaju kronične živčane poteškoće, kao što su aksonalna polineuropatija karakterizirana spinalnom radikularnom boli ili parestezijama nogu. Ove kronične promjene su identične promjenama u drugim spirohetalnih bolesti, kao što je tercijsni sifilis.

Do pojave prvih simptoma neuroborelioze može proteći i do 35 tjedana (46).

Sve kliničke manifestacije bolesti mogu se manifestirati u svim starosnim skupinama. Ipak, oblik s encefalopatijom, aseptičkim meningitisom i kljenuti ličnoga živca prevažu u djece (52).

Genomski, *Borrelia afzelii* dominira u bolesnika sjeverozapadne Hrvatske s kutanim oblikom bolesti. Samo u jednom slučaju mlade žene, koja je također imala kutani oblik bolesti, izolirana je *B. garinii*.

U sjeveroistočnim dijelovima zemlje prikazani su rezultati velike prokuženosti stanovništva – 30,5% među šumarima i 22% u općoj populaciji. Burek i sur. iznosi podatke o prokuženosti opće populacije od 9,7% (53).

Na koncu, Lajmska borelijoza je najčešća vektorom izazvana infektivna bolest u Hrvatskoj; s prosjekom 200 novih bolesnika godišnje. Za sada, sjeverozapadna Hrvatska predstavlja endemsko područje ove bolesti.



Slika 1.1.3.2. Borelijoza u Republici Hrvatskoj.

Izvor: Podatci Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo, 2009.g.

#### 1.1.4. Dijagnostičke potvrde borelioze

Prisutnost *B. Burgdorferi* kao infektivnog organizma dokazuje se direktnim i indirektnim metodama detekcije. U direktne metode detekcije ubrajamo izolaciju uzročnika iz kliničkog materijala i mikroskopiju. Međutim, zbog otežanog uzgoja ovog mikroorganizma, najprimjenjivija metoda dijagnoze Lyme borelioze je serologija.

Serologija je metoda temeljena na dokazu specifičnih protutijela proizvedenih u organizmu bolesnika tijekom infekcije, pri čemu antigene determinante uzročnika imaju stimulirajuće djelovanje. Tom prilikom se stvaraju cirkulirajuća protutijela u krvi i drugim tjelesnim tekućinama bolesnika. Za njihovu identifikaciju potrebno je pripremiti specifične antigene – molekule koje stupaju u reakciju s protutijelima u serumu i pritom stvaraju imuni kompleks antigen-protutijelo. Upravo dokaz protutijela u serumu čovjeka predstavlja temelj serološke dijagnostike (14).

Od seroloških metoda za detekciju infekcije borelijama prvi je u primjeni bio test indirektna imunofluorescencije (IIF), kasnije test indirektna hemaglutinacije (IH). Oba se danas više ne koriste jer su u prošlosti pokazali, iako su bili u obliku praktičnih komercijalnih kitova, subjektivnu interpretaciju rezultata i lažno pozitivnu reakciju u bolesnika s treponemalnom infekcijom i autoimunim bolestima (15). U 1. fazi bolesti osjetljivost je niska (54), što je u biti nedostatak većine metoda serološke dijagnostike; rezultati seroloških pretraga u akutnom stadiju bolesti po pravilu su negativni, jer je za tvorbu protutijela potrebno određeno vrijeme. Danas je u primjeni enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test, koji je standardiziran i automatski. Osjetljivost se povećava liziranjem borelija ultrazvukom, no i pored toga su mogući lažno pozitivni rezultati (55). Osjetljivost i specifičnost testa povećavaju se primjenom pročišćenih antigena, kao što je na primjer flagelarni p41 antigen (56, 57, 58). Porast osjetljivosti koja se kreće prema literaturnim podacima od 32 do 78%, te smanjenje lažno pozitivnih rezultata, postiže se primjenom „capture ELISA“ testa (59). Ovo je od posebnog značaja u bolesnika s neuroboreliozom. Rjeđe je u upotrebi i RVK metoda (reakcija vezivanja komplementa), no, podatci dobiveni ovom metodom slabije su pouzdani.

Western blot je vrsta imunoblot metode koja je varijacija ELISA testa i podrazumijeva nalaz protutijela prema pojedinim antigenima borelije koji su odvojeni elektroforezom. Metoda je visoko specifična i skupa, koristi se za potvrdu rezultata ELISA testa (14).

U pogledu odnosa pojedinih stadija borelioze i seroloških rezultata u 1. stadiju bolesti s migratornim eritemom kao kliničkom manifestacijom, seropozitivnost se bilježi u 20-50%, potvrda IgM protutijela u 50-90% a IgG protutijela u 10-50% seropozitivnih nalaza. U 2. stadiju bolesti za koji je karakteristična neurološka simptomatologija seropozitivnost se nalazi u 50-90%, IgM protutijela u 15-70% a IgG protutijela u 50-100% seropozitivnih ispitanika. I na koncu, u 3. stadiju bolesti s kliničkom slikom reumatskih sekvela, seropozitivnost se nalazi u 90-100% ispitanika, IgM u 3-7% a IgG u 90-100% seropozitivnih nalaza (60).

Od indirektnih se metoda može koristiti i test T-stanične stimulacije, koji se temelji na visokoj reaktivnosti T limfocita na antigene B. burgdorferi u seronegativnih bolesnika, no negativni nalaz ne isključuje Lyme boreliozu (61).

Najveći problem serološke dijagnostike Lyme borelioze jeste sporo javljanje specifičnih protutijela i učestala perzistencija protutijela dugo nakon infekcije. Lokalna proizvodnja specifičnih protutijela ne mora uvijek biti primjetna unutar prva 2-3 tjedna, no postaje vrlo brzo visokog titra, čak i nakon već primjenjene terapije (38).

Negativni nalaz IgG protutijela u serumu može isključiti neuroboreliozu samo ako bolest traje duže od tri mjeseca (56, 62). Ipak, prediktivni pokazatelji neuroborelioze jesu niske vrijednosti ili negativan nalaz IgM protutijela u serumu i/ili potvrda IgG kinetike.

Na koncu, neke poteškoće ostaju, pogotovo s određivanjem IgM protutijela, uključujući Imunoblot testove, a lažno pozitivni nalazi IgM protutijela vode ka pogrešnoj dijagnozi ukoliko se ne promatraju u svjetlu kliničke slike bolesti. Preporučuje se ograničiti uporabu IgM testa, pogotovo kod bolesnika s tek kratkim trajanjem bolesti ili u onih kojima klinička slika borelioze dugo traje (15).

Još uvijek postoje nesuglasice oko nalaz IgG protutijela. Navodi se vrlo slaba nespecifična reakcija koja često dovodi do lažno pozitivnih WB nalaza. Visoka prokuženost mnogih endemskih krajeva Europe (5-20%) također mogu dovesti do pogrešne dijagnoze, ako se dobro ne sagledaju kliničke slike i epidemiološke okolnosti u kojima se nalazio bolesnik (23).

Iako se smatra da protutijela ne prelaze hematoencefalnu barijeru, tj. nalaz pozitivnog seruma i negativnog likvora ukazuje na lokalnu proizvodnju protutijela u organizmu, što je karakteristično za 2. stadij bolesti, a pojava pozitivnog nalaza protutijela u likvoru rezultat je manifestne neuroborelioze i početka 3. stadija bolesti, neki autori tvrde da je CSF dijagnoza još potrebna zbog intratekalne proizvodnje protutijela i indeksa likvor/serum (kvocijent Q (10-3). Poznato je da se u vrlo ranim fazama bolesti protutijela u likvoru javljaju prije seruma, a također su pozitivna i u ranoj i u kasnoj fazi bolesti; jedino nedostaju u ACA formi kasnog oblika bolesti (63, 64).

### **1.1.5. Liječenje borelioze**

Liječenje borelioze u ranom, 1. stadiju bolesti ima za cilj skratiti znakove i simptome ECM i ukloniti ili smanjiti rizik od kasnih manifestacija, pa i komplikacija bolesti.

Za liječenje erythema migrans u Europi daju se amoksicilin, azitromicin, doksiciklin, penicilin V i cefuroksim axetil (25).

Američka neurološka akademija predstavila je praktičke odrednice u liječenju LB središnjeg živčanog sustava, evaluacijom 353 članaka i na koncu njih 37 uključila u analizu (33). Postoje dostatni podatci za donošenje zaključka kako živačni sustav najbolje reagira na liječenje penicilinom (18-24 M ij podijeljenih u 4 dnevne doze), ceftriaksonom (2g 1x na

dan), cefotaximom (2g na svakih 8 h) i doksiciklinom (100(200)mg 2x na dan) (B razina preporuke). Od toga većina studija za liječenje neuroborelioze koristi antibiotike u parenteralnom obliku; neke europske studije podržavaju per os uporabu doksiciklina u liječenju meningitisa, kranijuskog neuritisa i radikulitisa u odraslih osoba, a parenteralnu primjenu koriste samo u osoba s infiltracijom bijele moždane tvari, druge teške neurološke manifestacije i nedostatan odgovor na peroralnu terapiju. Broj djece starije od 8 godina uključena u rigorozne studije oralna vs parenteralna terapija bio je mali, što dovodi do slabog statističkog zaključka. U svakom slučaju, svi dobiveni podatci ove skupine odgovaraju onim za odrasle osobe. Za razliku od toga nema dokaza o benefitu produžene antibiotske terapije na post-Lyme sindrom (razina A) (33).

Uspoređujući uspješnost prethodnih studija, Halperin i sur. su potvrdili uspješnost borelioze različitom antibiotskom terapijom (parenteralni penicilin, ceftriaxon ili cefotaxim, te peroralno primijenjen doxycyclin). Na 203 djece potvrdilo se povlačenje simptoma u 58% na koncu liječenja antibiotikom, u 92% u roku od dva mjeseca od početka terapije i u 100% 6 mjeseci od početka liječenja (65).

Učinak oralnog doxycyclina tijekom 3 tjedna istovjetan je intravenskom ceftriaxonu tijekom 2 tjedna (66). Ipak, ceftriaxon je uvijek bio lijek izbora u pedijatrijskoj neuroboreliozi, zbog svoje bolje penetracije u likvor, pogotovo za slučajeve meningitisa ili encefalopatije (45, 47).

Cjelovita terapija antibioticima u ranoj fazi borelioze većinom je učinkovita u eradikaciji mikroorganizma. Ukoliko je terapija antibioticima isprekidana ili nepotpuna, vrlo česti su relapsi bolesti. Najnovije studije u takvim situacijama ukazuju na mogućnost formiranja različitih oblika *Borrelia burgdorferi*, kao što su okrugla tjelešca (ciste) i biofilmu slične kolonije mikroorganizama, koji bi mogli objasniti rezistenciju i relaps bolesti (67). Tri su morfološka oblika *Borrelia burgdorferi* kultivirana novim metodama – spirohete, okrugla tjelešca (cistični oblik) i biofilmu slične kolonije. U najnovijim istraživanjima, mikrodilucijskim tehnikama određuju se MIK (minimum inhibitory concentration) i MBK (minimum bactericidal concentration) antibiotika na spirohete. Osjetljivost spiroheta i cističnog oblika mikroorganizma na antibiotike testira se fluorescentnom mikroskopijom (light viability staining) i mikroskopijom u tamnom polju (direct cell counting) i rezultati se uspoređuju s rezultatima dobijenim tehnikama mikrodilucije. Tako, doksiciklin reducira spirohete za približno 90% ali udvostručuje broj cističnih oblika. Amoksicilin reducira spirohete za oko 85-90% i cistične oblike za približno 68%, dok učinak metronidazola na

spirohete dostiže 90% a na cistične oblike oko 80%. Tigeciklin i tinidazol reduciraju oba oblika mikroorganizma za 80-90%. S druge strane, kvantitativni učinak navedenih antibiotika na biofilmu slične kolonije je svega 30-55%. Kvalitativno, jedino tinidazol uklanja 90% živih mikroorganizama iz biofilmu sličnih kolonija; dok je učinak ostalih antibiotika vrlo slab na ovaj morfološki oblik – u svega 15-30% (67).

Brojne su studije koje ispituju osjetljivosti spiroheta i drugih oblika Bb na antibiotike, s ciljem pronalaska jednog ili kombinacije lijekova koji će eliminirati sva tri oblika (spirohete, L- oblike i ciste). Naravno, potrebno je dalje razvijati tehnike kultivacije Bb u laboratorijskim uvjetima, što dalje vodi učinkovitijoj terapiji (68).

U tijeku su i istraživanja koja imaju za cilj izdvojiti potencijalne biomarkere iz cerebrospinalne tekućine u bolesnika s perzistirajućim simptomima neuroborelioze.

Također, ispitivanja modela kronične borelioze dovode do otkrivanja morfološki, vjerojatno i kemijski, drukčijeg oblika *Borrelia burgdorferi* – L oblika, koji bi bio odgovoran za kronični oblik infekcije (69).

## 1.2. Lični živac

Lični živac je sedmi, mješoviti moždani živac.

1821. Sir Charles Bell opisuje anatomiju ličnoga živca i objašnjava njezinu svezu s jednostranom kljenuti, koja prema autoru nosi ime. Periferna kljenut ličnoga živca bila je opisivana i prije Bella, još od strane Sydenhama, Stalpart van der Wiela, Douglasa, Froidreicha i Thomassen à Thuessinka (70, 71). Iako se razmišljanja o ličnom živcu protežu do Hippocratesa, prvi detaljniji opis ostavlja u 9 stoljeću perzijski liječnik Razi. Ovaj je liječnik živio i radio u vrijeme Samanidanske Perzije. Bio je učitelj i praktičar, a svoje znanje zapisivao u obimnom dijelu „al-Hawi“. U šestoj knjizi al-Hawi postoji poglavlje o „Distorziji, spazmu i paralizi lica“, u kojemu navodi sva dotadašnja istraživanja na tom polju, od Galena do Ibn Massawaiha. U svojim opisima navodi razliku periferne od centralne kljenuti, obostranu kljenut, samoograničavajuću narav bolesti, a u dijelovima o terapiji upozorava kako je bitno započeti s liječenjem odmah; u to vrijeme savjetuju se grijanja toplim kompresama, masaža toplim uljima, laksativi i razne vrste dijeta. Razi je već tada vjerovao da terapija treba trajati do mjesec dana, no ako se niti za 6 mjeseci ne postigne boljitak, vjerojatno izlječenje nije moguće (72).

### **1.2.1. Socioestetski značaj ličnoga živca**

Neverbalna komunikacija, nerijetko izražena mimikom, od velike je socijalne i ekonomske važnosti. Jasno utječe na razvoj individualnosti, i njome se kasnije prezentira u komunikaciji i procesu socijalizacije (73).

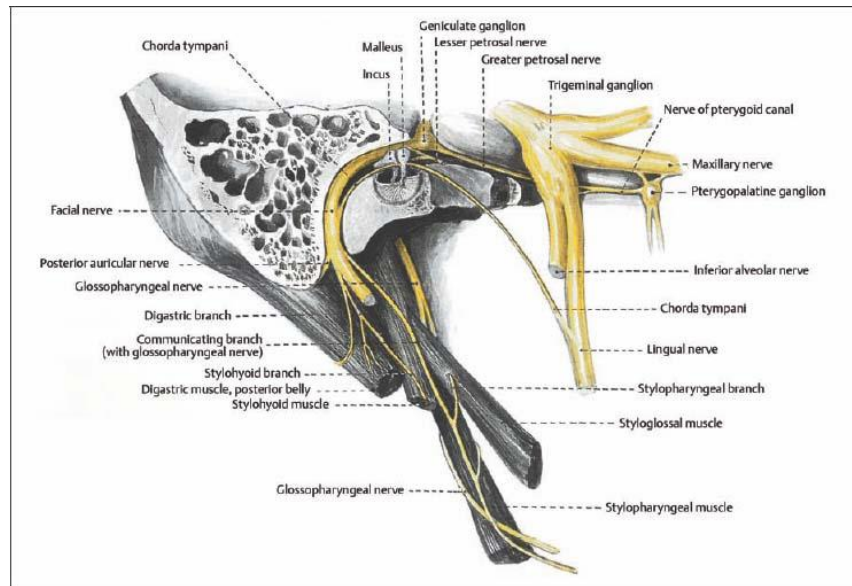
S obzirom na značaj lica u komunikaciji, od interesa je raspraviti o limitirajućim momentima i posljedicama preiferne kljenuti ličnoga živca na život bolesnika.

Akutne i kronične promjene ličnoga živca utječu na govor, žvakanje, gutanje, salivaciju i suzenje, kao i na hiperakuziju i hipoesteziju zvukovoda (74). Estetski, razlike koje se javljaju između dvije polovice lica sramotne su, ne samo za bolesnika, već i njegovu okolinu.

Osim deformiteta lica koji dovodi do narušavanja estetike i funkcionalnosti, kljenut ličnoga živca sa slabim oporavkom bitno interferira s interpersonalnom komunikacijom. Ovakvo stanje ograničava izražajnost bolesnika, uzorkujući razne psihosocijalne poteškoće, kao što su depresija, anksioznost, otuđenost i paranoja (75).

### **1.2.2. Primjenjena anatomija ličnoga živca**

Kada mislimo na nervus facijalis, primarno je riječ o motornom živcu. No, budući su njegovom toku u sluhovodu pridružene i senzorne i sekretorne niti embriološki različitog živca – nervusa intermediusa (Wrisbergov, glossopalatinalni živac, numerološki označen kao VII bis), uvijek ih promatramo kao jedinstveni, po Brodalu nazvan „intermediofacijalni živac“, ukupno s 4 vrste različitih niti. Facijalni živac sadrži oko 10.000 fibrila; njih 7000 je mijelinizirano i inervira mimičnu muslukaturu, stapedijalni mišić, retroaurikularne mišiće, stražnji trbuh digastricus i platizmu, dok ostalih 3000 fibrila pripada Wrisbergovom živcu i usmjeravaju se kao senzorne, gustatoreptorne fibrile za prednje 2/3 jezika i kao parasimpatičke, sekretomotorne fibrile za parotidnu, submandibularnu, sublingualnu i lakrimalnu žlijezdu. I na koncu, lični živac sadrži i tzv. somatske aferentne niti koje se pridružuju rr. auriculares nervusa vagusa u osjetljivosti zvukovoda, kao i sluznice nosa, nepca i ždrijela preko palatinalnoga živca (76, 77, 78, 79, 80).



Slika 1.2.2.1. Nervus facialis.

Izvor:

<http://www.oculist.net/downatn502/prof/ebook/duanes/graphics/figures/v2/0080/006f .jpg>

### 1.2.3. Epidemiologija i klinička slika kljenuti ličnoga živca

Najčešći uzrok iznenadne jednostrane kljenuti ličnoga živca leži u moždanom udaru i Bellovoj kljenuti, tzv. idiopatskoj facioparezi (IFP).

Bellova kljenut i LB dvije su najčešće dijagnoze u bolesnika s perifernom kljenuti ličnoga živca u područjima endemičnim za Bb (81).

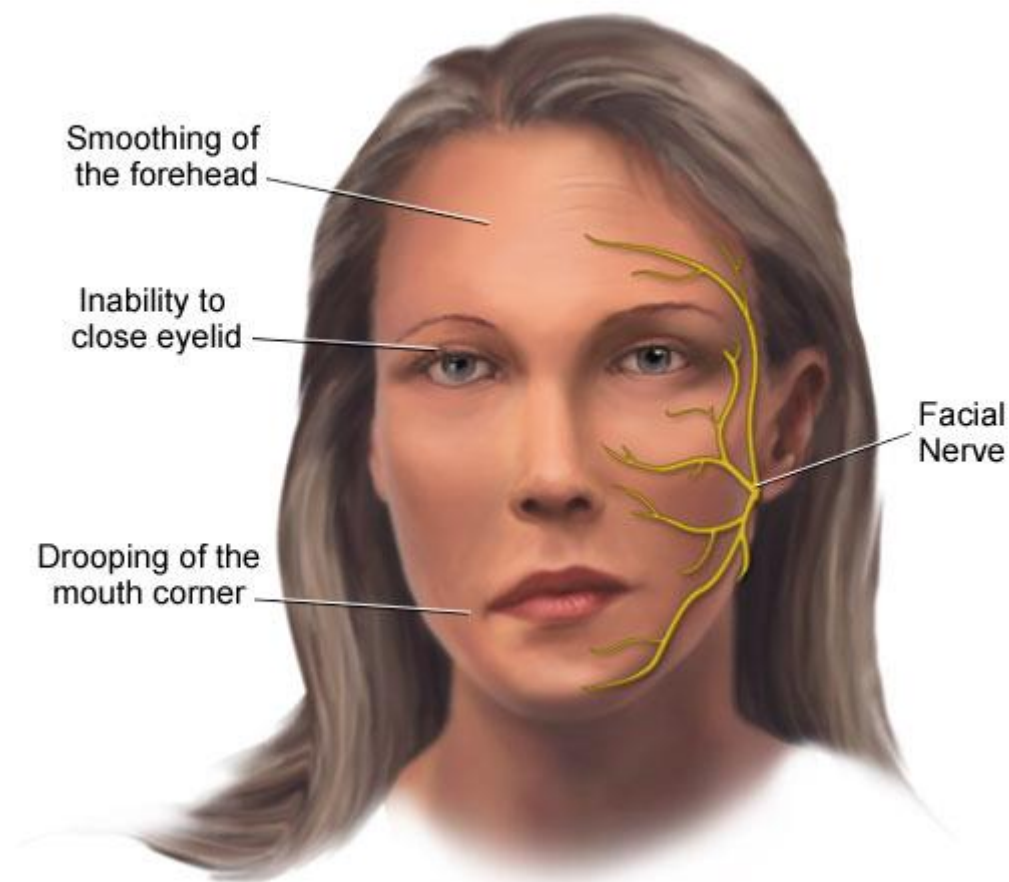
Kljenut ličnoga živca je u općoj populaciji zastupljena s incidencijom 20-53/100.000 stanovnika (82, 83).

IFP najviše je zastupljena kao dijagnoza kljenuti ličnoga živca, u oko 60-75% (84).

Dok se Lajmska boreliozna liječi oralnim doksiciklinom ili parenteralnim ceftriaxonom u pedijatrijske populacije, rani tretman kortikosteroidnom terapijom (unutar 72 sata) poboljšava ishod Bellove kljenuti. Stoga, kako bi izabrali ispravno liječenje, bitno je razlučiti oba stanja. Protutijela na *Borrelia burgdorferi* u serumu i likvoru dokazuju bolest, ali je za rezultate analize potrebno nekoliko dana (65, 85, 86, 87).



## Bell's Palsy



Slika 1.2.3.1. Jednostrana kljenut ličnog živca - idiopatska faciopareza. Izvor:  
<http://www.hopkinsmedicine.orghealthlibraryGetImage.aspxImageId=16136320160215>

Ipak, iako za IFP nema poznatog uzročnika, odnosno nije otkriven, a kod kljenuti ličnog živca u neuroboreliozi riječ je o mononeuritisu u sklopu osnovne bolesti, današnja razmišljanja predmnijevaju kombiniranu terapiju odmah po početku kljenuti.

Kao i u IFP, obostrana kljenut ličnog živca u neuroboreliozi također je rijetkost (88).

Kada je riječ o neuroboreliozi ličnog živca, teško je promatrati je kao samostalan entitet u odnosu na skupinu s IFP. Tako se i dalje u svim tekstovima o kljenutima ličnoga živca, ukoliko je riječ o mononeuritisu izazvanom mikroorganizmom Bb, neuroborelioza živca proučava i uspoređuje u odnosu na rezultate prema IFP. Poznato je da odsustvo združenih neuroloških simptoma ne isključuje Lajmsku bolest kao uzročnika periferene kljenuti ličnoga živca. Primjećeno je to u čak 16% ispitanika (89). Dok mnogi navode rijedak podatak o

ugrizu krpelja u bolesnika s Lajmskom bolesti (29%), druge studije tvrde kako je povijest ugriza bitna u razlikovanju bolesnika s neuroboreliozom u odnosu na Bellovu kljenut (90, 91).

U svakom slučaju, potrebno je evaluirati neuroboreliozu. Prema Volku i sur. dva ili više dijagnostička kriterija su potrebna za potvrdu borelioze: postojanje eritema migrans, Borelija protutijela u serumu ili likvoru, pleocitoza u likvoru  $>WBC/mm^3$ , CSF/serum indeks  $>1,5$  (92).

Incidencija IFP se kreće između 20 i 30 slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje, što čini 60-75% svih jednostranih kljenuti ličnoga živca (93). Podjela po spolu pokazuje jednaku zastupljenost; median starosne skupine kreće se oko 40. godine, no zastupljene su sve starosne skupine; incidenca je manja u djece mlađe od 10 godina, broj raste u skupini između 10 i 29 godina, održava se stabilnom u godinama između 30 i 69, dok je u naglom porastu u bolesnika iznad 70. godine života (94).

Većina bolesnika se potpuno oporavi; samo u nekolicine njih ostane jedva primjetna slabost zahvaćene strane lica (95).

Loše prognostičke čimbenike predstavljaju starija životna dob, hipertenzija, poremećaj/odsustvo okusa, bol lociranja drugdje osim u uhu i/ili kompletna slabost lične muskulature, što se prije svega misli na prolongirano stanje V stupnja House Brackmannove skale (93, 96, 97, 98).

Ipsilateralnu bol oko uha, lica i/ili vrata javlja 33 do 70% bolesnika u ranom stadiju kljenuti živca. Etilopatogeneza boli je do sada nedovoljno poznata. Zna se da je postojanje boli povezano s lošijom prognozom oporavka živca (94, 99, 100, 101). Za razliku od navedenih autora, neki drugi tvrde da bol nema prognostički značaj (102, 103, 104).

Etiologija Bellove kljenuti je nepoznata ali su virusna infekcija ili autoimuna bolest pretpostavljeni kao mogući patomehanizmi. Bellova kljenut se može izazvati reaktivacijom herpes virusa (herpes simplex, herpes zoster) u koljenastom gangliju živca. (105). Detekcija HSV virusa u endoneurijalnoj tekućini bolesnika s Bellovom kljenuti, implicira virusnu patogenezu bolesti (106). S druge strane, stanično posredovani autoimuni mehanizmi protiv mijelinskih proteina smatra se jednom od patogeneza Bellove kljenuti. Bellova kljenut je možda autoimuni demijelinizirajući kranijalni neuritis, a u većini slučajeva varijanta mononeuritisa Guillain-Barré sindroma, neurološke bolesti za koju je poznat stanično posredovani imunološki odgovor protiv antigena mijelinskih ovojnica perifernih živaca. U Bellovoj kljenuti i GBS, virusna infekcija ili reaktivacija latentnih virusa mogu biti trigger

autoimune reakcije protiv sastavnica mijelina perifernih živaca, što dovodi do demijelinizacije kranijalnih živaca, osobito facijalisa. Ostali uzroci stečene slabosti ličnog živca su znatno rjeđi.

U združena stanja se ubrajaju šećerna bolest, hipertenzija, HIV, Ramsey-Huntov sindrom, sarkoidoza, Sjögrenov sindrom, tumori doušne žlijezde, eklampsija i amiloidoza. Periferna kljenut ličnog živca također je objavljena u slučaju recipijenta intranazalnog cjepiva inaktivne influence i neuroboreliozi (107).

S druge strane, šećerna bolest i arterijska hipertenzija najčešće su bolesti u bolesnika s boreliozom. Ovo se može objasniti većim prosjekom godina u skupini borelioze (58 godina nasuprot 42 godine) ili veća osjetljivost na infekciju u bolesnika sa šećenom bolesti (108).

Studije koje se temelje na MRI pretragama, upućuju na to da otok živca ne može biti jedini etiološki čimbenik, zato što postoji i nakon kliničkog oporavka ili bi trebao postojati i na suprotnoj, klinički zdravoj strani u bolesnika s Bellovom kljenuti. Hipoteza ove studije je da je uzan kanal ličnog živca umješšan u patofiziologiju Bellove kljenuti. Tako su Kefalidis i sur. u prospektivnoj kliničkoj studiji u 25 bolesnika s jednostranom Bellovom kljenuti na 1 mm debljini aksialnih CT presjeca sljepoočne kosti mjerili širinu kanala ličnog živca na razini ulaza u sluhovod i njegovog labirintarnog segmenta. Širina koštanog kanala aficirane strane bila je značajno manja od zdrave strane, kako promjer na ulasku u sluhovod tako i njegov labirintarni segment. Prema tim rezultatima, izgleda da Bellova kljenut koindicira s užim kanalom ličnoga živca. Ovaj anatomski detalj, potkrijepljen MRI studijama, ukazuje na to da asimetrija između desnog i lijevog kanala ličnoga živca može biti nužan uzročnik otoka ličnoga živca u užem kanalu bolesnika s Bellovom kljenuti (109). Vianna i sur. sugeriraju anatomske razlike u promjeru kanala ličnog živca u timpaničnom i mastoidnom segmentu, ali ne i u labirintarnom u bolesnika s Bellovom kljenuti u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ljudi (110).

Bellova kljenut rijetko recidivira. Opisani su povrati obostranih kljenuti u mijastenije gravis i traume baze lubanje gdje lični živci imaju ishodište u ponsu, ponekad u slučajevima limfoma, sarkoidoze i neuroborelioze. Sasvim rijetko, bolesnici s upalnim demijeliniziranim neuropatijama po tipu Guillain-Barréovog sindroma imaju remisiju obostrane kljenuti. U imunokompromitiranih bolesnika i slučajeva Ramsey Huntovog sindroma nikada nisu zabilježene obostrane ili recidivirajuće slabosti ličnog živca (105).

## **Dijagnostika ličnoga živca i prognostički testovi**

Prvi korak u dijagnozi kljenuti ličnoga živca su dobro uzeta anamneza i objektivni pregled.

Anamneza prije svega ima za cilj razjasniti pravo epidemiološko zbivanje koje je prethodilo kljenuti.

Za detaljan objektivni pregled ličnoga živca i objašnjenje nalaza koji se uoče, pogotovo prodrome bolesti - osjete prije nastanka kljenuti i za vrijeme kljenuti, potrebno je znati da unilateralno oštećenje kore ili podležućih kortikobulbarnih struktura uglavnom dovodi do kontralateralne centralne kljenuti voljnih pokreta lične muskulature, kao i kontralateralne hemiplegije, ali bez oštećenja salivarne i lakrimalne funkcije i s očuvanim osjetom okusa. S druge strane, periferno oštećenje podrazumijeva kompletnu kljenut jedne strane lica, izazvanu ipsilateralnim oštećenjem živca. Takvu sliku zna prezentirati i lezija istostranog nukleusa ili samoga živca u razini ponsa, što u biti predstavlja opet neku vrst centralnog oštećenja, na koju se malo ili često nimalo ne misli. Denervacija m. orbicularisa oculi dovodi do nemogućnosti potpunog zatvaranja oka, a denervacija m. risoriusa do ograničenja retrakcije usnog kuta na zahvaćenoj strani. Hiperakuzija je rezultat paralize stapedijalnog mišića, što dovodi do smanjenja prigušivanja vibracija osikularnoga lanca, pa zvuk postaje glasniji nego na zdravoj strani, što ne znači da je došlo do gubitka sluha. Također, zbog blokade parasimpatičkih niti koje nosi nervus intermedius, bolesnici s lezijom ličnog živca iznad koljenastog ganglija imat će gubitak okusa i smanjenu proizvodnju suza. Prepoznavanje takve kliničke slike je važno, budući da ovi bolesnici zahtijevaju promptnu lubrikaciju rožnice. Sliku periferne slabosti ličnoga živca može imitirati hemifacijalni spazam u kojemu nevoljne kontrakcije mišića risoriusa i orbicularisa oculi dovode do odizanja usnog kuta i djelomičnog ili potpunog zatvaranje oka; u tom slučaju se pomisli na idiopatsku kljenut nasuprotne strane! (111).

Topodijagnostika lezije određuje se Schirmerovim testom, kanulacijom Whartonovog duktusa, gustatometrijom i kohleostapedijalnim refleksom. Uglavnom, ovi testovi se smatraju prognostički manje vrijednim.

Svi elektrofiziološki testovi koji se koriste u dijagnostici patologije ličnoga živca su uglavnom prognostičke, rijetko dijagnostičke vrijednosti. Od njih se u kliničkoj praksi rutinski koriste ENoG i EMG, rjeđe test živčane ekscitabilnosti, test maksimalne stimulacije, kvantitativna ultrasonografija muskulature lica i trigeminofacijalni (blink) refleks.

Blink refleks i EMG lica koriste se skupa u dijagnostici Bellove kljenuti. Hill i sur. , a kasnije i mnoge druge studije pokazale su raznolikost nalaza u bolesnika s Bellovom kljenuti. Blink refleks je mnogo korisniji test s dijagnostičkom osjetljivošću od 81% i specifičnošću od 94%, u usporedbi s kontralateralnom kao kontrolnom stranom. Autori zaključuju kako se blink refleks nedovoljno koristi a EMG lica nije koristan u rutinskoj dijagnostici (92). Xu i sur. primjećuju kako blink refleks pomaže određivanju lokacije lezije trigeminalnog ali i facijalnog živca što je veoma bitno u dijagnostici lezija moždanog debla (112).

#### **1.2.4. Uzroci kljenuti ličnoga živca**

Oštećenje živca može se dogoditi po rođenju, kao kongenitalno ili stečeno, biti traumatsko, kod prijeloma baze lubanje i ozljeda lica, te zatim imati čitav niz etoloških mogućnosti u neurološkoj, infektivnoj, metaboličkoj, onkološkoj, toksičnoj, iatrogenoj i idiopatskoj domeni (79).

Akutna kljenut ličnoga živca je uvijek dijagnostički izazov i gotovo nikad se ne može ukazati na etiologiju odmah po nastanku kljenuti. Brojni su mogući uzroci koji dovode do pareze živca a najčešći od njih navedeni su u tablici.

Peitersen u svojoj retrospektivnoj studiji akutne kljenuti ličnoga živca prikazuje 2570 bolesnika u periodu od 25 godina. U ispitivanom materijalu, 349 bolesnika (14%) mlađi su od 15 godina. 1701 bolesnik je klasificiran u skupinu Bellove kljenuti (66%) a 869 bolesnika u skupinu ne-Bellove kljenuti (34%). U potonjoj skupini, 19% su kljenuti neonatusa, 13% u infekcijama herpes zosterom, 11% nakon traume živca a 9% u bolesnika s dijabetesom. Na koncu, trudnoća, polineuritis uključujući i boreliozu te tumori parotide čine po 5% uzroka ne-Bellovoj kljenuti (101). U endemskim područjima, *Borrelia burgdorferi* se otkriva za i do 10% svih kljenuti u odraslih osoba (113). Na koncu, Tveitnes i sur. ispitivali su 115 djece s akutnom kljenuti ličnog živca u endemskim područjima tijekom 9 godina i u 75 djece (65%) na osnovu lumbalne punkcije dijagnosticirana je Lajmka bolest (114).

Vrlo je prihvatljiva teorija primarne i sekundarne ishemije, jer za osnovu ima određene specifičnosti vezane za mikrocirkulaciju živčanog debla. Različiti utjecaji, prije svega hladnoća, pothlađenost ili samo nagle promjene temperature okolin, dovode do spazma krvnih žila u irigacijskom području stilomastoidne arterije (80).

Neuropraksija ličnoga živca u dehiscijentnom Fallopijevom kanalu nastaje kod značajnih promjena tlakova tijekom leta zrakoplovom ili ronjenja, prije svega zbog disfunkcije eusthijeve tube. Ovo može dovesti do trenutne kljenuti živca, boli u uhu, gubitka sluha i vrtoglavice. U literaturi se češće navode podaci o kljenuti ličnoga živca u ronionca, znatno manje za vrijeme zračnih letova. U slučaju leta zrakoplovom poteškoće nastaju 20 do 30 minuta nakon uzlijetanja ili pri naglom slijetanju. Terapija se temelji na primjeni kortikosteroida, insercijama zračnih tubula i kirurškoj korekciji rinogene patologije (115).

### **1.2.5. Modaliteti liječenja ličnoga živca**

#### **Kortikosteridi i antiviralni lijekovi u terapiji kljenuti ličnoga živca**

Relevantne Cochrane studije ukazuju da 32 do 37% bolesnika s IFP imaju nepotpuni oporavak bez liječenja i da se postotak može smanjiti do 22% učinkovitim liječenjem (85). Rana uporaba prednizolona u bolesnika s Bellovom kljenuti ima pozitivnog učinka na oporavak živca. Mehanizam djelovanja može uključivati modulaciju imunološkog odgovora na specifični agens ili izravno smanjenje otoka oko ličnoga živca u koštanom kanalu.

S druge strane, ne preporučuje se acyclovir u terapiji Bellove kljenuti.

Hato i sur. sugeriraju valacyclovir (s 3 do 5 puta većom bioraspoloživosti nego acyclovir) kao koristan dodatak prednizolonu, no ta je studija mala i potrebne su dalje potvrde (116).

Velikom skandinavskom studijom o Bellovoj kljenuti u koju je uključeno 829 bolesnika, autor je našao da bolesnici koji su primali prednizolon imaju kraće vrijeme potpunog oporavka živca i znatno bolji ishod na koncu 12 mjeseci od bolesnika koji nisu primali prednizolon. Dalje, sinkineza je rjeđa u bolesnika koji su primali prednizolon. Valacicloviru nisu potvrđeni učinci na oporavak živca, niti da ima aditivni učinak u terapiji prednizolonom. Ovi su autori usporedili svoje rezultate s usporednom škotskom studijom, koja je uključila 551 bolesnika s nasumičnom terapijom u 10 dana prednizolonom od 25 mg 2 puta na dan, aciclovirom 400 mg 5 puta na dan, s oba lijeka ili placebo (117).

#### **Rehabilitacijske mjere u terapiji kljenuti ličnoga živca**

U recentnoj studiji Beurskensa i sur., bolesnici sa sekvelama periferne kljenuti facijalisa koji su rehabilitirani vježbama mimične muskulature tijekom 10 tjedana, za razliku od kontrolne skupine pokazuju značajne i prognostički povoljnije rezultate u smislu krutosti lica, pokretljivosti usnica i socijalnog i psihičkog aspekta bolesti (118).

Slični povoljni rehabilitacijski tretmani zabilježeni su i u nekim retrospektivnim studijama. Naime, Ross i sur. proučavali su učinak elektromiografskog feedbacka s vježbama mimične muskulature u odnosu na samo vježbe mimične muskulature, dok su treću skupinu predstavljali bolesnici bez ikakve fizikalne terapije. Autori ne otkrivaju nikakvu razliku između prve dvije skupine, no oni su ih uspoređivali spram treće, kontrolne skupine, a ne jednu s drugom (119).

Segal i autori uspoređuju standardnu fizikalnu terapiju s novom terapijom nazvanom „terapijom malih pokreta“, u redukciji sinkinezija. Također, nisu došli do značajnih razlika u mjerenju ishoda između dvije skupine, koje su bile sastavljene od po 10 bolesnika s 5 mjeseci ili starijom kljenuti ličnoga živca. Navedena studija se od ove razliku po vrlo malom broju bolesnika s kratkim vremenom nakon akutne kljenuti živca (120).

U svakom slučaju, doprinos fizioterapije mimične muskulature je jasan, doima se vrlo bitnim za bolesnike sa sekvelama višemjesečne kljenuti.

#### **Kirurško liječenje kljenuti ličnoga živca**

Multicentrične prospektivne kliničke studije temeljene na preporukama Fische i Esslena (1,2,3,4,5), u kirurško liječenje Bellove kljenuti ubrajale su one bolesnike koji su na osnovu elektroneuronografije (ENOG) i elektromiografije (EMG) polučili lošu prognozu živca, s degeneracijom većom od 90% u testovima ENOG, te bez odgovora mišićne jedinice tijekom EMG ispitivanja, a unutar 14 dana od nastanka potpune kljenuti živca (121, 122, 123).

#### **HBO terapija kljenuti ličnoga živca**

Dokazi su niske vrijednosti istraživanja koji sugeriraju da HBO može imati učinak u umjerenj ili teškoj Bellovoj kljenuti, ali su potrebna dalja istraživanja (124).

#### **Akupunktura u terapiji kljenuti ličnoga živca**

Iako dokazi iz literature podupiru učinak akupunkture u liječenju Bellove kljenuti, broj i kvalitet studija je prenizak za donošenje konačnih zaključaka (125).

#### **Kinesko i ino travarstvo u terapiji kljenuti ličnoga živca**

Mnogi principi kineske tradicionalne medicine se danas već koriste u kliničkom radu. U jednom od njih, bolesnici s pojavom kljenuti unutar dva tjedna pozitivno odgovaraju na terapiju u 97,6% slučajeva, a bolesnici s pojavom faciopareze dužom od dva tjedna u 77,8% slučajeva (126).

#### **Vitamini u liječenju kljenuti ličnoga živca**

Preporučuju se B12, Omega 3 masne kiseline i vitamin E u liječenju IFP (127).

## **Osteopraktičke i kiropraktičke vježbe u terapiji kljenuti ličnoga živca**

Osteopraktičke i kiropraktičke vježbe također su koristili u liječenju Bellove kljenuti (128, 129). No, za njih još uvijek ne postoje suficijentna izvješća u smislu učinka i indikacije.

## **Prijedlog kliničkih smjernica za IFP**

Postoji bezbroj načina liječenja kljenuti ličnoga živca, mnoga su kontroverzna, i dalje se koriste i pored njihove neučinkovitosti, pa tako sve dovodi do posljedično različitih rezultata liječenja. Dalje, brojni se dijagnostički testovi koriste u evaluaciji bolesnika s Bellovom kljenuti, a većina njih ima upitan benefit. Isto tako, dok se bolesnici s Bellovom kljenuti javljaju liječniku zbog slabosti lica – nije svaka slabost lica Belova kljenut. Stoga, mnogi bolesnici s različitim uzrocima slabosti ovoga živca mogu biti pogrešno dijagnosticirani ili kasniti s dijagnozom. Sve ovo dovodi do potrebe kvalitetnog poboljšanja u dijagnozi i liječenju bolesnika s kljenuti lica. Primarna svrha ovih smjernica je poboljšanje točnosti dijagnoze kljenuti ličnoga živca, skrb i ishod bolesti, te smanjenje štetnih varijacija u procjeni i prognozi.

Dobrim postupnikom uspjeh će se diferencirati kljenut ličnoga živca i otkriti njezin eventualni uzrok. Ukoliko se uzrok ne otkrije ili posumnja na njega, kljenut se smatra idiopatskom, a naziva Bellovom.

Smjernice su namijenjene svim kliničarima koji su u doticaju s bolesnikom s Bellovom kljenuti ili s tijekom njegove dijagnoze.

**SNAŽNA PREPORUKA:** a) kliničari trebaju anamnezom i kliničkim pregledom identificirati uzroke kljenuti ličnoga živca u situacijama nagle jednostrane kljenuti; b) kliničari trebaju ordinirati oralnu steroidnu terapiju unutar 72 h od pojave simptoma u bolesnika starijih od 16 godina; c) ne treba se ordinirati sama antiviralna terapija u bolesnika s novom kljenuti živca i d) kliničari trebaju implementirati zaštitu oka u svih bolesnika s otežanim zatvaranjem rasporka oka.

**PREPORUKA:** a) ne treba raditi rutinske laboratorijske pretrage u bolesnika s akutnom Bellovom kljenuti; b) ne treba se rutinski provoditi slikovna dijagnostika u bolesnika s akutnom Bellovom kljenuti; c) ne treba se provoditi elektrodijagnostičko testiranje u bolesnika s Bellovom parezom koji imaju djelomičnu kljenut živca; i d) trebaju se ponovno pregledati oni bolesnici s Bellovom kljenuti koji: 1) imaju nove ili pogoršanja starih neuroloških simptoma, 2) imaju pogoršanje očnih simptoma, 3) imaju nepotpuni oporavak živca 3 mjeseca nakon pojave simptoma.



RAZMATRANJE: a) kliničari mogu uključiti oralnu antivirusnu terapiju skupa s oralnim steroidima unutar 72 sata od početka simptoma i b) kliničari mogu uključiti elektrodijagnostička ispitivanja u bolesnika s Bellovom kljenuti s kompletnom oduzetosti živca.

NE PREPORUČUJE SE: a) kirurška dekompresija živca u bolesnika s Bellovom kljenuti, b) akupunktura u bolesnika s Bellovom kljenuti, i c) fizikalna terapija u bolesnika s Bellovom kljenuti (130).

### **1.3. Kohleostapedijalni refleks**

Kohleostapedijalni refleks je akustički refleks koji se koristi u topodijagnostici patologije ličnog živca.

Mehanički titrajni sustav srednjega uha ne ponaša se linearno prema svim frekvencijama. Na njegovu nelinearnost utječu elementi impedancije, a to su masa, elastičnost i trenje. Dok su za masu i trenje odgovorni sustav slušnih košćica i njihovi međusobni kontakti (bubnjić-košćica, košćica-košćica, košćica-unutarnje uho), elastičnost sustava je ovisna o timpaničnim mišićima – muskulusu stapediusu i muskulusu tenzoru timpani koji svojom zajedničkom kontrakcijom ukrućuju lanac slušnih košćica i tako smanjuju impedanciju srednjeg uha.

#### **Impedancija srednjeg uha**

Vrijednosti impedancije srednjeg uha mogu se pod određenim okolnostima naglo promijeniti. Elementi koji određuju impedanciju su, kao što je već naznačeno: masa, trenje i elastičnost i oni se pod normalnim uvjetima ne mogu mijenjati. Međutim, moguće je naglo promijeniti elastičnost mehaničkog titrajnog sustava, koji ovisi o tenziji timpaničnih mišića. Promjena elastičnosti naziva se refleksna kontrakcija timpaničnih mišića. Na osnovu refleksnih kontrakcija timpaničnih mišića moguće je izvršiti cijeli niz ispitivanja:

1. Dodatnu diferencijalnu dijagnostiku provodnih naglušosti,
2. Objektivizaciju limita neugode,
3. Registraciju fenomena rekrutiranja (recruitment),
4. Diferencijalnu dijagnostiku kohlearnih i retrokohlearnih smetnji ispitivanjem zamora,

5. Dijagnostiku patoloških procesa u projekciji četvrte moždane komore i produžene moždine,

6. Objektivnu topološku dijagnostiku kljenuti ličnoga živca,

7. Objektivizaciju simulacije (agracije),

8. Objektivnu audiometriju djece i odraslih,

9. Prilagodbu slušnih amplifikatora kod djece i odraslih.

Na elastičnost provodnog sustava srednjeg uha djeluju dva mišića – *musculus stapedius* i *musculus tensor tympani*, po svojoj funkciji zasebno antagonisti, no po zajedničkom učinku djelovanja sinergisti. Zajedničkom kontrakcijom oni ukrućuju slušni lanac i time smanjuju elastičnost titrajnog sustava, što povećava impedanciju srednjeg uha. Kontrakcije obaju mišića izazivaju se refleksno preko akustičkog i trigeminalnog živca. Kad su vrijednosti akustičkih podražaja velike, supralimtarne, uvijek dolazi do kontrakcije oba mišića, što je u biti izraz refleksnog odgovora organizma. Kod nešto nižih vrijednosti akustičkih podražaja, ali još uvijek supralimtaranih, podražaji su selektivni, tako da stapedijalni mišić reagira na akustičke podražaje a m. tenzor timpani na podražaje petog kranijuskog živca.

### **Musculus tensor tympani**

Obično se ne razmatra uloga m. tenzora tympani u akustičkom refleksu. Postoje neki literaturni podatci koji ukazuju na njegovu značajnost (131, 132), ali se većinom zanemaruje njegova neuroanatomija. O njemu se polemiziralo periodično, sve do tvrdnji da je za akustički refleks odgovoran samo stapedijalni mišić (133) *Musculus tensor tympani* inerviran je ogrankom maksilarnog živca, grane trigeminalnog stabla. Njegova kontrakcija nastupa nakon latencije od 17 ms a maksimalnu snagu dostiže nakon 130 ms. Podražaj ovog mišića se praktički izaziva puhanjem u oko, pa se stoga ovaj refleks opisan i kao okularni refleks na zračnu (mlaznu) stimulaciju. Refleks tenzora bubnjića može se izazvati i taktilnim podraživanjem kože lica, zvukovoda i uške, termičkom stimulacijom kože koja je inervirana od trigeminalnog živca. Refleks se izaziva ipsilateralnom stimulacijom. Baš ovakvim, različitim refleksnim podražajima zatezača bubnjića moguće je izazvati promjenu impedancije mehaničkog titrajnog sustava srednjeg uha i onda kada nije moguće provocirati promjenu impedancije akustičkom stimulacijom, tj. kohleostapedijalnim refleksom. To se odnosi na bolesnike s gluhoćom ili teškom naglušnosti, paralizom stapedijalnog mišića (miozitis, ruptura, kljenut ličnog živca) ili mehanički fiksiranim stapesom (otoskleroza) (134).

Refleksni luk tada ide preko nervusa trigeminusa, od toga aferentni put preko senzornih a eferentni preko motornih niti živca. Sinapse su u motornoj jezgri trigeminusa. Tako se i u situacijama kada stapedijalni mišić ili ovalni prozor nisu u funkciji, u slučaju kljenuti ličnoga živca pomoću inverzije refleksa može zaključiti zahvaćenost moždanog debla.

### **Musculus stapedius**

Stapedijalni mišić je dug svega 6,3 mm i najmanji je mišić ljudskog organizma; inervira ga nervus stapedius koji je ogranak ličnoga živca. Kontrakcija mišića javlja se nakon 10 ms latencije a doseže maksimalnu snagu za 65 ms i izazvana je refleksno, preko slušnoga živca.

Prag kohleostapedijalnoga refleksa je najniža vrijednost intenziteta zvuka kojim se izaziva refleksna kontrakcija stapedijalnoga mišića i evidentira se promjenom impedancije titrajnoga sustava. Prag izazivanja refleksa kreće se u rasponu od 90 do 65 dB SPL za čiste tonove i 70-75 dB SPL za širokopojasni šum, što ovisi o frekvencijskim područjima i o osjetljivosti uređaja (135). Prag refleksa najniži je u projekciji 2000 Hz, a lagano je povišen u nižim i višim frekvencijama. Kod osoba s urednim sluhom, refleks stapedijalnoga mišića izaziva se kod kontralateralne stimulacije na razini od 75 do 95 dB SPL iznad praga sluha. Znači, prag ipsilateralnoga podraživanja niži je u prosjeku za 2 do 14 dB, zbog jednostavnijeg refleksnoga luka (manji broj sinapsi, kraći refleksni luk).

### **Tehnika kohleostapedijalnog refleksa**

Kao termin koji se znatno koristi češće u elektricitetu nego akustici, impedanca je mjera otpora strujnom krugu. Akustička «IMITANCA» je više generički pojam koja odgovara kako impedanci tako i admitanci, prema preporukama ASHA radne skupine (136). Drugim riječima, «imitanca» je nova riječ koja označava kako je lako odnosno teško ući zvuku u uho (137).

Za kohleostapedijalni refleks, «probni» stimulus kao čisti ton ili širokopojasni šum predstavljaju kombinaciju aktivirajućih stimulusa. U «klasičnom» postupku, jedno testiranje dovodi do promjena u jednoj vrsti mjerenja (napr., admitance) jednim čistim tonom (na primjer 226 ili 1000 Hz). Više frekvencije se kao probni tonovi koriste kod djece. Akustički refleks se mjeri na vrhu krivulje, najvećem timpanometrijskom tlaku. Odgovor je obično obostran, što znači da stimulus obično dovodi do odgovora u oba uha.

Kontralateralni refleks ispituje se na sljedeći način: test sonda uvodi se u zvučnik uha kojemu želimo ispitati funkciju stapedijalnoga mišića, s time da se učini sve kao kod timpanometrije, što je preduvjet za ovaj test. Kada se bubnjić dovede u položaj maksimalne relaksacije (najbolja podatljivost), mjerna igla instrumenta nalazi se u nultom položaju; tada se stimulira nasuprotno uho tonom određenog intenziteta. Kontrakcija ovoga mišića je konsenzualna, što znači da kod zvučnog podražaja jednog slijedi kontrakcija mišića i na drugom uhu. Kontrakcija stapedijalnoga mišića i na ispitivanom uhu tako dovodi do povećanja impedancije na razini opuštenoga bubnjića, pa se promjena impedancije registrira pomakom kazaljke starog timpanometra ili se u novih uređaja digitalni output odmah bilježi pisačem. Kod ipsilateralnoga ispitivanja isto uho služi i za stimulaciju i za registraciju refleksa.

AR se javlja smanjenjem admitance ispitivanoga uha za 0,02 mmho (138). Kao admitancu promatramo količinu zvuka koja dođe do uha, što znači ako manje zvuka uđe u uho, više će se reflektirati natrag.

Refleksi se izazivaju na 500, 1000, 2000 i 4000 Hz. Mjere se amplituda, latencija i trajnost (kontinuiran ili naglo nestajući). Tipična latencija u normalnih ispitanika je 107 ms, u rasponu od 40-180 ms (139).

Rezultati na 4000 Hz mogu biti različiti i dosta uredno čujuće mlade populacije ima povišene vrijednosti odgovora na stimulus; ovakav nalaz se ne smije zanemariti i stoga neki kliničari preferiraju širokopojasni ton kao alternativni stimulus za 4000 Hz. Uopćeno, šum izaziva akustički refleks i s 20 dB nižim vrijednostima nego što je to slučaj s čistim tonom.

Značajke koje nam pružaju rezultati testiranja su:

- Prisutan ili odsutan akustički refleks,
- Prag akustičkog refleksa,
- Kašnjenje ili adaptacija akustičkog refleksa (ako se ispituje) (140, 141).

### **Razine lezije kohleostapedijalnog refleksa**

Kontrakcija stapedijalnog mišića naziva se tako kohleostapedijalnim refleksom, a refleksni luk se sastoji iz dva dijela – aferentnog i eferentnog. Sam refleks dovodi do promjene elastičnosti sustava srednjega uha što se može istražiti nizom dijagnostičkih metoda. Metode možemo podijeliti u dvije zasebne skupine. U jednoj su promjene koje se pojavljuju u aferentnom dijelu refleksnog luka, što pripada slušnom receptoru, slušnom živcu i slušnim

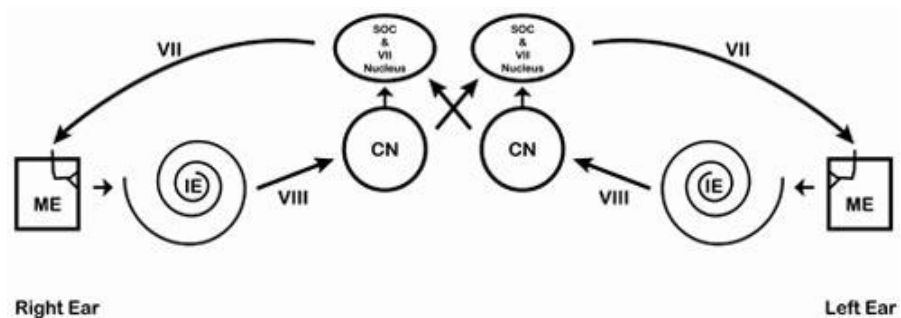
jezgrama u produženoj moždini (nucleus cochlearis ventralis i nucleus olivaris superior). S druge strane, u drugoj su promjene koje se javljaju u eferentnom dijelu refleksnoga luka što pripada jezgrama ličnoga živca (nucleus originis nervi facialis), deblu ličnoga živca i stapedijalnom živcu. U prvu skupinu dijagnostičkih postupaka uključene su sve metode objektivizacije praga sluha, a drugoj skupini ispitivanja pripadaju veoma važni diferencijalno dijagnostički postupci, čije su vrijednosti s negativnim odgovorima kohleostapedijalnog refleksa vrlo bitne. U bolesnika kod kojih je sluh u fiziološkim granicama u određenim slučajevima se ne mogu izazvati refleksne promjene impedancije srednjega uha, tj. nema kohleostapedijalnog refleksa. Najčešće je riječ o smetnji ili prekidu u eferentnom dijelu 1. akustičkog neurona i to u toku ličnoga živca iznad račvanja stapedijalnog živca. Tada je riječ o **suprastapedijalnoj leziji ličnoga živca (SS)**. Težište ispitivanja tada će biti u ispitivanju refleksnog luka i najčešće će se, kako je već rečeno, raditi o leziji eferentnog puta – negativan odgovor na kontralateralnu i ipsilateralnu stimulaciju javlja se i kod najjačih akustičkih tlakova. Slični se odgovori dobivaju i kod nekih specifičnih neuroloških bolesti i kod prekida refleksnoga luka u području medule oblongate, u visini ponsa i u blizini četvrte moždane komore. Za razliku od ranijeg primjera, kada se refleks nikako nije mogao izazvati i najjačim podražajima, kod bolesti u području cijele refleksne zone rezultati ispitivanja su nešto drugačiji.

Kao što je rečeno, kohleostapedijalni refleks je konsenzualna pojava – akustičkim podražajem jednog uha postiže se refleks timpaničnih mišića obostrano. Kod procesa u području refleksne zone, u blizini ili u samoj meduli oblongati, nije moguće izazvati reflekse kontralateralno. Pritom se vrlo vjerojatno radi o prekidu dijelova refleksnoga puta između gornje olive jedne strane i jezgre facijalisa suprotne strane, dok su niti koje prelaze na jezgru facijalisa iste strane neoštećene. Tako će se moći ipsilateralnim podražajem, bilježenjem refleksa na istom uhu koje je akustički stimulirano, izazvati potpuno uredan refleks timpaničnih mišića.

U ostalim slučajevima, kada se ispitivanjem kohleostapedijalnoga refleksa dobije uredan odgovor na slušni podražaj, a postoji jasno vidljiva periferna kljenut ličnog živca – riječ je o **infrastapedijalnoj leziji facijalisa (IS)**, tj. prekidu impulsa u tijelu ličnog živca ispod račvanja stapedijalnog živca. Također, pojava kohleostapedijalnog refleksa koji je ranije bio odsutan, povoljan je prognostički znak oporavka funkcije ličnoga živca (142).

## Model praga akustičkog refleksa

ME=srednje uho, IE=unutarnje uho, VIII=vestibulokohlearni živac, CN=donja kohlearna jezgra, SOC=gornji olivarni kompleks, VII=lični živac. Opaska: dvije strukture u ponsu, gornji olivarni kompleks i jezgra ličnog živca prikazane su skupa, zbog jednostavnosti, riječ je, inače, o odvojenim strukturama. Grana facijalisa (nervus stapedius) završava na stapedijalnom mišiću koji je prikazan kao stapes u okviru srednjeg uha.



Slika 1.3.1. Prag kohleostapedijalnog refleksa.

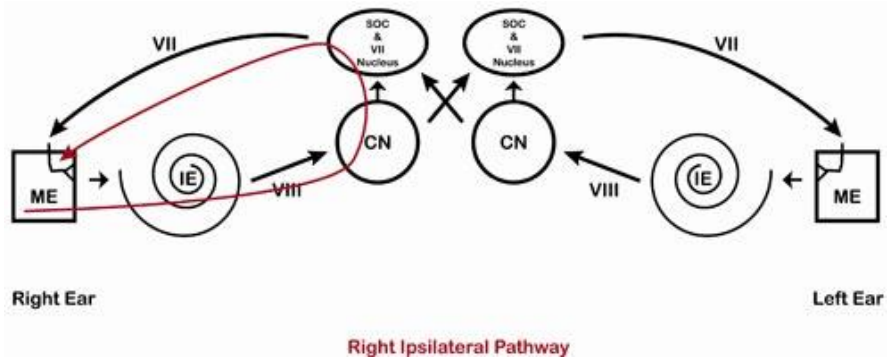
Izvor: <http://www.audiologyonline.com/articles/acoustic-reflex-threshold-art-patterns-875>

Tablica 1.3.1. Obostrano uredni kohleostapedijalni refleksi

	<b>IPSILATERALNO</b>	<b>KONTRALATERALNO</b>
<b>DESNO</b>	Normalan	Normalan
<b>LIJEVO</b>	Normalan	Normalan

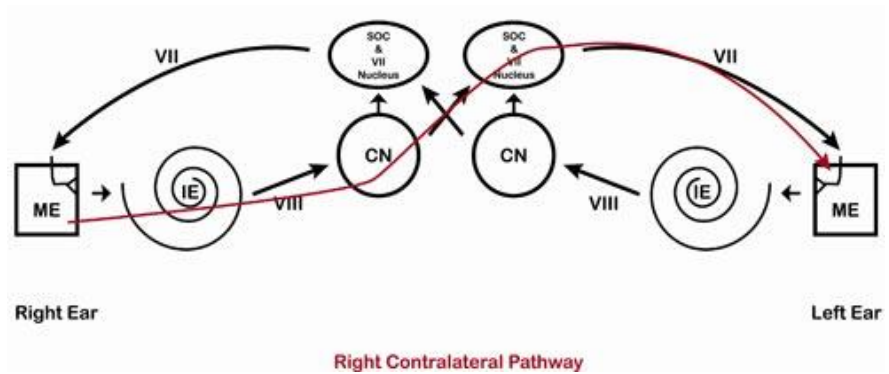
Glasni testni signal (na slici prezentiran desnom uhu) prolazi kroz vanjsko, srednje i unutarnje uho, pa putem VIII živca ulazi u moždano deblo, do kohlearne jezgre iste strane. Odatle, signal putuje prema oba gornja olivarna kompleksa i obje jezgre facijalnog živca, sve do oba facijalna živca, koji stimuliraju stapedijalne mišiće. To dovodi do kompliciranih pomaka stremena, prema van i dolje, u smjeru nasuprot unutarnjeg uha. Ova aktivnost stvara otpor energiji koja putuje kroz srednje uho (porast impedancije i pad admitancije). Najmanja jakost zvuka koja je potrebna za kontrakciju stapesa naziva se kohleostapedijalnim ili akustičkim refleksom.

Postoje 4 osnovna kohleostapedijalna refleksa:



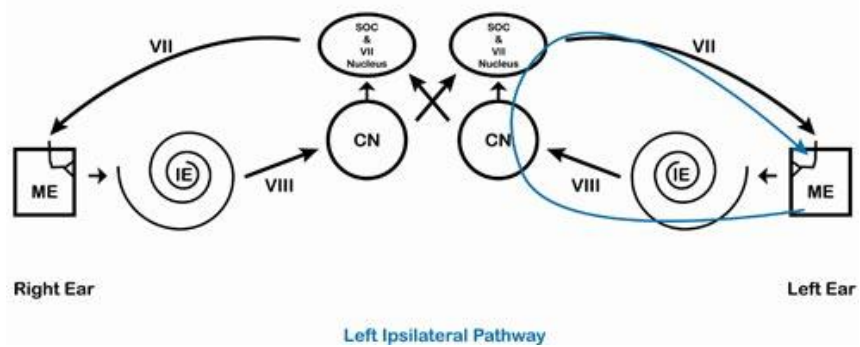
Slika 1.3.2. Desni ipsilateralni kohleostapedijalni refleks.

Izvor: <http://www.audiologyonline.com/articles/acoustic-reflex-threshold-art-patterns-875>



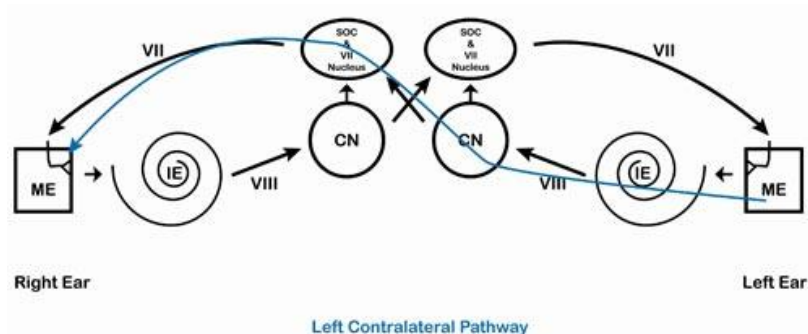
Slika 1.3.3. Desni kontralateralni kohleostapedijalni refleks.

Izvor: <http://www.audiologyonline.com/articles/acoustic-reflex-threshold-art-patterns-875>



Slika 1.3.4. Lijevo ipsilateralni kohleostapedijalni refleks.

Izvor: <http://www.audiologyonline.com/articles/acoustic-reflex-threshold-art-patterns-875>

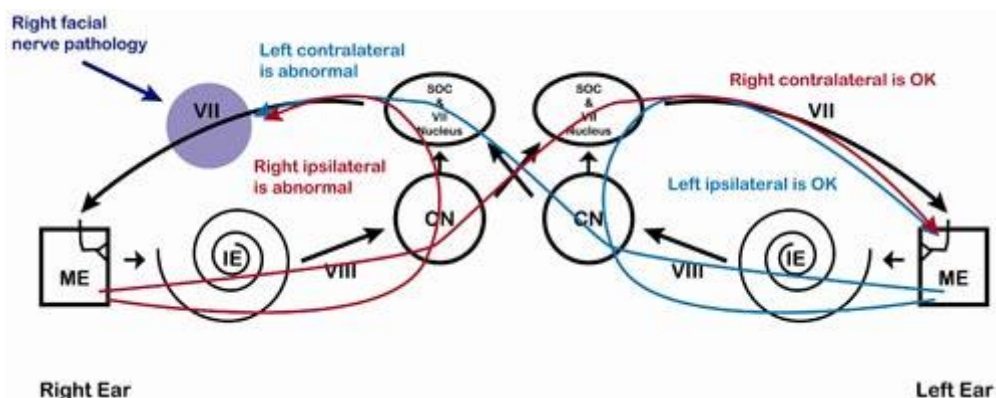


Slika 1.3.5. Lijevi kontralateralni kohleostapedijalni refleksi.

Izvor: <http://www.audiologyonline.com/articles/acoustic-reflex-threshold-art-patterns-875>

### Model patologije facijalnog živca

U slučaju patologije ličnoga živca odgovori su odsutni na uhu koje se ispituje. U rijetkim slučajevima, to se dogodi ako su poremećaji u inervaciji stapedijalnog mišića, njegovoj disfunkciji ili rupturi. Ipak, gotovo uvijek, to je znak lezije ličnoga živca i ovakav se nalaz dobiva u njegovim bolestima, prije svega idiopatskoj Bellovoj kljenuti.



Slika 1.3.6. Kljenut D ličnog živca.

Izvor: <http://www.audiologyonline.com/articles/acoustic-reflex-threshold-art-patterns-875>

Tablica 1.3.2. Kljenut desnoga ličnoga živca

	<b>IPILATERALNO</b>	<b>KONTRALATERALNO</b>
<b>DESNO</b>	ODSUSTAN	Normalan
<b>LIJEVO</b>	Normalan	ODSUSTAN



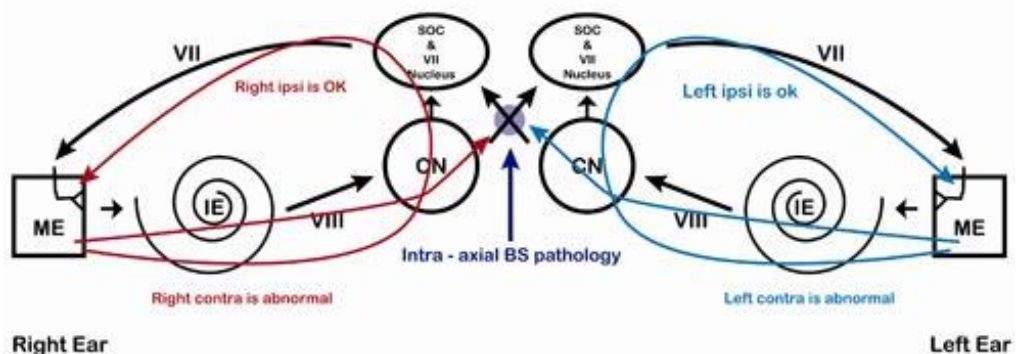
Patologija desnog ličnog živca dovodi do odsustva svih odgovora za desnu stranu, ugašeni su desni ipsilateralni i desni kontralateralni akustički odgovor.

Iako je kohleostapedijalni refleks uglavnom dio standardne evaluacije svakog bolesnika s kljenuti ličnog živca u neuroboreliozi, do sada se nije promatrao kao prognostički bitan. Ipak, neke studije sugeriraju na njegov značaj kao prediktora bolesti (143).

Ukoliko je riječ o lezijama središnje linije moždanog debla, koja može biti po veličini mala ili velika, te lezije koja se ne nalazi u središnjoj liniji moždanoga debla, odgovori kohleostapedijalnih refleksa bit će različiti.

Poznavanje različitih modela potrebno je za razumijevanje važnosti kohleostapedijalnog refleksa i njegove posredne i neposredne uloge u rješavanju patologije ličnog živca.

### Model male intraaksijalne patologije moždanoga debla



Slika 1.3.7. Mala lezija u projekciji središnje osi moždanoga debla

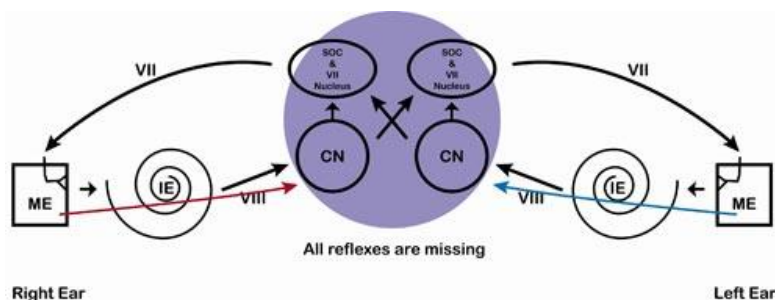
Izvor: <http://www.audiologyonline.com/articles/acoustic-reflex-threshold-art-patterns-875>

Tablica 1.3.3. Mala intraaksijalna lezija moždanoga debla.

Odsutna su oba kontralateralna kohleostapedijalna refleksa.

	<b>IPSILATERALNO</b>	<b>KONTRALATERALNO</b>
<b>DESNO</b>	Normalan	ODSUSTAN
<b>LIJEVO</b>	Normalan	ODSUSTAN

### Model velike intraaksijalne patologije moždanoga debla



Slika 1.3.8. Velika lezija u projekciji središnje osi moždanoga debla.

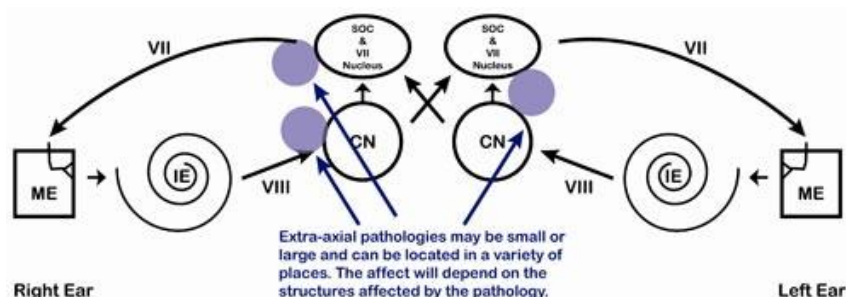
Izvor: <http://www.audiologyonline.com/articles/acoustic-reflex-threshold-art-patterns-875>

Tablica 1.3.4. Velika intraaksijalna lezija moždanoga debla.

Odsutni su svi kohleostapedijalni refleksi.

	IPILATERALNO	KONTRALATERALNO
DESNO	ODSUSTAN	ODSUSTAN
LIJEVO	ODSUSTAN	ODSUSTAN

### Model ekstraaksijalne patologije moždanoga debla



Slika 1.3.9. Lezija smještena izvan središnje osi moždanoga debla.

Izvor: <http://www.audiologyonline.com/articles/acoustic-reflex-threshold-art-patterns-875>

#### 1.4. House Brackmann i druge ocjenske skale

Gradacija funkcije ličnog živca bitna je za evaluaciju spontanog oporavka i učinka medikamentnog i/ili kirurškog liječenja njegove kljenuti. Postoje dvije osnovne skupine skala za ocjenu funkcije ličnog živca. Jedne opisuju lični živac u cijelosti, a druge se bave regionalizacijom živca.

U narednim redovima navode se tri najčešće primjenjivanja ocjenska sustava u obliku skala, koji se koriste u evaluaciji sanacije ličnog živca.

### House – Brackmann ocjenski sustav

House je jedan od autora koji predlaže skaliranje funkcije ličnog živca i nakon manjih modifikacija sistem gradacije predstavlja kao House Brackmannovu skalu 1985. godine (144). Skala je prilagođena standardima ocjene funkcije ličnoga živca od strane Društva za bolesti ličnog živca pri američkoj akademiji za ORL i kirurgiju glave i vrata. Sustav se temelji na 6 stupnjeva (I-VI), tj. ocjena osnovnih (motoričkih) funkcija ličnog živca uključujući i posljedice (sekvele). Opisno, ova skala opisuje simetriju, podražljivost, ukočenost i globalnu pomičnost lica. Uskoro, House Brackmann skala postaje univerzalno mjerilo bolesti ličnoga živca u SAD i Europi.

STUPANJ	DEFINICIJA
<b>I</b>	Uredna simetrična funkcija svih ogranaka
<b>II</b>	<b>Kljenut slabog stupnja:</b> Potpuno zatvara oko s malim otporom Minimalna asimetrija osmjeha pri najvećoj kontrakciji Jasno uočljivi sinkinezija, kontraktura i spazam odsutni
<b>III</b>	<b>Očita slabost ali bez izobličenja:</b> Moguća slabost odizanja obrve Potpuno zatvara oči i snažno ali asimetrično pokreće usta pri maksimalnoj kontrakciji Jasno uočljiva sinkinezija ili spazam, ali bez izobličenja
<b>IV</b>	<b>Slabost s izobličenjem:</b> Nemogućnost odizanja obrve Nepotpuno zatvaranje oka i asimetrija usta i pri najjačoj kontrakciji Teška sinkinezija i spazam
<b>V</b>	<b>Jedva primjetna motorika zahvaćene grane:</b> Nepotpuno zatvaranje oka, slabi pomaci kuta usana Sinkinezija, kontraktura i spazam uglavnom nedostaju
<b>VI</b>	<b>Paraliza:</b> Nema pokretljivosti, odsustvo tonusa, nema sinkinezije, kontraktura ili spazma

Slika 1.4.1. House - Brackmann ocjenski sustav.

## Sunnybrook ocjenski sustav

1996.g. Ross i suradnici preporučuju sustav ocjenjivanja koji se temelji na Sunnybrook ocjenskom sustavu ličnog živca (145). Ovaj sustav promatra i ocjenjuje simetriju lica u mirovanju, stupanj voljnih pokreta lica i postojanje sinkinezija, formirajući score od 100, kao najvišu ocjenu. Sustav pretpostavlja finiji, dobro definirani klinički ocjenski sustav, koji je širi nego House Brackmann-ova gradacija. Unutarnji i međusobni odnosi u ovom ocjenskom sustavu su kvalitetni, koristio ih početnik ili stručnjak, primjenljivost je stvarnija nego u HB skaliranju (146, 147).

Sunnybrook Facial Grading System											
Resting Symmetry		Symmetry of Voluntary Movement					Synkinesis				
Compared to normal side		Degree of muscle EXCURSION compared to normal side					Rate the degree of INVOLUNTARY MUSCLE CONTRACTION associated with each expression				
Eye (choose one only)		<i>Unable to initiate</i> <i>involuntarily movement</i> <i>Initiates slight</i> <i>movement</i> <i>Initiated movement with mild</i> <i>excursion</i> <i>Movement almost</i> <i>complete</i> <i>Movement complete</i>					<b>NONE:</b> No synkinesis or ataxic movement <b>MILD:</b> Slight synkinesis <b>MODERATE:</b> Obvious but not disturbing synkinesis <b>SEVERE:</b> Disturbing synkinesis/ Gross motor movement of several muscles				
normal	0										
narrow	1						0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
wide	1						0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
eyelid surgery	1						0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Cheek (naso-labial fold)											
normal	0										
absent	2										
less pronounced	1										
more pronounced	1										
Mouth											
normal	0										
corner dropped	1										
corner pulled up/out	1										
<b>Total</b> <input type="checkbox"/>											
Resting symmetry score	<b>Total X 5</b>										
Patient's name _____											
Dx _____											
Date _____											
		Gross Asymmetry    Severe Asymmetry    Moderate Asymmetry    Mild Asymmetry    Normal Symmetry									
		<b>Total</b> <input type="checkbox"/>									
		<b>Voluntary movement score:</b>					<b>Synkinesis score:</b>				
		<b>Total X 4</b> <input type="checkbox"/>					<b>Total</b> <input type="checkbox"/>				
		<b>Vol mov't score</b> <input type="checkbox"/> - <b>Resting symmetry score</b> <input type="checkbox"/> - <b>Synk score</b> <input type="checkbox"/> = <b>Composite score</b> <input type="checkbox"/>									

Ross, Fradet, Nedzeliski 1992

Slika 1.4.2. Sunnybrook ocjenski sustav.

Izvor: <http://livedoor.blogimg.jp/suchan4wd6/imgs/b/2/b2b4b671.png>

## Yanagihara ocjenski sustav

Regionalni Yanagihara ocjenski sustav, prikazan od strane Yanagihare 1976.g. uključuje 10 odvojenih aspekata funkcije ličnog živca u različitim mišićima. Svaka podskala se dijeli od 0 do 4 (5 ocjena), s maksimalnim skorom 40. Yanagihara je najšire prihvaćeni japanski ocjenski sustav za evaluaciju funkcije ličnog živca u Bellovoj kljenuti, herpes zoster oticusu i postoperativnom praćenju akustičkog neurinoma.

Skala podrazumijeva normalnu funkciju, laganu kljenut, umjerenu kljenut, tešku kljenut i oduzetost i ocjenjuje ih ocjenama od 4, 3, 2, 1 i 0 (147).

	Skala 5 ocjena				
<b>U mirovanju</b>	0	1	2	3	4
<b>Nabiranje čela</b>	0	1	2	3	4
<b>Treptanje</b>	0	1	2	3	4
<b>Lagano zatvorene oči</b>	0	1	2	3	4
<b>Jako zatvorene oči</b>	0	1	2	3	4
<b>Zatvaranje oka na zahvaćenoj strani</b>	0	1	2	3	4
<b>Nabiranje nosa</b>	0	1	2	3	4
<b>Fučkanje</b>	0	1	2	3	4
<b>Osmijeh</b>	0	1	2	3	4
<b>Spuštanje donje usnice</b>	0	1	2	3	4

Slika 1.4.3. Yanagihara ocjenski sustav.

## **2. HIPOTEZA**

Klinički i audiološki pokazatelji kljenuti ličnoga živca u drugom stadiju borelioze (neuroborelioza) teži su i po oporavak živca prognostički lošiji u odnosu na skupinu Bellove kljenuti i kljenuti uzrokovane infekcijom HSV1.

Temeljem hipoteze razvit će se specifični ciljevi istraživanja.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Kohleostapedijalni (akustički) refleks je mogući prognostički pokazatelj kljenuti ličnoga živca. Prije pojave slikovnih pretraga (CT i MRI), kohleotapedijalni refleks su promatrali kao zanimljivog prognostičkog pokazatelja u retrospektivnim studijama, ali se nikada nije koristio u prospektivnim. Preporuka je koristiti kohleostapedijalni refleks skupa s drugim elektrofiziološkim testovima jer postoje dva nedostatka: nema značaja u bolesnika s akutnom ili kroničnom ipsilateralnom upalom srednjega uha i u slučajevima ozljede grana ličnoga živca distalno od odvajanja nervusa stapediusa, što može biti značajno u evaluaciji traumatskih uzroka akutne kljenuti ličnoga živca. Međutim, u slučajevima neuroborelioze, kada ne postoje komponente akutne inflamacije ili traume, metoda u većini slučajeva može postati dostatna.

#### OPĆI CILJ:

Usporediti prognostičke pokazatelje kljenuti ličnoga živca u 2. stadiju borelioze u odnosu na skupine Bellove kljenuti i HSV1.

#### DODATNI OPĆI CILJ:

Analizirati ukupnu prokuženost borelijama ispitivanih stanovnika Brodsko-posavske županije. Porast seropozitivnih nalaza potvrdit će potrebu preciznije i brže dijagnostike svake periferne (i centralne) kljenuti ličnoga živca u endemskom području.

#### SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Odrediti učestalost bolesnika koji su liječeni zbog akutne kljenuti ličnoga živca i s pozitivnim nalazom na borelija kompleks u serumu.
2. Analizirati povezanost audioloških parametara razine lezije ličnoga živca s prognozom izliječenja kljenuti.
3. Usporediti raspodjelu frekvencija početnih razina lezije i kliničkih parametara kljenuti ličnoga živca u neuroborelioze i skupinama Bellove kljenuti i HSV1.
4. Standardizirati prodrome - osjete prije i za vrijeme akutne kljenuti ličnoga živca kao prognostičke pokazatelje ishoda bolesti.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ispitanici

U Istraživanje pod nazivom „Vrijednosti kohleostapedijalnoga refleksa i House Brackmannove skale kao prognostičkih pokazatelja kljenuti ličnoga živca u neuroboreliozii“ uključene su dvije osnovne skupine ispitanika liječenih na Odjelu za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata i Odjelu za infektivne bolesti OB „Dr Josip Benčević“ u Slavonskom Brodu, pod patronatom Etičkog poverenstva bolnice.

Prva skupina ispitanika bili su bolesnici s kljenuti ličnoga živca oba spola, bez starosne granice, koji se kasnije dijele na tri podskupine – bolesnike s boreliozom, bolesnike s Bellovom kljenuti i bolesnike s HSV1 infekcijom. Ova se skupina smatrala glavnom za postizanje glavnoga općega i specifičnih ciljeva ovoga istraživanja. Skupina je zadovoljavala kriterije za uključivanje u istraživanje.

Od 187 bolesnika s kljenuti ličnoga živca primarno uključenih u istraživanje naknadno je isključeno njih 11. 2 bolesnika zbog usporednoga razvoja herpes zoster infekcije, 1 bolesnik zbog kasnije magnetskom rezonancijom verificirane multiple skleroze, 6 bolesnika zbog audiološki neprihvatljivih kriterija za dalje ispitivanje (3 bolesnika sa zamjedbenom naglušnosti iznad 40 dB na 4 govorne frekvencije, 1 bolesnika s otosklerozom, 1 bolesnik sa šumom starim 4 mjeseca prije pojave kljenuti i 1 bolesnik sa starom perforacijom uha na zahvaćenoj strani)), 1 bolesnik s pozitivnom profesionalnom anamnezom i 1 bolesnik je odustao prije 1. kontrole za 3 tjedna.

Ukupan broj ispitanika prve skupine bio je 176.

Ispitanici prve skupine evaluirani su od lipnja 2008.g. do travnja 2016.g.

Druga skupina ispitanika od 185 bolesnika liječeni su zbog drugih, za lični živac nevezanih bolesti glave i vrata, stariji od 12 godina.

Ispitanici druge skupine evaluirani su od 1 siječnja 2011. do 31.12.2013.godine.

Za snagu studije u obradi općeg i specifičnih ciljeva studije  $(\beta-1) \geq 0,7$ , vjerojatnost greške tipa I  $(\alpha) 0,05$ , uz udio oporavka  $\geq 0,6$  (60%), razliku u udjelu potpunog oporavka između skupinama  $\geq 0,2$ , odnos između skupina od 1:1 do 1:3 potreban je uzorak  $\geq 160$  ispitanika.

Za ukupnu snagu studije  $(\beta-1) \geq 0,7$ , u obradi dodatnih ciljeva (prokuženost populacije) također je potreban uzorak  $\geq 160$  ispitanika, u svakoj skupini.



Ispitanici obje skupine usmeno su upoznati sa svrhom i ciljevima istraživanja i nakon što su pročitali formu suglasnosti za sudjelovanje, potpisali su informativni pristanak za sudjelovanje u znanstvenom istraživanju.

Svi ispitanici bili su s mjestom prebivališta u Brodsko-posavskoj županiji.

#### **4.1.1. Isključujući kriteriji**

Kriteriji za isključivanje iz studije su prema uputama Clinical Practice Guideline: Bell's Palsy, 11/2013, American Academy Otolaryngology – Head and neck Surgery, u koje se uključuju trudnoća, preeklampsija, šećerna bolest i upalne promjene gornjeg dišnog sustava; ali se nisu isključili pretilni i bolesnici s povišenim arterijskim tlakom <160/80 mm Hg, dok su se kao kriterij isključivanja s druge strane u obzir uzimala i stanja nakon palijativne kemoterapije i radioterapije svih tumora unutar 12 mjeseci od zadnjeg terapijskog postupka (148).

Iz studije su isključeni bolesnici s patološkim nalazom timpanometrije ili bolesnici s već od ranije poznatim kroničnim upalama uha i mastoidnog nastavka, slušno amplificirane osobe i osobe s otosklerozom, timpanosklerozom i akutnim šumom ne starijim od tri mjeseca, te bolesti ličnog živca specifične etiologije i u sklopu neuroloških oboljenja.

Iz studije su se isključivale trudnice.

Iz studije su se na koncu, isključivali šumari, budući za kontakt s krpeljom imaju 10 puta veću šansu, a za boreliozu 3-4 puta veću šansu od ostale populacije.

Ovim kriterijima bila je podložna samo prva skupina ispitanika.

Kriterij za isključivanje ispitanika iz druge skupine samo je profesionalna djelatnost šumara.

#### **4.1.2. Postupanje s ispitanicima**

Ispitanici su bili svi bolesnici koji su se javili u opću ili subspecijalističke ORL ambulante i infektološku ambulantu OB «Dr Josip Benčević» u Slavonskom Brodu zbog akutne kljenuti ličnoga živca. Tada je učinjen klinički ORL i infektološki pregled i postavljen stupanj kljenuti ličnoga živca prema House Brackmann skali.

Potom se svaki bolesnik hospitalizirao i po prijemu su se postavili kriteriji za uključivanje u studiju ili kriteriji za isključivanje iz nje. Tijekom hospitalizacije učinila se audiološka obrada i serološka dijagnostika na *Borrelia burgdorferi* i HSV1, te je ordinirana terapija.

Audiološka obrada je uključivala timpanometriju (TG) kao metodu koja ispituje strukture timpanoosikularnog lanca srednjega uha i i ispitivanje kohleostapedijalnog refleksa (AR), koji će ukazati na razinu lezije ličnoga živca.

Tijek bolesti svakog ispitanika pratio se po otpustu u audiološkoj ambulanti kroz narednih 12 tjedana; kontrolni pregledi i dijagnostika obavljali su se nakon 3, 6 i 12 tjedana, od dana hospitalizacije.

U kontrolne preglede uključeni su klinička ocjena funkcije živca po House Brackmann ocjenskoj skali i timpanometrija i dijagnostika kohleostapedijalnog refleksa, kao početni parametri lezije živca, tj. njegovog oporavka.

Jedini kriterij za prekid trotjednih kontrola jest da dalje pretrage završavaju kod postizanja infrastapedijalne razine kljenuti i ocjene 1 po House Brackmann ocjenskoj skali.

Tako su ispitanici prve skupine bili evaluirani u 4 posjete, a druge skupine u jednoj posjeti.

## **4.2. Metode**

Od svakog bolesnika uzimali su se za kriterije uključanja u studiju ili isključivanja iz nje odgovarajući demografski i detaljni podatci iz povijesti bolesti. Dobivali su se podatci o kontaktu s krpeljima, prethodnim kljenutima ličnoga živca, izloženosti pothlađivanju i svi podatci za izračun izgubljenog vremena (vrijeme nastanka kljenuti do hospitalizacije).

### **4.2.1. Timpanometrija i STAR**

Sukladno starom postupniku pareze ličnoga živca, svakoj akutnoj kljenuti odredila se audiološka obrada razine lezije ličnoga živca, najmanje u dva navrata, s razmakom od 3 tjedna, a najviše u četiri navrata, u intervalu od 12 tjedana.

Prije akustičkog refleksa učinila se timpanometrija.

Kontraindikacije za izvođenje kohleostapedijalnoga refleksa su tinitus, infekcije vanjskoga uha, rucruitment, hiperakuzija i epilepsija.

Razlozi za ponavljanjem mjerenja su gutanje, govor, kašalj i smijeh tijekom testiranja, zatim rezultati koji nisu u skladu s nalazima liminarne audiometrije (u tom se slučaju ponavljaju oba testiranja) i kolapsibilne hrskavične porcije zvukovoda koje mogu dovesti do lažnih rezultata, pogotovo kad se slušalica koristi na kontralateralnom uhu.

Pretraga je neinvazivna, prognostički i terapijski bitna.

Audiološke su se pretrage obavljale uređajima - timpanometrima: AMPLAID A 756 screening i AMPLAID 720, s kalibracijom svakih 6 mjeseci.

Samo kod prve posjete učinila se audiološka obrada u roku od 3 dana od prijema.

Tonska (liminarna) audiometrija obavljala se generatorima tona AMPLAID A-319 i Piano inventis Plus, s kalibracijom svakih 6 mjeseci.

#### **4.2.2. House Brackmann ocjenska skala**

Svakom bolesniku s akutnom kljenuti ličnoga živca prospektivno su bile praćene promjene prema House Brackmann ocjenskoj skali i prema njoj u više subdivizija određivala prognoza bolesti. Ocjene su se formirale na svakoj kontroli timpanometrije i kohleostapedijalnoga refleksa, također s razmakom od 3 tjedana, u 4 posjete.

Ispitanicima prve skupine fotografirala su se lica u mirovanju, te s pomacima čela, oka i usana. Nakon posjete u 12. tjednu, sav se fotodokumentacijski materijal brisao ili predavao bolesniku na čuvanje.

#### **4.2.3. ELISA i Western blot analize seruma**

U ovom istraživanju koristio se serum bolesnika u svrhu dijagnostike protutijela na *Borrelia burgdorferi* i HSV1.

Krv se uzimala na Odjelu za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata i Odjelu za infektivne bolesti Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, potom slala na Kliniku za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ u Zagrebu, gdje se analizirala komercijalnim ELISA i Wester Blot testovima:

a) *Borrelia Burgdorferi* - metoda CLIA; LIAISON *Borrelia* IgM; DiaSorin, Italija; LIAISON *Borrelia* IgG; DiaSorin, Italija;

b) *Borrelia Burgdorferi* - metoda WB; *Borrelia Europe* LINE IgM, Sekisui Virotech, Njemačka; *Borrelia plus* TpN17 LINE IgG, Sekisui Virotech, Njemačka.

c) HSV1: HerpeSelect 1 ELISA IgG Kit i HerpeSelect 2 ELISA IgG Kit, Focus Technologies, CA, SAD.

### 4.3. Statistička obrada podataka

Obrade su napravljene u SPSS 21 i SAS JMP 11.0.0. programskim paketima.

Cilj analize preživljavanja jest utvrditi vrijeme koje je potrebno da ispitanici dožive neki događaj tijekom istraživanja. U ovom istraživanju, analiziralo se vrijeme potrebno da mjerenjem kohleostapedijalnoga refleksa suprastapedijalna lezija ličnoga živca prijeđe u infrastapedijalnu leziju, te vrijeme potrebno da rezultat na House Brackmann ocjenskoj skali postane 1, čime se indicira oporavak između skupina bolesnika kojima je dijagnosticirana borelioza, Bellova kljenut ili infekcija herpes simpleks virusom 1.

U obradi podataka koristila se analiza preživljavanja (eng. survival analysis), jednosmjerna i dvosmjerna analiza varijance i Hi kvadrat test.

Kako bi se odgovorilo na postavljene istraživačke probleme, provedene su: (1) analize oporavka kohleostapedijalnoga refleksa (KS) i rezultata na House Brackmann (HB) skali prema dijagnozi (borelioza, Bellova kljenut, HSV1); (2) usporedba izgubljenog vremena i izloženosti pothlađivanju ovisno o kohleostapedijalnom refleksu i rezultatima na HB skali te bolesti; (3) usporedne analize klasifikacije pacijenata prema kohleostapedijalnom refleksu i rezultatu na HB skali; (4) usporedbe učestalosti osjeta prema bolesti; (5) usporedba brzine oporavka prema terapiji, te (6) analiza prokuženosti Brodsko-posavske županije.

U analizi oporavka kohleostapedijalnoga refleksa i rezultata na House Brackmann (HB) skali prema bolesti korišteni su Hi-kvadrat test ili, u slučaju malog broja ispitanika u više od 25% ćelija (očekivana frekvencija  $<5$ ), Fisherov egzaktni test. Dodatno, zbog kontinuirane prirode House Brackmann skale, provedena je i dodatna analiza mješovitom dvosmjernom analizom varijance.

Kod usporedbe izgubljenog vremena prema kohleostapedijalnom refleksu i rezultatu na HB skali te prema bolesti, korištena je dvosmjerna analiza varijance.

Kod usporedbe izloženosti mogućim preduvjetima bolesti i oporavka kohleostapedijalnoga refleksa i rezultata na HB skali korišteni su HI-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test.

U usporednim analizama klasifikacije pacijenata prema KS refleksu i HB skali računane su Pearsonovi point-biserijalni koeficijenti korelacije, Spearmanov koeficijent korelacije, te Hi-kvadrat test, odnosno Fisherov egzaktni test u slučaju malog broja ispitanika.

U usporedbi učestalosti pojedinih osjeta prema bolesti računati su Hi-kvadrat testovi ili Fisherovi egzaktni testovi. Kod usporedbe brzine oporavka prema terapiji računat je Kruskal Wallis test.

U analizi prokuženosti Brodsko-posavske županije računati su postoci. Uz sve testove prikazani su odgovarajući deskriptivni pokazatelji (frekvencije, postoci, aritmetičke sredine, standardne devijacije, medijan). Razina značajnosti određena je na 5% ( $p < 0,05$ ), no u tablicama i tekstu prikazuje se točna vrijednost na tri decimale.

Za svaku analizu računata je i veličina učinka. Veličina učinka odnosi se na praktični značaj neke razlike, odnosno, procjenu veličine razlike. Uz sve statističke testove navode se prikladne mjere veličine učinka: uz Hi-kvadrat test, Fisherov egzaktni test i Kruskal Wallis test, navodi se Cramerov V, te uz mješovitu analizu varijance, parcijalna kvadrirana eta (parcijalna  $\eta^2$ ).

Smjernice za tumačenje veličine efekta preuzete iz literature su: za Cramerov V vrijednost od 0,1 upućuje na malu, 0,3 na srednju i 0,5 na veliku veličinu učinka; za parcijalnu kvadriranu etu vrijednost od 0,01 upućuje na malu, 0,06 na srednju i 0,14 na veliku veličinu učinka (149). U slučaju analiza s malim brojem ispitanika (kao u slučaju dijagnoza borelije i HSV1, interpretirat će se i razlike koje nisu statistički značajne ali su blizu srednje veličine učinka.

## 5. REZULTATI

Od ukupno 176 ispitanika s kljenuti ličnoga živca, njih 35 imalo je boreliozu, što čini incidenciju kljenuti ličnoga živa u boreliozu od 19,88%.

### 5.1. Kohleostapedijalni refleksi

Prikazani su rezultati usporedbe lokacije lezije za 4 točke mjerenja prema bolesti.

Kao što se može vidjeti iz tablice 5.1.1., postotak pacijenata sa suprastapedijalnom lezijom kontinuirano opada kroz vrijeme za sve tri bolesti.

Tablica 5.1.1. Razina lezije za 4 točke mjerenja prema bolesti

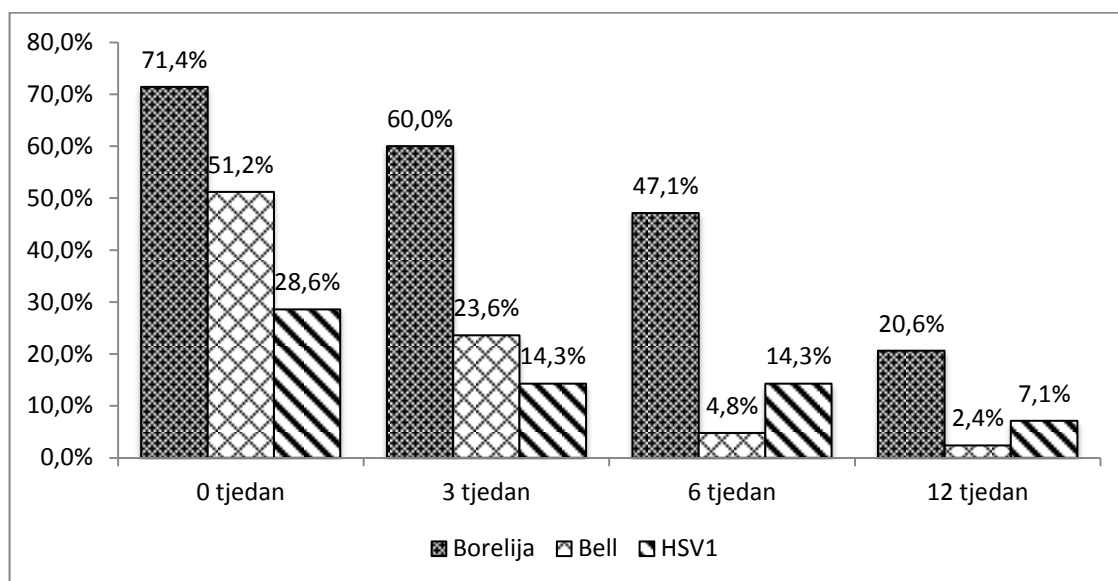
Vrijeme	Razina lezije	Borelija		Bell		HSV1		$\chi^2$ test, p; (Cramerov V)
		n	%	n	%	n	%	
0 tjedan	IS	10	28,6	62	48,8	10	71,4	8,291; 0,016 (0,22)
	SS	25	71,4	65	51,2	4	28,6	
	ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
3 tjedan	IS	14	40,0	97	76,4	12	85,7	19,064; <0,001 (0,33)
	SS	21	60,0	30	23,6	2	14,3	
	ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
6 tjedan	IS	18	52,9	120	95,2	12	85,7	40,288 <sup>b</sup> ; <0,001 (0,48)
	SS	16	47,1	6	4,8	2	14,3	
	ukupno	34	100,0	126	100,0	14	100,0	
12 tjedan	IS	27	79,4	123	97,6	13	92,9	12,323 <sup>b</sup> ; 0,001 (0,29)
	SS	7	20,6	3	2,4	1	7,1	
	ukupno	34	100,0	126	100,0	14	100,0	

Legenda: IS=infrastapedijalna lezija; SS=suprastapedijalna lezija;  $\chi^2$  test = Hi-kvadrat test; p = stupanj značajnosti; b = Fisherov egzaktni test

Za bolesnike s dijagnozom borelioze, postotak opada s početnih 71,4% na završnih 20,6%; za bolesnike s dijagnozom Bellove kljenuti s početnih 51,2% na završnih 2,4%; te za bolesnike s dijagnozom HSV1 s početnih 28,6% na završnih 7,1%.

Također, kao što se vidi i na slici 5.1.1., u svakoj vremenskoj točki bolesnici s dijagnozom borelije imali su statistički značajno najveći postotak suprastapedijalnih lezija: u prvoj točki čak 71,4% u odnosu na 51,2% kod Bellove kljenuti i 28,6% kod HSV1 ( $\chi^2=8,291$ ,  $p=0,016$ ); u trećem tjednu 60% u odnosu na 23,6% i 14,3% ( $\chi^2=19,064$ ,  $p<0,001$ ); u šestom tjednu 47,1% u odnosu na 4,8% i 14,3% ( $\chi^2=40,288$ ,  $p=0,001$ ); te u 12 tjednu 20,6% u odnosu na 2,4% i 7,1% ( $\chi^2=15,005$ ,  $p=0,001$ ).

Sve veličine efekta iskazane kao Cramerov V bile su srednje do velike (između 0,22 i 0,48), pri čemu je najveća razlika između dijagnoza bila u šestom tjednu.



Slika 5.1.1. Postotak pacijenata sa suprastapedijalnom lezijom po tjeđnima prema bolesti

Kako bi dodatno provjerali razlikuju li se bolesnici s boreliozom, Bellovom kljenuti i HSV1 prema brzini oporavka konstruirana je nova zavisna varijabla u kojoj su s 0 označeni svi bolesnici koji su već u prvom mjerenju (nulti tjeđan) imali infrastapedijalnu leziju, s 3 oni koji su oporavili do trećeg tjeđna (imali IS leziju), sa 6 oni koji su se oporavili do šestog tjeđna te s 12 oni koji su se oporavili do dvanaestog tjeđna ili se uopće nisu oporavili tijekom trajanja provođenja istraživanja.

Usporedbom ovako definirane varijable prema bolesti pokazat će razlikuju li se različite bolesti u brzini oporavka, uzimajući u obzir cijelo razdoblje provođenja istraživanja.

Rezultat analize Fisherovim egzaktnim testom pokazuje kako se skupina bolesnika s boreliozom najsporije oporavljala (Fisherov egzaktni test=36,626;  $p < 0,001$ ). Kod bolesnika s boreliozom, malo preko pola (53%) se oporavilo do šestoga tjeđna, dok se većina bolesnika s Bellovom kljenuti oporavila do trećega tjeđna (79%) a većina bolesnika s HSV1 niti u prvom mjerenju nije imala suprastapedijalnu leziju (71%) (tablica 5.1.2.).

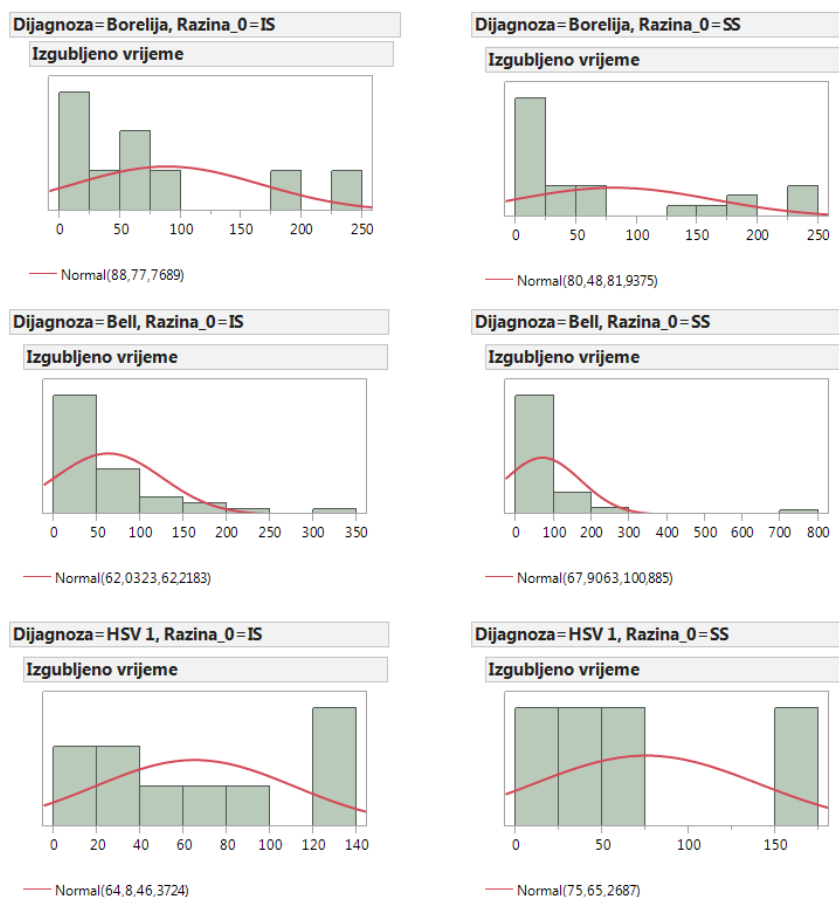
Čak 47% bolesnika s boreliozom oporavilo se tek u dvanaestom tjeđnu ili se uopće nije oporavilo u usporedbi sa 4,8% s Bellovom kljenuti i 7,1% bolesnika s HSV1.

Ova razlika može se smatrati umjerenom do velikom (Cramerov  $V=0,37$ ).

Tablica 5.1.2. Usporedba brzine oporavka kohleostapedijalnoga refleksa prema bolesti

	Borelija		Bell		HSV1	
	n	%	n	%	n	%
Brzina oporavka						
0	10	29,4	62	49,2	10	71,4
3	4	11,8	38	30,2	3	21,4
6	4	11,8	20	15,9	0	0
12+	16	47,1	6	4,8	1	7,1
ukupno	34	100,0	126	100,0	14	100,0

Kako bi usporedili važnost izgubljenoga vremena za razinu kohleostapedijalnog refleksa, provedena je analiza varijance. Prije provođenja analize provjerene su distribucije rezultata na varijabli izgubljenoga vremena (slika 5.1.2.).



Slika 5.1.2. Distribucije izgubljenog vremena prema bolesti i i razini lezije u prvom mjerenju



Iako distribucije rezultata nisu bile normalne, za dijagnoze borelioze i Bellove kljenuti bile su asimetrične u istom smjeru i približno istom stupnju. Odudarala je jedino distribucija izgubljenog vremena za HSV1, no s obzirom da ne postoji alternativni statistički postupak kojim se može utvrditi interakcija dvije varijable, provest će se analiza varijance.

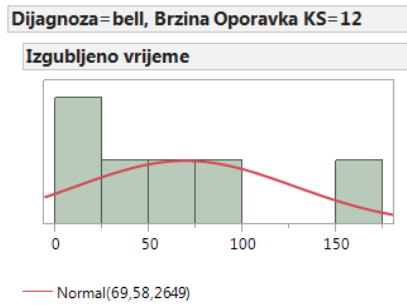
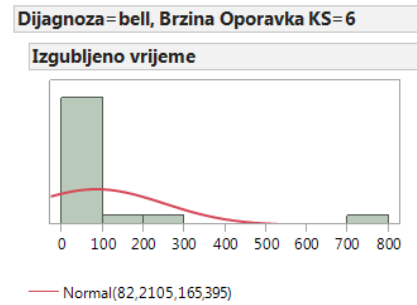
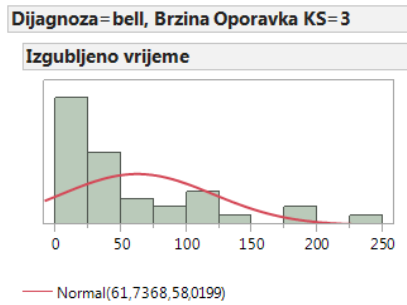
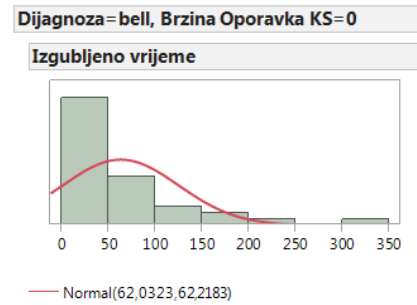
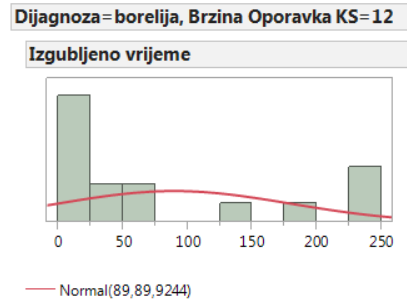
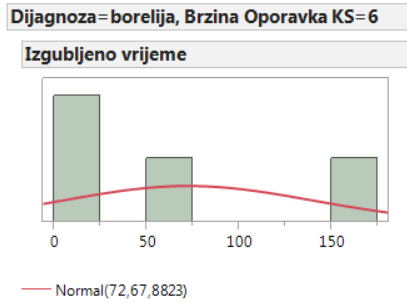
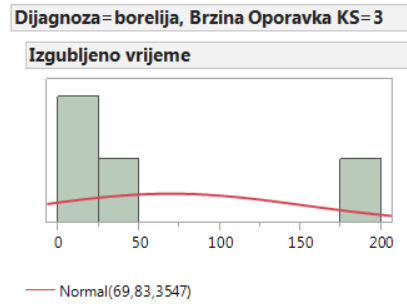
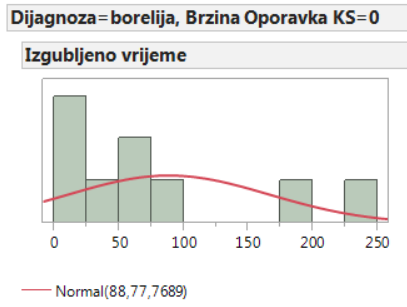
U tablici 5.1.3. prikazani su deskriptivni podaci za izgubljeno vrijeme ovisno o bolesti i razini lezije u prvom mjerenju (nulti tjedan). Rezultati analize varijance ukazuju na to kako se izgubljeno vrijeme nije razlikovalo ovisno o dijagnozi ( $F_{(2/168)}=0,612$ ;  $p=0,544$ ; parcijalna  $\eta^2=0,007$ ), niti ovisno o razini lezije u prvom mjerenju ( $F_{(1/168)}=0,021$ ;  $p=0,886$ ; parcijalna  $\eta^2<0,001$ ) ni o interakciji bolesti i razine lezije ( $F_{(2/168)}=0,082$ ;  $p=0,921$ ; parcijalna  $\eta^2=0,001$ ).

Tablica 5.1.3. Deskriptivni podaci za izgubljeno vrijeme (u satima) ovisno o bolesti i razini lezije u prvom mjerenju (nulti tjedan)

Dijagnoza	Razina_0	M	sd <sub>M</sub>	95% interval pouzdanosti	
				Donja granica	Gornja granica
Borelioza	IS	88,0	27,204	34,294	141,706
	SS	80,5	16,323	48,256	112,704
Bell	IS	62,0	10,365	41,570	82,494
	SS	67,9	10,202	47,766	88,046
HSV1	IS	64,8	25,808	13,850	115,750
	SS	75,0	40,806	0	155,559
Ukupno	IS	71,6	12,968	46,009	97,212
	SS	74,5	15,039	44,772	104,153

Legenda: M=aritmetička sredina, sd<sub>M</sub>=standardna pogreška aritmetičke sredine

Dodatno, uspoređeno je prosječno izgubljeno vrijeme prema bolesti i brzini oporavka kohleostapedijalnog refleksa. S obzirom na malen broj bolesnika s dijagnozom HSV1 po pojedinoj skupini brzine oporavka (između 0 i 10), analiza je provedena samo za boreliozu i Bellovu kljenut. Distribucije rezultata prikazane su na slici 5.1.3. Iako nisu normalne, s obzirom da su asimetrične u istom smjeru i približno istom stupnju, analiza se može provesti.



Slika 5.1.3. Distribucije izgubljenog vremena prema bolesti i brzini oporavka kohleostapedijalnoga refleksa

U tablici 5.1.4. prikazani su deskriptivni podaci za izgubljeno vrijeme ovisno o bolesti i brzini oporavka kohleostapedijalnog refleksa. Rezultati analize varijance ukazuju na to da se prosječno izgubljeno vrijeme nije razlikovalo ovisno o brzini oporavka ( $F=0,077$ ;  $p=0,972$ ; parcijalna  $\eta^2=0,002$ ) niti o interakciji bolesti i brzine oporavka ( $F=0,157$ ;  $p=0,925$ ; parcijalna  $\eta^2=0,003$ )

Tablica 5.1.4. Deskriptivni podaci za izgubljeno vrijeme (u satima) ovisno o bolesti i brzini oporavka kohleostapedijalnog refleksa

Dijagnoza	Brzina oporavka	M	sd <sub>M</sub>	95% interval pouzdanosti	
				Donja granica	Gornja granica
Borelioza	0	88,0	28,211	32,258	143,742
	3	69,0	42,317	0	152,613
	6	72,0	42,317	0	155,613
	12+	89,0	21,158	47,193	130,807
Bell	0	62,0	10,748	40,794	83,270
	3	61,7	13,729	34,609	88,865
	6	82,2	19,416	43,846	120,575
	12+	69,0	34,551	0,730	137,270
Ukupno	0	75,0	15,095	45,191	104,842
	3	65,4	22,244	21,416	109,320
	6	77,1	23,279	31,108	123,103
	12+	79,0	20,257	38,973	119,027

Legenda: M=aritmetička sredina, sd<sub>M</sub>=standardna pogreška aritmetičke sredine

Kako bi se utvrdila važnost izloženosti pothlađenosti za oporavak kohleostapedijalnog refleksa proveden je niz Hi-kvadrat testova. U tablici 5.1.5. prikazana je usporedba bolesnika koji su izjavili da su bili pothlađeni ovisno o bolesti.

Bolesnici s dijagnozom HSV1 bili su najviše izloženi pothlađenosti (57,1%), nešto manje izloženi pothlađenosti bili su bolesnici s dijagnozom Bellove kljenuti (36,5%) a najmanje bolesnici s dijagnozom borelioze (11,4%). Ova razlika bila je statistički značajna ( $\chi^2=11,731$ ;  $p=0,003$ ) te po veličini mala do umjerena (Cramerov  $V=0,26$ ).

Tablica 5.1.5. Usporedba pothlađenosti prema bolesti

	Borelija		Bell		HSV1	
	n	%	n	%	n	%
Pothlađenost						
ne	31	88,6	80	63,5	6	42,9
da	4	11,4	46	36,5	8	57,1
ukupno	35	100,0	126	100,0	14	100,0

Dodatna analiza provedena je kako bi se provjerilo je li izloženost pothlađenosti povezana s razinom kohleostapedijalnog refleksa ovisno o bolesti. U tablici 5.1.6. prikazana je usporedba bolesnika koji su bili izloženi pothlađivanju i razine kohleostapedijalnog refleksa u prvom mjerenju (nulti tjedan) posebno za svaku bolest.

Tablica 5.1.6. Usporedba pothlađenosti prema razini lezije u prvom mjerenju (nulti tjedan) prema bolesti

		IS		SS		$\chi^2$ test, p; (Cramerov V)
		n	%	n	%	
Borelioza	Pothlađenost					
	ne	9	90,0	22	88,0	0,028 <sup>b</sup> ; 1,000
	da	1	10,0	3	12,0	(0,03)
	ukupno	10	100,0	25	100,0	
Bell	Pothlađenost					
	ne	40	65,6	40	61,5	0,221; 0,638
	da	21	34,4	25	38,5	(0,04)
	ukupno	61	100,0	65	100,0	
HSV1	Pothlađenost					
	ne	6	60,0	0	0	4,200 <sup>b</sup> ; 0,085
	da	4	40,0	4	100,0	(0,55)
	ukupno	10	100,0	4	100,0	

Legenda:  $\chi^2$  test = Hi-kvadrat test; p = stupanj značajnosti; <sup>b</sup> Fisherov egzaktni test

Za pacijente s dijagnozom borelioze i Bellove kljenuti nije bilo statistički značajne razlike u razini lezije u prvom mjerenju s obzirom na izloženost pothlađenosti (za boreliozu:  $p=1,000$ ; Fisherov egzaktni test; Cramerov  $V=0,03$ ; za Bell:  $\chi^2=0,221$ ;  $p=0,638$ ; Cramerov  $V=0,04$ ). Kod pacijenata s dijagnozom HSV1, razlika je bila granično značajna ( $p=0,085$ ; Fisherov egzaktni test) te će se interpretirati s obzirom da je po veličini bila umjereno velika (Cramerov  $V=0,55$ ). Od pacijenata s dijagnozom HSV1 koji su u prvom mjerenju imali suprastapedijalnu leziju svi (100%) su bili izloženi pothlađenosti. Usporedno, od pacijenata koji su imali infrastapedijalnu leziju, samo 40% bilo je izloženo pothlađenosti.

## 5.2. House Brackmann ocjenska skala

U tablici 5.2.1. prikazani su rezultati usporedbe rezultata na House - Brackmann (HB) skali za 4 točke mjerenja prema bolesti.

Tablica 5.2.1. Rezultat na House Brackmann skali (u dvije kategorije) za 4 točke mjerenja prema bolesti

Vrijeme	Vrijednost HB skale	Borelija		Bell		HSV1		$\chi^2$ test, p (Cramerov V)
		n	%	n	%	n	%	
0 tjedan	1	0	0	0	0	0	0	-
	>1	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
	ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
3 tjedan	1	9	25,7	60	47,2	7	50,0	5,472; 0,065
	>1	26	74,3	67	52,8	7	50,0	(0,18)
	ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
6 tjedan	1	12	34,3	82	64,6	8	57,1	10,329; 0,006
	>1	23	65,7	45	35,4	6	42,9	(0,24)
	ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
12 tjedan	1	21	60,0	88	69,3	9	64,3	1,125; 0,518
	>1	14	40,0	39	30,7	5	35,7	(0,08)
	ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	

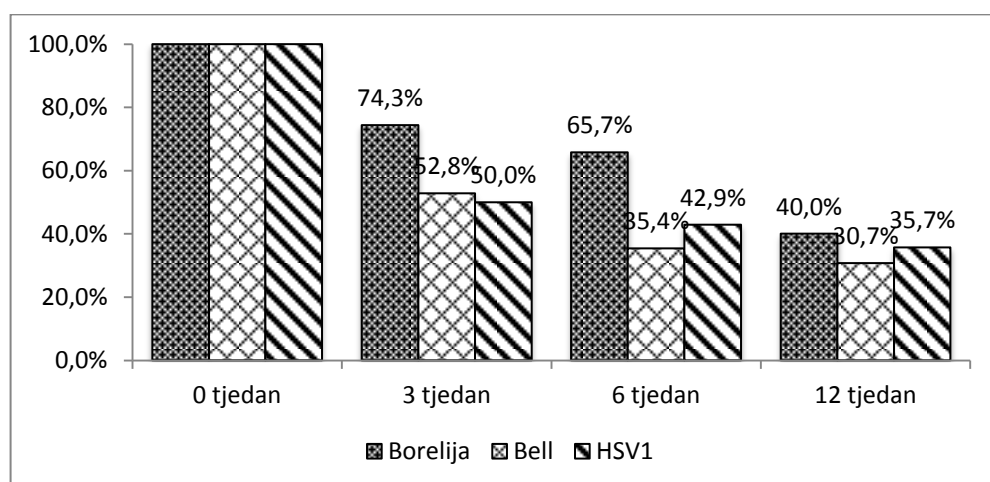
Legenda:  $\chi^2$  test = Hi-kvadrat test; p = stupanj značajnosti

Rezultati na HB skali rekodirani su u dvije kategorije (1=oporavak, rezultat na skali jednak je 1; >2=bolesnik se nije oporavio, rezultat na skali veći je od 1) kako bi se rezultati lakše mogli usporediti s rezultatima na oporavku kohleostapedijalnog refleksa.

Usporedivo s rezultatima prikazanim za oporavak kohleostapedijalnog refleksa, postotak bolesnika s rezultatom većim od 1 na HB skali opada kroz vrijeme. Svi bolesnici, neovisno o dijagnozi, u prvom mjerenju (nulti tjedan) imali su rezultat na HB skali veći od jedan. Ovaj postotak opada na 40% za bolesnike s boreliozom, 30,7% za bolesnike s Bellovom kljenuti te 35,7% za bolesnike s dijagnozom HSV1.

Ukoliko se ovi postoci usporede s onima za oporavak kohleostapedijalnog refleksa, može se primijetiti kako je postotak bolesnika koji se smatraju oporavljenim manji kod HB skale.

Uspoređujući rezultate u pojedinim vremenskim točkama prema bolesti, mogu se uočiti neke razlike s obzirom na oporavak kohlastapedijalnog refleksa. U prvoj vremenskoj točki svi bolesnici, neovisno o dijagnozi, imali su rezultat na HB skali veći od 1. U trećem tjednu, bolesnici s boreliozom su u 74,3% slučajeva imali rezultat na HB skali veći od 1, u usporedbi s 52,8% bolesnika s Bellovom kljenuti i 50% bolesnika s dijagnozom HSV. Ova razlika bila je na granici statistike značajnosti ( $\chi^2=5,472$ ;  $p=0,065$ ) te male do umjerene veličine (Cramerov  $V=0,18$ ). U šestom tjednu, bolesnici s borelijom u 65,7% slučajeva imali su rezultat na HB skali veći od 1, u usporedbi s 35,4% bolesnicima s Bellovom kljenuti i 42,9% s dijagnozom HSV1 (slika 5.2.1.).

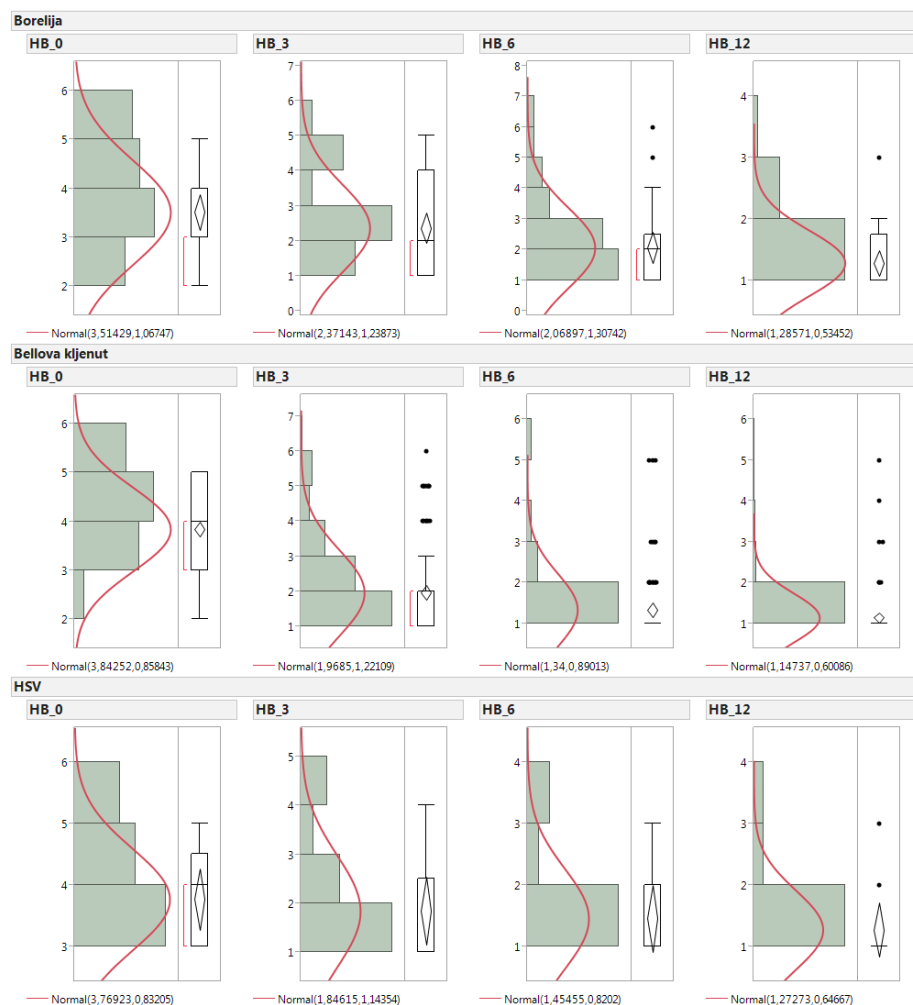


Slika 5.2.1. Postotak bolesnika s rezultatom većim od 1 na House Brackmann skali po tjednima prema bolesti

Ova je razlika bila je statistički značajna ( $\chi^2=10,329$ ;  $p=0,006$ ) te je bila umjerene veličine (Cramerov  $V=0,24$ ).

No, za razliku od prethodnih točki mjerenja i za razliku od rezultata kohlastapedijalnog refleksa, u zadnjoj točki mjerenja, odnosno 12. tjednu, razlika među grupama nije bila statistički značajna ( $\chi^2=1,125$ ;  $p=0,518$ ). Iako su bolesnici s boreliozom u 40% slučajeva imali rezultat na skali veći od 1, u usporedbi s 30,7% kod Bellove kljenuti i 35,7% kod HSV1, ova razlika nije bila dovoljno velika da bi se proglasila značajnom. Ovaj rezultat dodatno se istražio provođenjem analize na originalnim, kontinuiranim rezultatima House Brackmann skale kako bi se provjerile razlike u prosječnim rezultatima na skali.

Prije provođenja analize provjerene su distribucije rezultata na skali (slika 5.2.2.). S obzirom da se rezultat na HB skali izražava pomoću jedne procjene, nije očekivano da će rezultati imati normalnu distribuciju. No, s obzirom da su distribucije asimetrične u podjednakom stupnju i smjeru, to omogućuje provedbu analize.



Slika 5.2.2. Distribucije rezultata na House Brackmann ocjenskoj skali prema bolesti

Deskriptivni podaci (aritmetičke sredine, standardne devijacije te 95% intervali pouzdanosti) prikazani su u tablici 5.2.2. Mješovita analiza varijance pokazala je kako se prosječni rezultat na HB skali statistički značajno razlikuje ovisno o točki mjerenja ( $F(3/396)=163,510$ ,  $p<0,001$ ) te ovisno o interakciji točke mjerenja i bolesti ( $F(6/396)=3,687$ ,  $p=0,001$ ).

Tablica 5.2.2. Deskriptivni podaci za rezultat na House Brackmann ocjenskoj skali

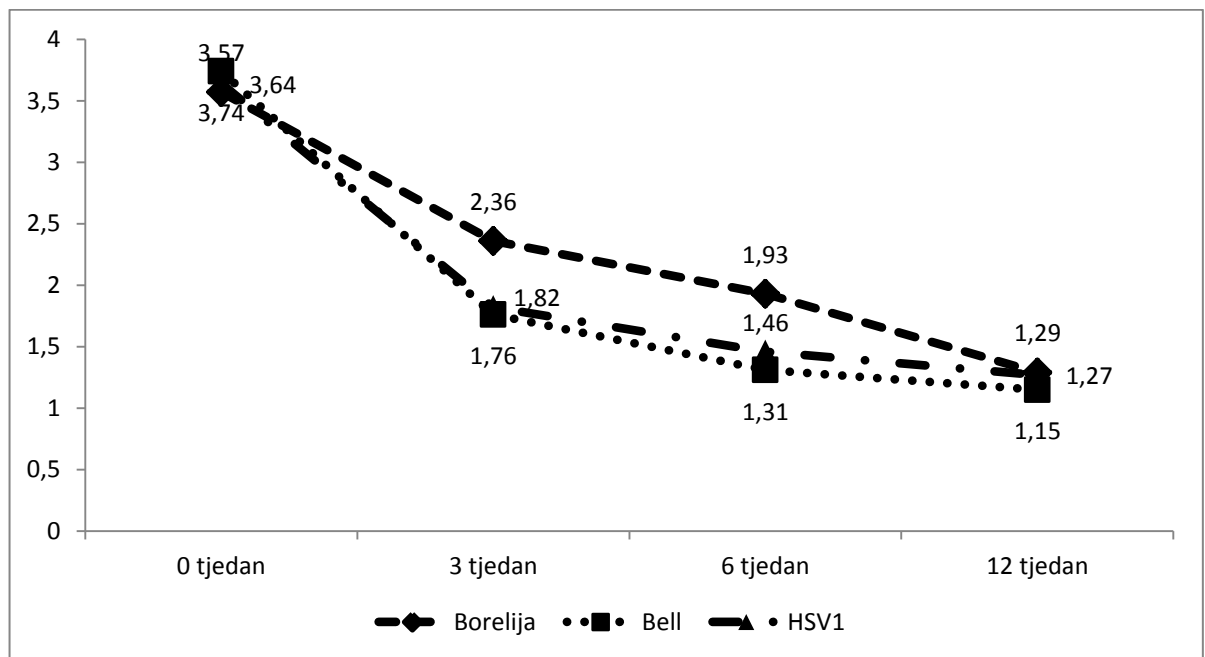
Dijagnoza	Vrijeme	M	sd <sub>M</sub>	95% interval pouzdanosti	
				Donja granica	Gornja granica
Borelioza	0	3,57	0,173	3,229	3,914
	3	2,36	0,238	1,887	2,828
	6	1,93	0,177	1,579	2,278
	12	1,29	0,112	1,065	1,507
	Ukupno	2,29	0,143	2,004	2,568
Bell	0	3,74	0,094	3,551	3,923
	3	1,76	0,129	1,502	2,013
	6	1,31	0,096	1,115	1,495
	12	1,15	0,061	1,027	1,267
	Ukupno	1,99	0,077	1,834	2,14
HSV1	0	3,64	0,276	3,090	4,182
	3	1,82	0,379	1,068	2,569
	6	1,46	0,282	0,896	2,013
	12	1,27	0,178	0,920	1,626
	Ukupno	2,05	0,228	1,595	2,496
Ukupno	0	3,65	0,113	3,425	3,872
	3	1,98	0,155	1,67	2,285
	6	1,56	0,116	1,334	1,791
	12	1,24	0,073	1,091	1,38

Legenda: M=aritmetička sredina, sd<sub>M</sub>=standardna pogreška aritmetičke sredine

Pregledom aritmetičkih sredina neovisno o bolesti, vidi se kako se rezultat na HB skali smanjuje tijekom vremena provođenja istraživanja: s prosječnih (aritmetička sredina) 3,65 u prvoj točki mjerenja (nultom tjednu) na prosječnih 1,24 u zadnjoj točki mjerenja, odnosno 12. tjednu. Ova razlika, odnosno efekt smanjenja rezultata na skali kroz 4 vremenske točke istraživanja, bila je velika (parcijalna  $\eta^2=0,55$ ).



Interakcija prosječnog rezultata na HB skali kroz vrijeme i dijagnoze prikazana je na slici 5.2.3. Kao što se vidi iz slike i iz deskriptivnih pokazatelja u tablici 5.2.2., bolesnici su u prvom i zadnjem mjeranju imali slične prosječne rezultate na HB skali (za nulti tjedan: Mborelioza=3,57; MBell=3,74; MHSV=3,64; za 12. tjedan: Mborelioza=1,29; MBell=1,15; MHSV=1,27). No, rezultat na skali je sporije opadao za bolesnike s boreliozom, što se može vidjeti u odmaku linije u odnosu na druge dvije bolesti u trećem i šestom tjednu na slici 4. Ova razlika bila je male veličine (parcijalna  $\eta^2=0,05$ ).



Slika 5.2.3. Prosječni rezultat na House Brackmann skali kroz vrijeme ovisno o bolesti

Kako bi dodatno provjerali razlikuju li se bolesnici s boreliozom, Bellovom kljenuti i HSV1 u brzini oporavka konstruirana je nova zavisna varijabla, analogna brzini oporavka kohleostapedijalnog refleksa. Oporavkom se u ovom slučaju smatra dostizanje rezultata 1 na HB skali.

Usporedbom brzine oporavka pokazalo se kako postoje značajne razlike u vremenu do kojeg se bolesnik oporavio, odnosno imao rezultat 1 na HB skali ovisno o bolesti ( $\chi^2=23,395$ ;  $p<0,001$ ) (tablica 5.2.3.).

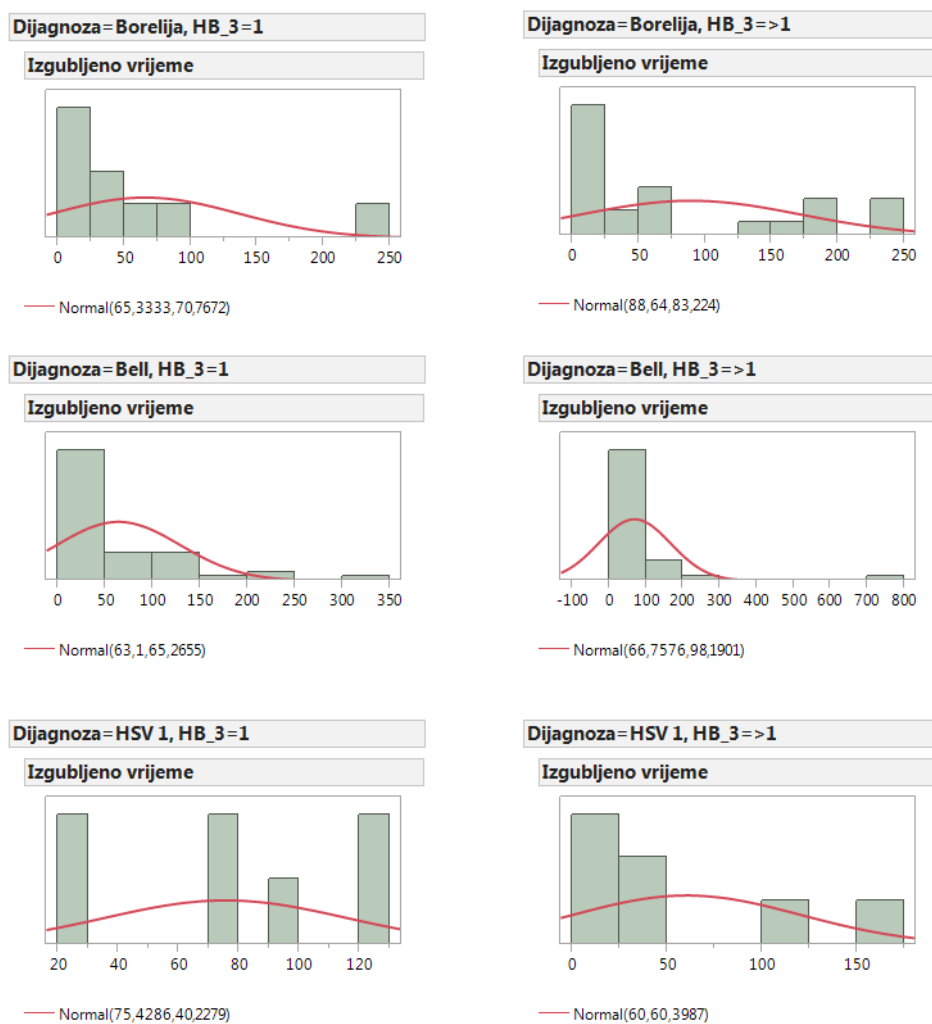
Tablica 5.2.3. Usporedba brzine oporavka na temelju House Brackmann skale prema bolesti

	Borelioza		Bell		HSV1	
	n	%	n	%	n	%
Brzina oporavka						
3	9	32,1	60	63,2	7	58,3
6	3	10,7	22	23,2	1	8,3
12+	16	57,1	13	13,7	4	33,3
ukupno	28	100,0	95	100,0	12	100,0

Bolesnici s boreliozom sporije su se oporavljali u odnosu na Bellovu kljenut i HSV1: preko polovice bolesnika s borelijom nije se oporavilo sve do 12. tjedna ili se uopće nije oporavilo tijekom trajanja istraživanja, dok se 63,2% bolesnika s Bellovom kljenuti i 53,3% bolesnika s dijagnozom HSV1 oporavilo već u trećem tjednu. 57,1% bolesnika s boreliozom oporavilo se tek u 12. tjednu ili se uopće nije oporavilo, u usporedbi s 13,7% bolesnika s Bellovom kljenuti i 33,3% bolesnika s dijagnozom HSV1. Ova razlika bila je umjerene veličine (Cramerov  $V=0,29$ ).

Kako bi usporedili razlikuje li se izgubljeno vrijeme prema bolesti i rezultatu na HB skali, provedena je analiza varijance. Prije provođenja analize provjerene su distribucije rezultata na varijabli izgubljenog vremena (slika 5.2.4). Kao i kod analize ovisno o kohleostapedijalnog refleksa, distibucija izgubljenog vremena kod dijagnoze HSV1 bitnije odudara od ostalih, no analize će se provesti s obzirom da je analiza varijance jedini analitički postupak za testiranje interakcije.

U tablici 5.2.4. prikazani su deskriptivni rezultati za izgubljeno vrijeme ovisno o bolesti i rezultatu na HB skali u drugom mjerenju (1, >1), odnosno u trećem tjednu (u prvom mjerenju nije bilo bolesnika s rezultatom 1 na HB skali). Rezultati analize varijance pokazuju kako se prosječno izgubljeno vrijeme nije razlikovalo ovisno o rezultatu na HB skali ( $F_{(1/168)}=0,043$ ;  $p=0,544$ ; parcijalna  $\eta^2<0,001$ ) niti ovisno o interakciji bolesti i rezultata na HB skali ( $F_{(2/168)}=0,281$ ;  $p=0,755$ ; parcijalna  $\eta^2=0,003$ ).



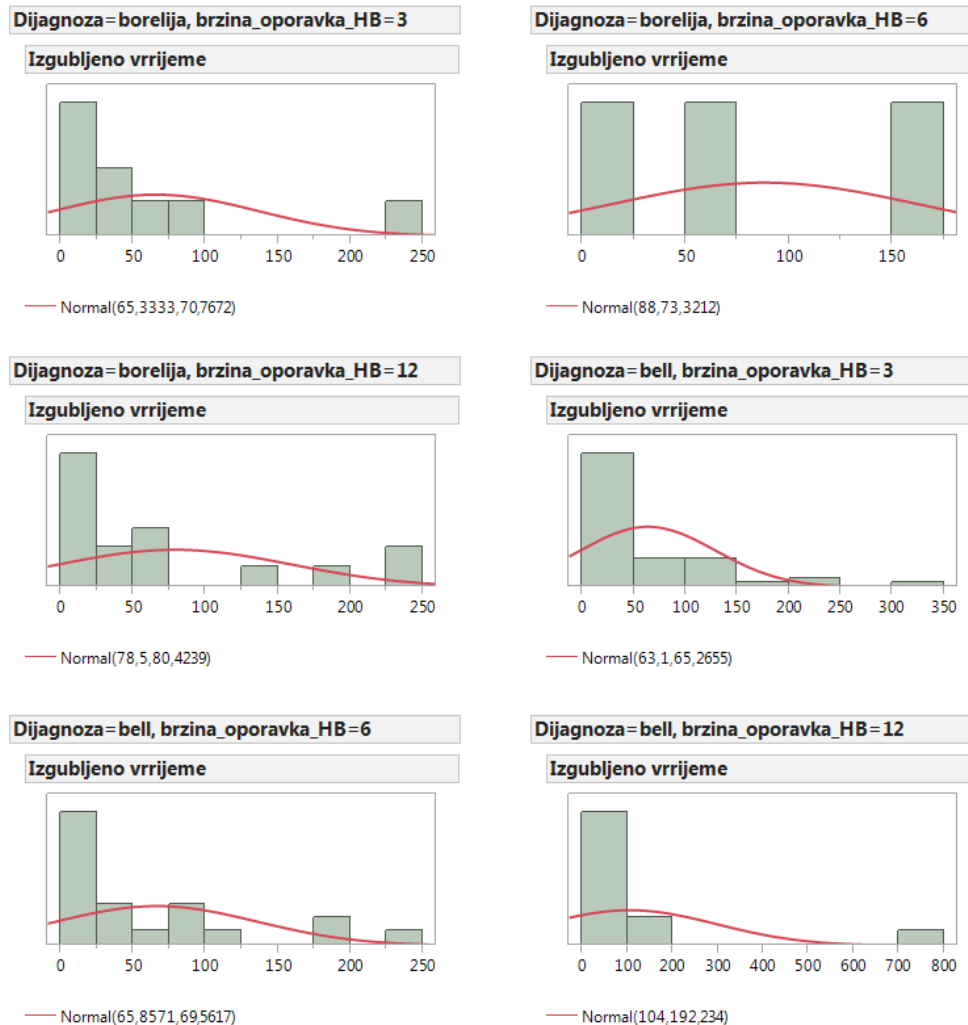
Slika 5.2.4. Distribucije izgubljenog vremena prema bolesti i rezultatu na HB skali u drugom mjeranju

Tablica 5.2.4. Deskriptivni podaci za izgubljeno vrijeme (u satima) ovisno o bolesti i razini lezije u prvom mjeranju (nulti tjedan)

Dijagnoza	HB skala	M	sd <sub>M</sub>	95% interval pouzdanosti	
				Donja granica	Gornja granica
Borelioza	1	65,3	27,167	11,701	118,965
	>1	88,6	16,300	56,461	120,819
Bell	1	63,1	10,522	42,328	83,872
	>1	66,8	10,032	46,953	86,562
HSV1	1	75,4	30,804	14,616	136,241
	>1	60,0	30,804	0,000	120,813
Ukupno	1	68,0	14,133	40,053	95,855
	>1	71,8	12,089	47,934	95,664

Legenda: M=aritmetička sredina, sd<sub>M</sub>=standardna pogreška aritmetičke sredine

Nadalje, provedena je usporedba prosječnog izgubljenog vremena prema bolesti i brzini oporavka analizom varijance. Ponovno, uspoređene su distribucije izgubljenog vremena prema skupinama u analizi (slika 5.2.5.), te je utvrđeno da je opravdano provesti analizu s obzirom na to da su distribucije asimetrične u istom smjeru i približno istom stupnju.



Slika 5.2.5. Distribucije izgubljenog vremena prema bolesti i brzini oporavka prema House – Brackmann ocjenskoj skali

U tablici 5.2.5. prikazani su deskriptivni podaci za izgubljeno vrijeme ovisno o bolesti (rezultati za bolesnike s dijagnozom HSV1 nisu uključeni u obradu zbog malog broja bolesnika po kategorijama) i brzini oporavka na HB skali. Rezultati analize varijance ukazuju na to da se prosječno izgubljeno vrijeme nije razlikovalo ovisno o brzini oporavka ( $F_{(2/116)}=0,077$ ;  $p=0,511$ ; parcijalna  $\eta^2=0,01$ ) niti o interakciji bolesti i brzine oporavka ( $F_{(2/116)}=0,330$ ;  $p=0,720$ ; parcijalna  $\eta^2=0,01$ ).

Tablica 5.2.5. Deskriptivni podaci za izgubljeno vrijeme (u satima) ovisno o bolesti i brzini oporavka na House – Brackmann skali

Dijagnoza	Brzina oporavka	M	sd <sub>M</sub>	95% interval pouzdanosti	
				Donja granica	Gornja granica
Borelioza	3	65,3	29,996	5,922	124,745
	6	88,0	51,955	0,000	190,904
	12+	78,5	22,497	33,941	123,059
Bell	3	63,1	11,618	40,090	86,110
	6	65,9	19,637	26,963	104,751
	12+	104,0	24,959	54,566	153,434
Ukupno	3	64,22	16,084	32,361	96,073
	6	76,93	27,771	21,924	131,933
	12+	91,25	16,801	57,974	124,526

Legenda: M=aritmetička sredina, sd<sub>M</sub>=standardna pogreška aritmetičke sredine

Dodatna analiza provedena je kako bi se provjerilo je li izloženost pothlađenosti povezana s rezultatom na House – Brackmann skali ovisno o bolesti. U tablici 5.2.6. prikazana je usporedba bolesnika koji su bili izloženi pothlađivanju i rezultata na HB skali u drugom mjerenju (treći tjedan) posebno za svaku bolest.

Tablica 5.2.6. Usporedba pothlađenosti prema rezultatu na House Brackmann skali u drugom mjerenju (treći tjedan) prema bolesti

		1		>1		$\chi^2$ test, p; (Cramerov V)
		n	%	n	%	
Borelioza	Pothlađenost					
	ne	9	100,0	22	84,6	1,563 <sup>b</sup> ; 0,330 (0,21)
	da	0	0,0	4	15,4	
ukupno	9	100,0	26	100,0		
Bell	Pothlađenost					
	ne	37	62,7	43	64,2	0,029; 0,864 (0,02)
	da	22	37,3	24	35,8	
ukupno	59	100,0	67	100,0		
HSV1	Pothlađenost					
	ne	3	42,9	3	42,9	0 <sup>b</sup> ; 1,000 (0,0)
	da	4	57,1	4	57,1	
ukupno	7	100,0	7	100,0		

Legenda:  $\chi^2$  test = Hi-kvadrat test; p = stupanj značajnosti; <sup>b</sup> Fisherov egzaktni test

Za bolesnike s dijagnozom Bellove kljenuti i HSV1 nije bilo statistički značajne razlike u rezultatu na HB skali u drugom mjerenju s obzirom na izloženost pothlađenosti (za Bell:  $\chi^2=0,029$ ;  $p=0,864$ ; Cramerov  $V=0,02$ ; za HSV1:  $p=1,000$ ; Fisherov egzaktni test; Cramerov  $V=0$ ). Kod bolesnika s boreliozom, razlika također nije bila statistički značajna ( $p=0,330$ ; Fisherov egzaktni test) no postojao je trend povezanosti pothlađenosti i rezultata na HB skali (Cramerov  $V=0,21$ ). Od bolesnika s boreliozom koji su imali rezultat na HB skali veći od 1, njih 15,4% bilo je izloženo pothlađenosti. Usporedno, od bolesnika koji su imali rezultat na HB skali jednak 1, niti jedan nije bio izložen pothlađenosti.

### 5.3. Usporedba kohleostapedijalnoga refleksa i House Brackmann skale

U tablici 5.3.1. prikazani su koeficijenti korelacije između razine kohleostapedijalnoga refleksa i rezultata na HB skali u dvije kategorije (1, >1).

Statistička značajnost i veličina korelacija između dva testa u istim točkama mjerenja ukazat će na slaganje dvije mjere u klasifikaciji bolesnika prema tome jesu li se oporavili. S obzirom da je rezultat na HB skali u prvom mjerenju (nulti tjedan) konstanta, odnosno svi bolesnici su imali rezultat veći od 1, ova točka mjerenja nije se mogla uključiti u analizu. Korelacija između dvije mjere u 2. točki i 3. točki mjerenja (treći i šesti tjedan) bile su statistički značajne, no prema smjernicama za veličinu učinka, samo srednje veličine (za treći tjedan:  $r=0,47$ ;  $p<0,001$ ; za šesti tjedan:  $r=0,40$ ;  $p<0,001$ ). Korelacija u zadnjoj točki mjerenja nije bila statistički značajna ( $r=0,07$ ;  $p=0,357$ ). Ovo pokazuje kako se ove dvije mjere razlikuju u klasifikaciji bolesnika, naročito na kraju istraživanja.

Tablica 5.3.1. Koeficijenti korelacije između razine kohleostapedijalnoga refleksa i rezultata na House Brackmann ocjenskoj skali prema vremenskim točkama (N=176)

	1. HB_3 <sup>b</sup>	2. HB_6 <sup>b</sup>	3. HB_12 <sup>b</sup>	1.	2.	3.
Razina_0 <sup>a</sup>	0,22**	0,15*	0,03	0,003	0,048	0,744
Razina_3 <sup>a</sup>	<b>0,47**</b>	0,32**	0,12	<0,001	<0,001	0,114
Razina_6 <sup>a</sup>	0,28**	<b>0,40**</b>	0,18*	<0,001	<0,001	0,016
Razina_12 <sup>a</sup>	0,23**	0,31**	<b>0,07</b>	0,003	0	0,357

Legenda:

<sup>a</sup>0=IS lezija, 1=SS lezija; <sup>b</sup>0=rezultat na skali je 1, 1=rezultat na skali je >1

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$

Napomena= povezanosti koje će se interpretirati otisnute su debljim slogom; *kurzivom* su pisane razine značajnosti ( $p$  vrijednosti)

Kako bi provjerili u čemu su najveće razlike u klasifikaciji između dvije mjere, provedena je usporedna analiza klasifikacije bolesnika u 4 kategorije prema razini lezije (infrastapedijalna, suprastapedijalna) i rezultatu na HB skali (1, >1) za tri točke mjerenja. Rezultati analize prikazani su u tablici 5.3.2.

Točnost klasifikacije u pojedinoj vremenskoj točki može se vidjeti usporedbom postotka u retku „ukupno“ i postotka u komplementarnim ćelijama tablice (infrastapedijalna lezija i rezultat na HB = 1, odnosno suprastapedijalna lezija i rezultat na HB skali > 1). Što je postotak u komplementarnoj ćeliji sličniji postotku u ćeliji „ukupno“, to su dvije mjere više sukladne. U slučaju savršenog poklapanja dvije mjere, u komplementarnim ćelijama trebali bi se nalaziti svi, odnosno 100% bolesnika.

Tablica 5.3.2. Usporedna analiza klasifikacije bolesnika prema razini lezije i rezultatu na HB skali

	HB skala				$\chi^2$ test, p
	1		>1		
	n	%	n	%	
<b>3 tjedan</b>					
Razina lezije					
IS	72	<b>94,7</b>	51	51,0	39,250; p<0,001
SS	4	5,3	49	<b>49,0</b>	
ukupno	76	100,0	100	100,0	
<b>6 tjedan</b>					
Razina lezije					
IS	99	<b>98,0</b>	51	69,9	28,25; <0,001
SS	2	2,0	22	<b>30,1</b>	
ukupno	101	100,0	73	100,0	
<b>12 tjedan</b>					
Razina lezije					
IS	111	<b>94,9</b>	52	91,2	0,859; 0,354
SS	6	5,1	5	<b>8,8</b>	
ukupno	117	100,0	57	100,0	

Legenda:  $\chi^2$  test = Hi-kvadrat test; p = stupanj značajnosti

Za treći tjedan može se vidjeti kako je 94,7% bolesnika koji su imali rezultat na HB skali jednak jedan ujedno imali infrastapedijalnu leziju, što je u gotovosti potpun stupanj preklapanja dvije mjere. No, od svih bolesnika koji su imali rezultat na HB skali veći od 1,

samo je 49% imalo suprastapedijalnu leziju. U daljnjim vremenskim točkama trend ostaje jednak: veći stupanj slaganja između dvije mjere je u klasifikaciji oporavljenih bolesnika (IS lezija i HB skala = 1), nego u skupini pacijenata koji se nisu oporavili (SS lezija i HB skala >1). Klasifikacija oporavljenih bolesnika kroz cijelo razdoblje istraživanja visoko je sukladna (>94%), dok se stupanj sukladnosti bolesnika koji se nisu oporavili kontinuirano smanjuje sve do samo 8,8% u zadnjoj točki mjerenja.

Rezultati provedenih Hi-kvadrat testova sukladni su prethodno prikazanim koeficijentima korelacije: u 3. i 6. tjednu značajnost Hi-kvadrat testa (za treći tjedan:  $\chi^2=39,250$ ;  $p<0,001$ ; za šesti tjedan:  $\chi^2=28,25$ ;  $p<0,001$ ) ukazuje na sukladnost klasifikacije ove dvije mjere oporavka, dok u 12. tjednu neznačajnost Hi-kvadrata ( $\chi^2=0,859$ ;  $p<=0,354$ ) upućuje da je raspodjela pacijenata po kategorijama slučajna, odnosno nesukladna između dvije mjere. Ovo je očekivano s obzirom na prethodno prikazane rezultate po kojima se manji broj bolesnika oporavlja prema rezultatu na House Brackmann skali te s obzirom na kontinuiranu prirodu House Brackmann skale gdje bolesnici koji se nisu oporavili mogu poprimiti različite vrijednosti na skali.

Nadalje, dvije mjere uspoređene su i prema određivanju brzine oporavka. Spearmanov koeficijent korelacije ukazuje da brzina oporavka definirana pomoću kohleostapedijalnog refleksa i House Brackmann skale značajno i umjereno visoko povezane ( $Rho=0,61$ ;  $p<0,001$ ). Kako bi se utvrdile razlike u određivanju brzine oporavka prema ove dvije mjere, provedena je usporedna analiza klasifikacije bolesnika (tablica 5.3.3.).

Tablica 5.3.3. Usporedna analiza klasifikacije bolesnika prema brzini oporavka kohleostapedijalnoga refleksa i prema House Brackmann skali

	HB skala					
	3		6		12+	
	n	%	n	%	n	%
KS lezija						
0	45	60,0	9	34,6	5	15,2
3	27	<b>36,0</b>	3	11,5	1	3,0
6	1	1,3	14	<b>53,8</b>	6	18,2
12+	2	2,7	0	0,0	21	<b>63,6</b>
ukupno	75	100,0	26	100,0	33	100,0



Kao i u prethodnoj usporednoj analizi, na savršen stupanj sukladnosti upućivao bi rezultat u kojem bi u sukladnim ćelijama (3 tjedna za HB skalu i 3 tjedna za akustičku leziju) bili svi bolesnici, odnosno 100%. Što se broj (i postotak bolesnika) više smanjuje, to je stupanj sukladnosti manji. U trećem tjednu, od bolesnika koji su se oporavili temeljem rezultata na HB skali, 36% ih se oporavilo prema razini kohleostapedijalnoga refleksa. U šestom tjednu, od bolesnika koji su se oporavili temeljem rezultata na HB skali, 53,8% se tada oporavilo i prema razini kohleostapedijalnoga refleksa. U dvanaestom tjednu, postotak preklapanja brzine oporavka između dvije mjere bio je još veći i iznosio je 63,6%.

Najveće razlike u klasifikaciji bolesnika ponovno su o tome što House Brackann skala u odnosu na kohleostapedijalni refleks pokazuje postupniji i kasniji oporavak.

#### 5.4. Osjet kao prodromalni znak kljenuti ličnoga živca

Prikazane su frekvencije i postotci osjeta u prvoj točki mjerenja (nulti tjedan) prema bolesti (tablica 5.4.1.).

Kada se gledaju pojedinačni osjeti, bolesnici s boreliozom u prvom mjerenju u najvećem postotku nisu imali nikakav osjet (34,3%) ili su imali glavobolju (31,4%) te osjećali punoću u uhu (11,4%).

Tablica 5.4.1. Osjet u prvom mjerenju (nulti tjedan) prema bolesti

	Borelioza		Bell		HSV1	
	n	%	n	%	n	%
Ništa	12	34,3	23	18,1	3	21,4
Punoća u uhu	4	11,4	23	18,1	1	7,1
Bol u uhu	3	8,6	30	23,6	2	14,3
Gubitak okusa	1	2,9	13	10,2	1	7,1
Slabočujnost	-	-	1	0,8	-	-
Nestabilnost	-	-	1	0,8	-	-
Suzenje	2	5,7	6	4,7	-	-
Parestezije lica	2	5,7	18	14,2	5	35,7
Glavobolja	11	31,4	9	7,1	2	14,3
Hiperemije kože	-	-	2	1,6	-	-
Fotofobija	-	-	1	0,8	-	-
Ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0

Kod dijagnoze Bellove kljenuti, bolesnici su u najvećem postotku (23,6%) osjećali bol u uhu, ništa (18,1%), punoću u uhu (18,1%) te parestezije lica (14,2%). Bolesnici s dijagnozom HSV1 u najvećem postotku osjećali su parestezije lica (35,7%), nisu osjećali ništa (21,4%) ili su osjećali bol u uhu (14,3%) te glavobolju (14,3%).

U tablici 5.4.2. prikazane su frekvencije i postoci osjeta u drugoj točki mjerenja (treći tjedan) prema bolesti.

Svi bolesnici, neovisno o dijagnozi u trećem tjednu u najvećoj mjeri nisu osjećali ništa: kod bolesnika s boreliozom u 65,7%, s Bellovom kljenuti 85,0% i kod dijagnoze HSV1 80,0%. No, kod bolesnika s boreliozom, za razliku od ostalih, i dalje su u većoj mjeri bili prisutni glavobolja (11,4%), punoća u uhu te parestezije lica (8,6%).

U daljnjim analizama provjerila se statistička značajnost prisutnosti pojedinih osjeta ovisno o bolesti. Analiza se provela za najčešće osjete, zbog vrlo malog broja bolesnika u nekim skupinama. S obzirom da je broj bolesnika po pojedinim osjetima malen u skupinama borelioze i HSV1, rezultati su se analizirati ukoliko je Cramerov V, kao mjera veličine učinka, barem 0,15 što upućuje na malenu do srednju veličinu razlike.

Tablica 5.4.2. Osjet u drugom mjerenju (treći tjedan) prema bolesti

	Borelioza		Bell		HSV1	
	n	%	n	%	n	%
Ništa	23	65,7	108	85,0	8	80,0
Punoća u uhu	3	8,6	3	2,4	-	-
Bol u uhu	1	2,9	8	6,3	1	10,0
Gubitak okusa	-	-	1	0,8	-	-
Suzenje	1	2,9	1	0,8	-	-
Parastezije lica	3	8,6	3	2,4	1	10,0
Glavobolja	4	11,4	3	2,4	-	-
ukupno	35	100,0	83	100,0	10	100,0

#### 5.4.1. Bez patologije osjeta kao prodroma kljenuti

U tablici 5.4.1.1. prikazana je razlika u broju i postotku bolesnika koji ne osjećaju ništa u odnosu na ostale osjete prema bolesti.

U prvoj točki mjerenja nije postojala statistički značajna razlika u broju bolesnika koji nisu osjećali ništa prema vrsti bolesti ( $\chi^2=4,241$ ;  $p=0,120$ ), no kako pokazuje Cramerov V kao mjera veličina učinka (Cramerov  $V=0,16$ ), postojao je trend razlikovanja bolesnika po skupinama, pri čemu bolesnici s boreliozom u nešto većem postotku nisu imali nikakav osjet u odnosu na druge dvije skupine bolesnika.

U trećem tjednu postojala je statistički značajna razlika u broju bolesnika koji nisu osjećali ništa ( $\chi^2=6,613$ ;  $p=0,037$ ). Suprotno od prve točke mjerenja, bolesnici s boreliozom u manjoj mjeri nisu osjećali ništa u odnosu na bolesnike s Bellovom kljenuti i HSV.

Stoga, može se zaključiti kako kod bolesnika s boreliozom osjet traje dulje nego kod druge dvije skupine bolesnika. Ova razlika bila je mala do umjereno velika (Cramerov  $V=0,2$ ).

Tablica 5.4.1.1. Osjet (ništa prema ostalom) prema dijagnozi u dvije točke mjerenje  
(nulti i treći tjedan)

	Borelioza		Bell		HSV1		$\chi^2$ test, p; (Cramer V)
	n	%	n	%	n	%	
0 tjedan							
ništa	12	34,3	23	18,1	3	21,4	4,241; 0,120 (0,16)
ostalo	23	65,7	104	81,9	11	78,6	
ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
3 tjedan							
ništa	23	65,7	108	85,0	8	80,0	6,613; 0,037 (0,20)
ostalo	12	34,3	19	15,0	2	20,0	
ukupno	35	100,0	127	100,0	10	100,0	

Legenda:  $\chi^2$  test = Hi-kvadrat test; p = stupanj značajnosti

#### 5.4.2. Punoća u uhu kao prodrom kljenuti

U tablici 5.4.2.1. prikazana je razlika u broju i postotku bolesnika koji osjećaju punoću u uhu u odnosu na ostale osjete prema bolesti.

U prvom mjerenju nije postojala statistički značajna razlika u broju bolesnika koji osjećaju punoću u uhu prema bolesti ( $\chi^2=1,789$ ;  $p=0,409$ ; Cramerov  $V=0,1$ ). No, u trećem tjednu postojao je trend da bolesnici s boreliozom u većoj mjeri osjećaju punoću u uhu (8,6%) u odnosu na one s Bellovom kljenuti (2,4%) i HSV1 (0%) (Fisherov egzaktan test=2,980;  $p=0,199$ ; Cramerov  $V=0,15$ ).

Tablica 5.4.2.1. Punoća u uhu prema dijagnozi u dvije točke mjerenje (nulti i treći tjedan)

	Borelioza		Bell		HSV1		$\chi^2$ test, p; (Cramer V)
	n	%	n	%	n	%	
0 tjedan							
punoća u uhu	4	11,4	23	18,1	1	7,1	1,789; 0,409 (0,1)
ostalo	31	88,6	104	81,9	13	92,9	
ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
3 tjedan							
punoća u uhu	3	8,6	3	2,4	-	-	2,980 <sup>b</sup> ; 0,199 (0,15)
ostalo	32	91,4	124	97,6	14	100,0	
ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	

Legenda:  $\chi^2$  test = Hi-kvadrat test; p = stupanj značajnosti; <sup>b</sup> Fisherov egzaktni test

### 5.4.3. Bol u uhu kao prodrom kljenuti

U tablici 5.4.3.1. prikazana je razlika u broju i postotku bolesnika koji osjećaju bol u uhu u odnosu na ostale osjete prema bolesti.

Razlike nisu bile statistički značajne niti u jednom tjednu (za prvo mjerenje:  $\chi^2=4,201$ ;  $p=0,122$ ; za drugo mjerenje: Fisherov egzaktni test=1,223;  $p=0,470$ ). No, u prvom mjerenju postojao je (neznačajni) trend da bolesnici s Bellovom kljenuti u većoj mjeri osjećaju bol u uhu (23,6%) u odnosu na bolesnike s boreliozom (8,6%) i HSV1 (3%) (Cramerov V=0,15).

Tablica 5.4.3.1. Bol u uhu prema bolesti u dvije točke mjerenje (nulti i treći tjedan)

	Borelioza		Bell		HSV1		$\chi^2$ test, p; (Cramer V)
	n	%	n	%	n	%	
0 tjedan							
bol u uhu	3	8,6	30	23,6	2	3	4,201; 0,122 (0,15)
ostalo	32	91,4	97	76,4	12	85,7	
ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
3 tjedan							
bol u uhu	1	2,9	8	6,3	1	7,1	1,223 <sup>b</sup> ; 0,470 (0,07)
ostalo	34	97,1	119	93,7	9	92,9	
ukupno	35	100,0	127	100,0	10	100,0	

Legenda:  $\chi^2$  test = Hi-kvadrat test; p = stupanj značajnosti; <sup>b</sup> Fisherov egzaktni test

#### 5.4.4. Suzenje kao prodrom kljenuti

U tablici 5.4.4.1. prikazana je razlika u broju i postotku bolesnika koji osjećaju suzenje u odnosu na ostale osjete prema vrsti bolesti.

Niti jedna razlika nije bila statistički značajna niti je bilo naznaka trenda razlika među grupama (za prvo mjerenje: Fisherov egzaktni test=0,418; p=0,839; Cramerov V=0,07; za drugo mjerenje: Fisherov egzaktni test=2,098; p=0,456; Cramerov V=0,08).

Tablica 5.4.4.1. Suzenje prema dijagnozi u dvije točke mjerenje (nulti i treći tjedan)

	Borelioza		Bell		HSV1		$\chi^2$ test, p; (Cramer V)
	n	%	n	%	n	%	
0 tjedan							
suzenje	2	5,7	6	4,7	-	-	0,418 <sup>b</sup> ; 0,839
ostalo	33	94,3	121	95,3	14	100,0	(0,07)
ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
3 tjedan							
suzenje	1	2,9	1	0,8	-	-	2,095 <sup>b</sup> ; 0,456
ostalo	34	97,1	126	99,2	10	100,0	(0,08)
ukupno	35	100,0	127	100,0	10	100,0	

Legenda:  $\chi^2$  test = Hi-kvadrat test; p = stupanj značajnosti; <sup>b</sup> Fisherov egzaktni test

#### 5.4.5. Parestezije kao prodrom kljenuti

U tablici 5.4.5.1. prikazana je razlika u broju i postotku bolesnika koji osjećaju parestezije lica u odnosu na ostale osjete prema bolesti.

U prvom mjerenju postojala je statistički značajna razlika u osjećaju parestezije lica prema bolesti (Fisherov egzaktni test=6,551; p=0,027). Bolesnici s dijagnozom HSV1 u većoj su mjeri imali parestezije lica (35,7%) u odnosu na bolesnike s dijagnozom borelioze (5,7%) i Bellove kljenuti (14,2%). Ova razlika bila je mala do umjerena (Cramerov V=0,21). U trećem tjednu nije bilo statistički značajne razlike u parestezijama lica prema bolesti (Fisherov egzaktni test=3,796; p=0,125, Cramerov V=0,13), što znači da se većina bolesnika s dijagnozom HSV1 oporavila.

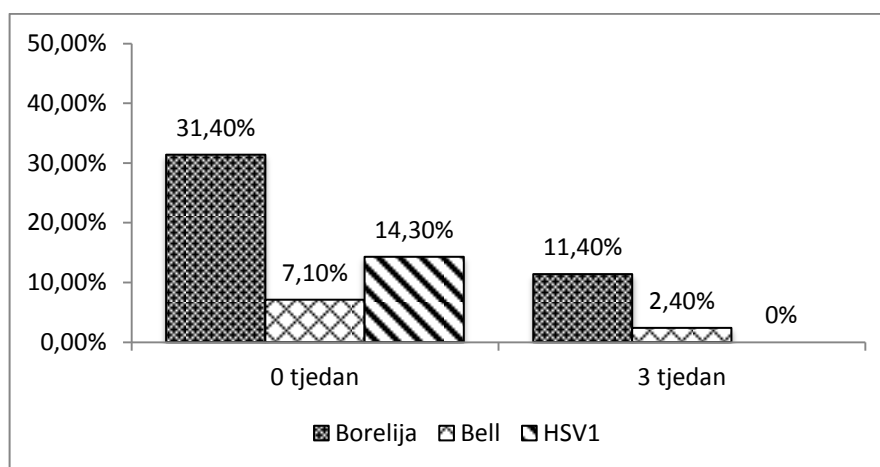
Tablica 5.4.5.1. Parestezije lica prema bolesti u dvije točke mjerenje (nulti i treći tjedan)

	Borelioza		Bell		HSV		$\chi^2$ test, p; (Cramer V)
	n	%	n	%	n	%	
0 tjedan							
parestezije	2	5,7	18	14,2	5	35,7	6,551 <sup>b</sup> ; 0,027 (0,21)
ostalo	33	94,3	109	85,8	9	64,3	
ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	
3 tjedan							
parestezije	3	8,6	3	2,4	1	7,1	3,796 <sup>b</sup> ; 0,125 (0,13)
ostalo	32	91,4	124	97,6	13	92,9	
ukupno	35	100,0	127	100,0	14	100,0	

Legenda:  $\chi^2$  test = Hi-kvadrat test; p = stupanj značajnosti; <sup>b</sup> Fisherov egzaktni test

#### 5.4.6. Glavobolja kao prodrom kljenuti

Konačno, na slici 5.4.6.1. prikazana je razlika u broju i postotku bolesnika koji osjećaju glavobolju u odnosu na ostale osjete prema vrsti bolesti. Razlike prema dijagnozi u oba su mjerenja bile statistički značajne i male do umjerene veličine (za prvo mjerenje: Fisherov egzaktni test=12,970; p=0,001; Cramerov V=0,29; za drugo mjerenje: Fisherov egzaktni test=4,915; p=0,047; Cramerov V=0,19). U oba mjerenja, bolesnici s boreliozom u većem broju su imali glavobolje u odnosu na druge dvije bolesti. U prvoj točki, 31,4% bolesnika s boreliozom imalo je glavobolju, u odnosu na 7,1% bolesnika s Bellovom kljenuti i 14,3% bolesnika s dijagnozom HSV. U drugoj točki mjerenja postotak bolesnika s glavoboljom se smanjio za sve pacijente, te je za bolesnike s boreliozom iznosio 11,4% u usporedbi s 2,4% kod Bellove kljenuti i 0% kod HSV.



Slika 5.4.6.1. Postotak bolesnika s glavoboljom prema dijagnozi u dvije točke mjerenja

## 5.5. Usporedba brzine oporavka prema terapiji

U tablici 5.5.1. prikazani su deskriptivni podaci (aritmetička sredina, standardna devijacija i medijan) za brzinu oporavka kohleostapedijalnog refleksa i rezultata na House Brackmann skali prema terapiji.

Kako bi se usporedila brzina oporavka prema terapiji, konstruirane su nove varijable: samo acyclovir (bolesnici koji je bio propisan samo acyclovir), samo prednisolon (bolesnici kojima je bio propisan samo prednisolon) te oba lijeka (bolesnici kojima su bili propisani i acyclovir i prednisolon). Analize su provedene odvojeno za brzinu oporavka kohleostapedijalnoga refleksa i brzinu oporavka prema House Brackmann skali i nisu postojale statistički značajne razlike u brzini oporavka ovisno o terapiji (za brzinu oporavka KS refleksa: Kruskal Wallis test=0,313; p=0,855; Cramerov V=0,14; za brzinu oporavka prema HB skali: Kruskal Wallis test=1,170; p=0,557; Cramerov V=0,08).

Tablica 5.5.1. Deskriptivni podaci (aritmetička sredina, standardna devijacija i medijan) za brzinu oporavka kohleostapedijalnoga refleksa i rezultate House Brackmann skale prema terapiji

	M	sd	Median	N
Acyclovir				
brzina oporavka KS refleksa	2,88	4,106	0	25
brzina oporavka HB skala	4,86	3,21	3	21
Prednisolon				
brzina oporavka KS refleksa	2,79	3,259	3	28
brzina oporavka HB skala	6	3,838	3	23
Acyclovir+prednisolon				
brzina oporavka KS refleksa	3,24	4,108	3	102
brzina oporavka HB skala	5,72	3,729	3	75

Legenda: M=aritmetička sredina, sd=standardna devijacija

Kruskal Wallis – razlika u brzini oporavka prema lijekovima u 3 kategorije – nema razlike.

## **5.6. Prokuženost Brodsko-posavske županije**

Analiza prokuženosti Brodsko-posavske županije prikazana je u tablici 5.6.1. i na slici 5.6.1.

U analizu su ubrojene obje skupine ispitanika, bolesnici s kljenuti ličnog živca i bolesnici primljeni na odjel ORL zbog liječenja drugih bolesti, njih ukupno 350.

Ukupna prokuženost na razini županije iznosila je 22%, te se po općinama kretala od 0% pa do 100% (napomena: u općinama Bukovlje, Davor i Vrbje postojao je samo jedan nalaz, u istraživanju nismo imali ispitanike iz općina Dragalić i Stara Gradiška).

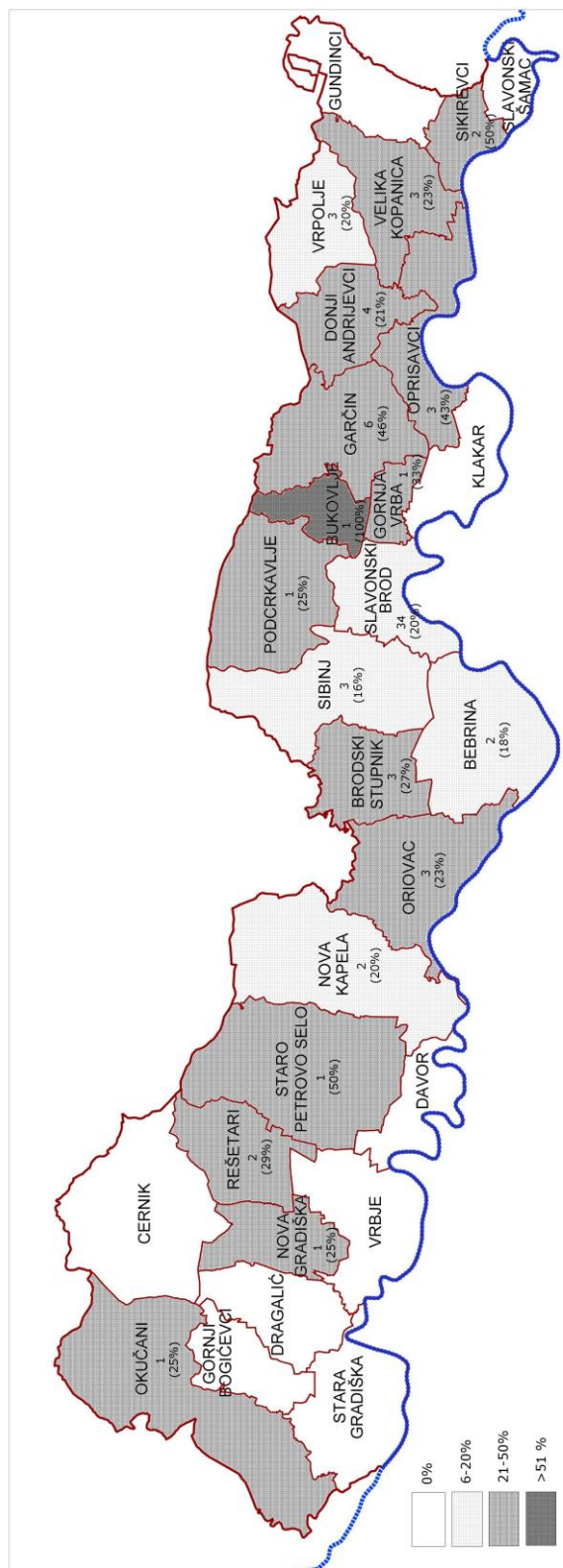
Na slici 5.6.1. općine su kategorizirane prema klasifikaciji nalaza iz domaće literature (150).



Tablica 5.6.1. Analiza prokuženosti prema općinama Brodsko-posavske županije

Općina	Da	Ne	Ukupno	Prokuženost
Bukovlje	1	0	1	100%*
Sikirevci	2	2	4	50%
Staro Petrovo Selo	1	1	2	50%
Garčin	6	7	13	46%
Oprisavci	3	4	7	43%
Gornja Vrba	1	2	3	33%
Rešetari	2	5	7	29%
Brodski Stupnik	3	8	11	27%
Nova Gradiška	1	3	4	25%
Okučani	1	3	4	25%
Podcrkavlje	1	3	4	25%
Oriovac	3	10	13	23%
Velika Kapanica	3	10	13	23%
Donji Andrijevci	4	15	19	21%
Nova Kapela	2	8	10	20%
Slavonski Brod	34	137	171	20%
Vrpolje	3	12	15	20%
Bebrina	2	9	11	18%
Sibinj	3	16	19	16%
Cernik	0	3	3	0%
Davor	0	1	1	0%
Dragalić	0	0	0	0%
Gornji Bogićevci	0	2	2	0%
Gundinci	0	4	4	0%
Klakar	0	2	2	0%
Slavonski Šamac	0	6	6	0%
Stara Gradiška	0	0	0	0%
Vrbje	0	1	1	0%
<b>Ukupno</b>	<b>76</b>	<b>274</b>	<b>350</b>	<b>22%</b>

\*Napomena: samo jedan nalaz



Slika 5.6.1. Prokuženost Brodsko-posavske županije

## 6. RASPRAVA

Etiologija kljenuti ličnoga živca vrlo je često nepoznata. Najpoznatija je idiopatska faciopareza koja nosi ime Bellove kljenuti. S incidencijom od 20-53/100.000 stanovnika najviše je zastupljena kao dijagnoza kljenuti ličnoga živca, u oko 60-75% (84). Ostali uzroci su različiti, od kojih mononeuritis ličnoga živca u neuroboreliozu predstavlja stanje koje je prognostički teže od IFP, prije svega zbog toga što je sastavni dio mješovite kliničke slike borelioze i zbog toga što se kao sekvela bolesti teže kontrolira i liječi, pogotovo ako pertistira u PTLDS.

S ciljem prevencije dugotrajnih posljedica kljenuti lica, u ovom istraživanju se procjenjuju vrijednosti kohleostapedijalnoga refleksa i House Brackmann ocjenske skale kao prognostičkih pokazatelja kljenuti ličnoga živca u neuroboreliozu.

U pogledu izliječenosti kljenuti ličnog živca postoje različiti stavovi; kirurzi u studiji Ikeda i sur. evaluiraju 20-30% bolesnika kao izliječene. S druge strane, isti se bolesnici, od kojih je svaki imao zaostalu minimalnu diskineziju lica, nisu osjećali izliječenima. Zbog takve razlike u poimanju izliječenja, pa i kasnijim ispitivanjima, zaključilo se da su brojne sekvele bolesti zanemarivane od strane kliničara, smatrajući ih nebitnima (151).

Prema nekim autorima, utjecaj izobličenosti lica nakon kirurškog liječenja karcinoma glave i vrata, ima veći učinak na članove obitelji nego na samog bolesnika. Naime, partneri ili članovi obitelji smatraju se u većem distresu nego sam bolesnik; s druge strane i bolesnici tako misle, pa im je zbog toga još više smanjena kvaliteta života (152).

U istraživanje je uključeno 176 bolesnika s kljenuti ličnoga živca, oba spola i svih starosnih skupina.

Zbog toga što je već više puta ukazano da spol, starost i zahvaćena strana nemaju utjecaja na vrijeme oporavka ličnoga živca bilo kojeg etiološkog uzroka kljenuti, ovi se podatci nisu niti prezentirali (92).

U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici sa šećernom bolesti i arterijskom hipertenzijom >160 mmHg, zbog toga što su to najčešće bolesti u bolesnika s boreliozom, a što se može objasniti većim prosjekom godina u skupini borelioze sa šećernom bolesti (108).

Od 176 bolesnika s kljenuti ličnog živca, njih 35 imalo je boreliozu ili 19,88%. Nalaz se podudara s rezultatima u svjetskoj literaturi. Naime, incidencija se kreće između 7,1 i 41% (91, 108, 153, 154), ali je ukupan broj podataka o incidenciji mali, pogotovo što se veći postotak kljenuti ličnog živca navodi u bolesnika s boreliozom u pedijatrijskoj populaciji.

Rezultate incidencije treba oprezno tumačiti, iako postoji objektivan razlog da se u endemskim krajevima borelioze kljenut ličnog živca kreće oko 25%.

Istraživanje je ispitivalo i vrijednost pomoćnih prognostičkih podataka, prije svega izgubljenog vremena i osjeta kao prodroma bolesti, a deskriptivno procijenilo utjecaj terapije na elemente oporavka živca.

### **6.1. Kohleostapedijalni refleksa kao prognostički pokazatelj kljenuti ličnog živca u neuroboreliozi**

Kohleostapedijalni refleks ili akustički refleks audiološka je pretraga koja se koristi u topopatologiji lezije ličnoga živca.

Njegove prednosti su da je pouzdan, jeftin, lako dostupan, ponovljiv, korelira sa stanjem živca i bezbolan je. Njegovi su nedostaci to što je lični živac dugačak, a akustički refleks nam ukazuje na leziju samo spram stapedijalnog živca. Akustički refleks ne ukazuje na etiologiju, ovisan je o stanju nalaza timpanometrije i jaka perceptivna i mješovita naglušost ga „gase“.

Dugi niz godina koristio se kao zanimljivi prognostički pokazatelj u retrospektivnim studijama, ali se nikada nije koristio u prospektivnim. Bio je dio testova prije pojave CT i MRI, kasnije se primjećuje stanka u objašnjenju njegovog prognostičkog značaja.

Kohleostapedijalni refleks uglavnom je dio standardne evaluacije svakog bolesnika s kljenuti ličnog živca u neuroboreliozi, ali se do sada se nije promatrao kao prognostički bitan. Ipak, neke studije sugeriraju na njegov značaj kao prognostičkog pokazatelja bolesti (143). Čak, u nekim recentnim studijama, varijabla kohleostapedijalnog refleksa promatrala se skupa s ostalim sudionicima u prognozi. Promatrane su sljedeće varijable: starost bolesnika, HB skala, ENoG, NET (nerve excitability test), blink refleks i kohleostapedijalni refleks. Vrijeme potpunog oporavka moglo se predvidjeti uz upotrebu koeficijenta prilagodbe od 0.51 za HB, ENoG, STAR i NET. Uporabom Nagelkerkeovog koeficijenta opredjeljenosti od 0.72, potpuni oporavak može se odrediti za starost, HB., ENoG i NET. Iako su statističke analize prozване dosta nepreciznom metodom, zaključak je da se maksimalni oporavak može procijeniti uporabom House Brackmann ocjenske skale, EoG i NET, kao prognostičkog pokazatelja (155).

U rijetkim studijama koje su koristile i ujedno ispitivale značaj kohleostapedijalnoga refleksa kao prognostičkog pokazatelja bolesti navodi se i ona Bjerkhoela i sur., čiji je cilj bila evaluacija incidencije *Borrelia burgdorferi* uzrokovanih kljenuti ličnoga živca u južnim

dijelovima Kraljevine Švedske, kao i odrediti testove u potvrdi i isključenju dijagnoze boreliozе u bolesnika s perifernom kljenuti ličnoga živca. U šestomjesečnom periodu je ispitano 43 bolesnika s perifernom kljenuti ličnoga živca. Broj bolesnika s Bellovom kljenuti bio je 31, s boreliozom 6, zoster oticusom 4, mijelomom 1 i metastazom melanoma 1. Kohleostapedijalni refleks izazvao se u 15 od 39 bolesnika (38,46%). U 24 bolesnika s odustnim refleksom (suprastapedijalna lezija živca) utvrđen je i viši stupanj kljenuti u odnosu na skupinu s održanim refleksom (infrastapedijalna lezija) i kod prve i kod zadnje posjete (108). Ipak, u ovoj studiji nema podataka o suprastapedijalnoj leziji u odnosu na bolest, naime, ne vidi se u kojih bolesti prevladava koja vrsta odgovora kohleostapedijalnog refleksa.

U ovom istraživanju potvrđeno je da bolesnici s dijagnozom boreliozе imaju i veći broj suprastapedijalnih lezija i njihov broj je veći na zadnjoj posjeti, u 12. tjednu. U literaturi se do sada nije eksplicitno navodio značaj određivanja mjesta lezije kao prognostičkog pokazatelja kljenuti, pogotovo ne prema bolestima kao etiološkom uzočniku kljenuti ličnoga živca.

Na početku ispitivanja 71,4% bolesnika s boreliozom imali su suprastapedijalnu leziju, bolesnici s Bellovom kljenuti 51,2% a bolesnici s HSV1 28,6%. Za bolesnike s boreliozom postotak opada na završnih 20,6% u 12. tjednu, za bolesnike s Bellovom kljenuti na 2,4%, a bolesnika s HSV1 na završnih 7,1%. Statistički značaj ova činjenica ostvaruje pogotovo u 3. tjednu kljenuti ličnoga živca ( $p < 0,001$ ). Do sada u literaturi nema studije koja jasno razdvaja vrstu kohleostapedijalne lezije u odnosu na etiologiju kljenuti. Uglavnom je riječ o ukupnoj vrijednosti lezije akustičkog refleksa kod akutne kljenuti ličnog živca, neovisno o etiologiji. Prema podacima iz literature, akustički refleks je odsutan u 38-66% ukupnih kljenuti ličnoga živca, neovisno o etiologiji (92, 108).

U ovom istraživanju je također potvrđena sumnja da se skupina pacijenata s boreliozom najsporije oporavljala. I klinički i u usporedbi s ocjenskim skalama, prelazak suprastapedijalne u infrastapedijalnu leziju upućuje na sanaciju živca. Kod bolesnika s boreliozom 53% se oporavilo do 6. tjedna, dok se većina bolesnika s Bellovom kljenuti oporavila do kraja 3. tjedna. Čak 47% bolesnika s boreliozom oporavilo se tek u 12. tjednu ili se uopće nije oporavilo u usporedbi s 4,8% s Bellovom kljenuti i 7,1% bolesnika s HSV1. Bolesnici s HSV1 imaju tendenciju sporijeg oporavka živca od bolesnika s Bellovom kljenuti, ali bez statističkog značaja.

Neke recentne studije ispitivale su značaj i izgubljenog vremena na prognozu bolesti. Tako su Volk i sur. za izgubljeno vrijeme promatrali interval od nastanka pareze do početka liječenja do 6 dana u odnosu na 6 i više dana. Dokazali su da je vrijeme koje je proteklo

između nastanka kljenuti i vremena dijagnostike i početka liječenja od važnosti. Bolesnici koji su se javili unutar 5 dana od nastanka kljenuti imali su značajno kraći medijan oporavka nego bolesnici s dužim vremenom javljanja. S druge strane, ista je studija ukazala da etiologija nema značajnog utjecaja na vrijeme oporavka (92).

U ovom istraživanju, rezultati analize ukazuju na to kako se izgubljeno vrijeme nije razlikovalo ovisno o dijagnozi i razini lezije u prvom mjerenju, niti o interakciji dijagnoze i razine lezije. Isto tako, izgubljeno vrijeme nije utjecalo na brzinu oporavka ličnoga živca niti kod jedne dijagnoze.

S druge strane, već gornji rezultati ispitivanja kohleostapedijalnog refleksa prema dijagnozi ukazuju da bolesnici s boreliozom imaju i značajno veći broj suprastapedijalne lezije i oporavak traje duže; što govori u prilog da etiologija ima značajnog utjecaja na oporavak kljenuti.

U ovom istraživanju pokušalo se ukazati na još neke od prognostičkih pokazatelja bolesti, u odnosu na dijagnozu. Tako se utvrdila važnost pothlađenosti za kohleostapedijalni refleks (podatak koji je uziman od bolesnika u smislu pothlađivanja, dugotrajnog boravka na otvorenom i hladnom mjestu, s jakim strujanjima zraka, do nekoliko dana prije pojave kljenuti živca). Bolesnici s HSV1 bili su najviše eksponirani uvjetima pothlađivanja od druge dvije skupine, najmanje bolesnici s dijagnozom borelioze. Ova razlika bila je statistički značajna. Na koncu, dodatnom je analizom provjereno je li pothlađivanje povezano s razinom kohleostapedijalnog refleksa ovisno o bolesti. Od pacijenata s HSV1 koji su u prvom mjerenju imali suprastapedijalnu leziju svi (100%) su bili izloženi hladnim vremenskim uvjetima. Ovakav nalaz potvrđuje najčešću etiologiju serološki pozitivnih i serološki negativnih kljenuti ličnog živca (herpetične i Bellova kljenut), koje s jedne strane mogu biti rezultat imunog odgovora domaćina i reaktivacije virusa na vanjske čimbenike, a s druge kompromitiranu mikrocirkulaciju, spazmom stilomastoidne arterije (80, 106).

Ovo istraživanje potvrđuje recentne tvrdnje o prognostičkoj vrijednosti kohleotapedijalnog refleksa. Do sada je postojala preporuka koristiti kohleostapedijalni refleks skupa s drugim elektrofiziološkim testovima zbog postojanja dva nedostatka: nema značaja u bolesnika s akutnom ili kroničnom ipsilateralnom upalom srednjeg uha i u slučajevima ozljede grana ličnog živca distalno od odvajanja nervusa stapediusa, što može biti značajno u evaluaciji traumatskih uzroka akutne kljenuti ličnog živca (156, 157). U ovom istraživanju nisu uključeni bolesnici s infekcijom vanjskog i srednjeg uha, niti posttraumatske etiologije, pa se značaj kohleostapedijalnog refleksa u prognozi kljenuti ličnoga živca u

neuroboreliozni čini još većim. Zbog toga, standardizacijom ovog testa u bolesnika s neuroboreliozom bit će lakše otkriti bolesnike s manjom mogućnosti i dužim vremenom potpunog oporavka ličnoga živca.

Na koncu, dobro poznavanje tehnike izvođenja i prezentacije kohleostapedijalnog refleksa od bitne je važnosti za otkrivanje kompleksnih sekvela neuroborelioze, intraaksijalnih i ekstraaksijalnih lezija (infiltracije jezgara i fibrila ličnoga živca izravnim djelovanjem spirohete ili posredovanim imunološkim procesima), koje maskiraju ovu bolest drugim neurološkim dijagnozama, i tako produžavaju vrijeme terapije i pogoršavaju prognozu bolesti (158).

## **6.2. House – Brackmann ocjenska skala kao prognostički pokazatelj kljenuti ličnoga živca u neuroboreliozni**

U današnjoj literaturi značajne su kritike ocjenske skale koja je, modificirana prema Brackman-u, 1985.g. prihvaćena od strane Komiteta za poremećaje ličnoga živca Američke akademije za ORL i kirurgiju glave i vrata (144). U zadnje vrijeme postoji jasno nesuglasje da ova ocjenska skala razlikuje promjene ličnoga živca tijekom njegove terapije. Postoji značajna heterogenost u ocjenskim skalama koje se trenutno koriste u svijetu, gdje su još uvijek najviše zastupljene Housse Brackmann i Sunnybrook ocjenske skale (159).

Sustavnim pregledom literature recentne studije prikazuju Sunnybrook ocjensku skalu boljom, snažnijom i u skladu s kriterijima koje treba uzeti u obzir kod prognoze kljenuti ličnoga živca. Za razliku od ostalih ocjenskih skala, ona je potpunija za ocjenjivanje teritorijalnog ustroja ličnog živca, njegove statičke i dinamičke aktivnosti, dobro se reproducira s niskim stupnjem inter- i intraopserverskih razlika, dovoljno je osjetljiva za praćenje živca tijekom vremena i pogodna za široku kliničku uporabu od strane svih zdravstvenih djelatnika (117, 160).

Međutim, još uvijek, House Brackmann ocjenska skala zauzima mjesto u radu mnogih kliničara kao metoda brze procjene stanja živca i lica. Ljestvica je jednostavna i učinkovita u skaliranju statusa živca u prvim tjednima od nastanka kljenuti. To je posebno bitno praktičarima koji nisu kliničari, kao psiholozi i psihijatri, jer brzom ocjenom statusa živca mogu procijeniti stupanj psihičkog distresa i kvalitete života (161). U svakom slučaju, ova je skala jednostavna i brza za primjenu, što je bitno jer je vrijeme oporavka živca različito, a

potpuni ili djelomični oporavak mimike lica ovisi o stupnju oštećenja živca, etiologiji bolesti, starosnoj dobi pacijenta i svakako od terapiji (162).

S druge strane, dokazana je njezina snaga kao prediktora bolesti kao i kohleostapedijalnoga živca u studiji koju proveli Ushio i sur. (155).

U ovom istraživanju pokušala se ispitati vrijednost House Brackmann ocjenske skale kao prognostičkog pokazatelja kljenuti ličnoga živca u neuroboreliozu.

U ovom istraživanju također se počelo ispitivanjem House Brackmann ocjenske skale u pojedinim vremenskim točkama, prema dijagnozi.

Potvrđuje se razmišljenje mnogih autora da je ocjena 3 po House Brackmann skali (Očita slabost ali bez izobličenja, moguća slabost odizanja obrve, potpuno zatvaranje očiju, snažna ali asimetrična mobilnost usta pri maksimalnoj kontrakciji, jasno uočljiva sinkinezija ili spazam, ali bez izobličenja) u većini bolesnika sa svakom akutnom kljenuti ličnog živca, neovisno o uzročnoj bolesti, osim traume živca (92).

Uspoređujući rezultate mogu se uočiti neke razlike s obzirom na oporavak kohleostapedijalnog refleksa.

U 3. i posebno 6. tjednu bolesti primjećuje se statistički značajna razlika vrijednosti House Brackmann skale kod bolesnika s boreliozom u odnosu na ostale dvije skupine. Naime, u šestom tjednu, bolesnici s borelijom u 65,7% slučajeva imaju vrijednost HB skoriranja veću od 1, za razliku od Bellove kljenuti (35,4%) i HSV1 (42,9%). Međutim, ta statistička značajnost nestaje u 12. tjednu bolesti, kad sve bolesti dostižu jednaku vrijednost House Brackmann skale.

Interakcijom prosječnog rezultata na HB skali kroz vrijeme i dijagnoze, u prvom i zadnjem mjenju (0. i 12. tjedan) rezultati su slični. Ipak, rezultat na skali je sporije opadao za pacijente s boreliozom, što se može vidjeti u odmaku linije u odnosu na druge dvije dijagnoze u trećem i šestom tjednu (slika 5.2.3.).

Usporedbom brzine oporavka pokazalo se kako postoje značajne razlike u vremenu do kojeg se bolesnik oporavio. Bolesnici s boreliozom sporije su se oporavljali u odnosu na bolesnike s Bellovom kljenuti i HSV1. Preko polovice bolesnika s boreliozom nije se oporavilo sve do 12. tjedna ili se uopće nije oporavilo tijekom trajanja istraživanja, dok se 63,2% pacijenata s Bellovom kljenuti i 53,3% pacijenata s dijagnozom HSV1 oporavilo već u trećem tjednu. 57,1% pacijenata s boreliozom oporavilo se tek u 12. tjednu ili se uopće nije oporavilo, u usporedbi s 13,7% pacijenata s Bellovom kljenuti i 33,3% pacijenata s dijagnozom HSV1. To znači, da će bolesnici s neuroboreliozom imati lošije rezultate na



House Brackmann skali i teži i sporiji oporavak živca u odnosu na skupinu bolesnika s Bellovom kljenuti i HSV1.

Ovo ispitivanje dokazuje da House Brackmann ocjenska skala i kohleostapedijalni refleks mogu sami biti prognostički parametri za kljenut ličnoga živca u neuroboreliozu. Ipak, potrebno je zapamtiti preporuku recentnih studija o usporedbi s elektrofiziološkim rezultatima standardnih i mogućih prognostičkih metoda (163, 164).

U deskriptivnoj analizi rezultata za utjecaj izgubljenog vremena ovisno o dijagnozi na rezultate House Brackmann skale u 3. 6. i 12. tjednu od nastanka kljenuti, nije se dobila statistička značajnost. Budući da je rezultat identičan nalazu kod kohleostapedijalnog refleksa, u ovom istraživanju nije potvrđen utjecaj izgubljenog vremena na prognozu kljenuti ličnog živca ovisno o dijagnozi.

U pokušaju potvrde prognostičkih pokazatelja u odnosu na bolest, ovo istraživanje ispitalo je svezu pothlađenosti i s House Brackmann ocjenskom skalom. Mjerenjem u 3. tjednu posebno za svaku dijagnozu, za bolesnike s dijagnozom Bellove kljenuti i HSV1 nije bilo statistički značajne razlike u rezultatu na HB skali. Niti kod bolesnika s dijagnozom borelioze razlika također nije bila statistički značajna, no postojao je trend povezanosti pothlađenosti i rezultata na HB skali. Stoga, ne može se utvrditi sveza pothlađenosti sa stupnjem na House Brackmann skali ovisno o bolesti.

### **6.3. Usporedba kohleostapedijalnog refleksa i House Brackmann ocjenske skale**

U evaluaciji prognostičke vrijednosti, korelirali su se kohleostapedijalni refleks i House Brackmann skala i tražila potvrda njihove usklađenosti. Statistička značajnost i veličina korelacija između dva testa u istim točkama mjerenja ukazat će na slaganje dvije mjere u klasifikaciji pacijenata prema tome jesu li se oporavili. Za treći tjedan može se vidjeti kako je 94,7% bolesnika koji su imali rezultat na HB skali jednak jedan ujedno imali infrastapedijalnu leziju, što je u gotovosti potpuni stupanj preklapanja dvije mjere. No, od svih bolesnika koji su imali rezultat na HB skali veći od 1, samo je 49% imalo suprastapedijalnu leziju. U daljnjim vremenskim točkama trend ostaje jednak: veći stupanj slaganja između dvije mjere je u klasifikaciji oporavljenih bolesnika (IS lezija i HB skala = 1), nego u skupini bolesnika koji se nisu oporavili (SS lezija i HB skala >1).

Kohleostapedijalni refleks i House Brackmann skala uspoređene su i prema određivanju brzine oporavka. Najveće razlike u klasifikaciji bolesnika ponovno su o tome što House Brackmann skala u odnosu na kohleostapedijalni refleks pokazuje postupniji i kasniji oporavak.

Ovi rezultati ukazuju na precizniju prognozu House Brackmann skalom nego kohleostapedijalnim refleksom, što nije neobično jer skala ima 6 točaka mjerenja a akustički refleks samo dvije. Zajedno, podržavaju kvalitetu prognoze kljenuti ličnoga živca.

#### **6.4. Osjet kao prodrom u neuroboreliozu**

Najveći broj bolesnika primjećuje prve simptome kljenuti ujutro, nakon buđenja. Budući da simptomi zahtijevaju nekoliko sati do svog potpunog razvoja, vjeruje se da se većina njih pojave tijekom spavanja. U kliničkoj slici akutne kljenuti ličnog živca, osim izravne traume s resekcijom živca, svoj vrhunac simptomatologija dostiže u prvih 48 sati. Ukoliko se kljenut razvija postepeno, uz pojavu slabosti nasuprotne strane tijela ili povijest traume glave ili infekcije na glavi, moraju se razmotriti drugi uzroci kljenuti. Progresija kljenuti je moguća, ali nikada ne traje dulje od 7-10 dana. U suprotnom, sugerira drugu etiologiju.

Neki bolesnici navode predznake, prodrome - simptome koji prethode kljenuti ličnoga živca. Većina njih se pojavi nekoliko sati prije slabosti lica, a gotovo svi perzistiraju u prvim satima ili danima od početka kljenuti. Lotrič-Furlan i sur. primjećuju lokalne i/ili sistemske simptome/znake u 90,9% bolesnika s boreliozom u odnosu na kljenut ličnog živca nepoznate etiologije. Najčešći individualni lokalni simptomi uključuju parestezije, ograničenu lokalnu bol i otok lica; od sistemskih simptoma navode se glavobolja, slabost, mialgija i artralgija – svi češći u bolesnika s potvrđenom boreliozom nego u kljenuti ličnog živca nepoznate etiologije (91).

U ovom istraživanju se nije uspoređivao gubitak okusa prema dijagnozama. Broj anamnestičkih podataka o ovom osjetu bio je mali, svega njih 15 je navelo gubitak osjeta okusa u prvom mjerenju. U literaturnim podatcima ne može se potvrditi klinički značaj poremećaja okusa između skupine bolesnika s idiopatskom facioparezom i kljenuti ličnoga živca u neuroboreliozu (165). Drugi autori navode da jedna trećina bolesnika javlja poremećaj okusa na zahvaćenoj strani; u 80% slučajeva to je samo smanjen okus, a rani oporavak osjetila

okusa uzimaju za prediktora povoljne prognoze i oporavka (95), ali autori ne navode odnos poremećaja okusa ovisno o dijagnozi kljenuti.

Bol oko uha na zahvaćenoj strani javlja 33 do 70% bolesnika u ranom stadiju kljenuti živca. Etiopatogeneza boli je do sada nedovoljno poznata. Zna se da je postojanje boli povezano s lošijom prognozom oporavka živca (94, 99, 100, 101). Bol se često razvija usporedno s kljenuti lica, ali u 25% bolesnika ona je prodrom 2-3 dana prije pojave kljenuti (95). Za razliku od navedenih autora, neki drugi tvrde da bol nema prognostički značaj (102, 103, 104). Lošu prognozu predstavlja pojava boli između 11 i 17 dana od početka kljenuti (117).

Ovim istraživanjem prikazana je razlika u broju i postotku bolesnika koji osjećaju bol u uhu u odnosu na ostale osjete prema bolesti. U prvom mjerenju postojao je (neznačajni) trend da bolesnici s Bellovom kljenuti u većoj mjeri osjećaju bol u uhu (23,6%) u odnosu na bolesnike s boreliozom (8,6%), ali razlike nisu bile statistički značajne niti u jednom tjednu.

Glavobolja predstavlja sistemski simptom i skupa s mijalgijom, artralgijom i općom slabosti sve više se smatra obveznom u boreliozu. U dostupnoj literaturi međutim, još uvijek postoje oprečna mišljenja i oprečni nalazi. Dok se u nekim studijama većina bolesnika s kljenuti ličnog živca žali na artralgiju kao najčešći sistemski znak, druge navode glavobolju, u dječjoj populaciji s boreliozom i do 45,8% (91, 166, 167). Smatra se da je glavobolja rezultat lokalne reakcije moždanih ovojnica na promjene koje nastaju multiplim sekvelama spirohete ili je rezultat imunog ili autoimunog odgovora organizma na infekciju. U dječjoj populaciji glavobolja je nerijetko udružena s različitim brojem osjeta, što se potvrdilo MRI sekvencama koje ukazuju na promjene tentorijuma, oba lična živca, oba trigeminalna živca i drugih struktura moždanoga debla (168). Glavobolja je znak koji je u skupini 4 visokorizična klinička prognostička pokazatelja i koji ako postoji, značajno povećava vjerojatnost kljenuti ličnoga živca izazvanog Lajmskom bolesti Naime, oboljevanje tijekom sezonskog maksimuma Lajmske bolesti, negativna anamneza na prethodnu infekciju herpesom, povišena tjelesna temperatura s groznicom i glavobolja indiciraju serološku dijagnostiku borelioze i postoji stroga preporuka za empirijsku antibiotsku terapiju. Tako multivarijantni prognostički model postaje neophodan u endemskim regijama (169).

U ovom istraživanju prikazana je razlika u broju i postotku bolesnika koji osjećaju glavobolju u odnosu na ostale osjete prema vrsti bolesti. Bolesnici s boreliozom u većem

broju su imali glavobolje u odnosu na druge dvije dijagnoze. U 3. tjednu od pojave kljenuti, 31,4% bolesnika s boreliozom imalo je glavobolju, u odnosu na 7,1% bolesnika s Bellovom kljenuti i 14,3% bolesnika s dijagnozom HSV. U 6. tjednu postotak bolesnika s glavoboljom se smanjio za sve bolesnike, te je za bolesnike s boreliozom iznosio 11,4% u usporedbi s 2,4% kod Bellove kljenuti i 0% kod HSV.

Osjet punoće u uhu kao prodroma bolesti prikazan je kao razlika u broju i postotku bolesnika koji osjećaju punoću u uhu u odnosu na ostale osjete prema bolesti.

Kada se govori o punoći u uhu, poznato je iz audiološke prakse da je to simptom čest u epizodama akutne naglušnosti. Međutim, u ispitivanih bolesnika u ovom istraživanju liminarni audiogrami su bili uredni. U nultom tjednu nije postojala statistički značajna razlika u broju pacijenata koji osjećaju punoću u uhu prema dijagnozi. No, u trećem tjednu postojao je trend da pacijenti s boreliozom u većoj mjeri osjećaju punoću u uhu (8,6%) u odnosu na pacijente s Bellovom kljenuti (2,4%) i HSV1.

Prema literaturi, dvije trećine bolesnika žali se na pojačano suzenje (95). To je rezultat smanjene funkcije kružnog mišića oka u transportu i drenaži suza. Proizvodnja suza se ne povećava, ali manje suza dostiže suznu vrećicu, što dovodi do kumulacije i prelijevanja preko donje vjeđe.

U ovom istraživanju je prikazana razlika u broju i postotku bolesnika koji osjećaju suzenje u odnosu na ostale osjete prema dijagnozi. Niti jedna razlika nije bila statistički značajna niti je bilo naznaka trenda razlika među grupama. S druge strane, iako postoji anatomska opravdanost, zbog gore navedenih patofizioloških zbivanja, poremećaj suzenja se i ne može uspoređivati u odnosu na infrastapedijalnu ili suprastapedijalnu leziju živca tj. ne možemo ga promatrati kao validan prodrom bolesti.

Parestezije neki autori smatraju sekundarnim kljenutima trigeminalnog živca. U anatomiju ličnog živca ubačene su somatske senzorne fibrile iz zvukovoda, pa poremećaji ličnog živca mogu uzorkovati utrnulost, rjeđe bol u ušnom kanalu. Ovo se može ispitati palpiranjem zvukovoda pincetom (Hitselbergov znak) i smanjenje osjetljivosti zvukovoda može biti rana manifestacija zahvaćenog živca.

U ovom istraživanju prikazana je razlika u broju i postotku bolesnika koji osjećaju parestezije lica u odnosu na ostale osjete prema bolesti. Samo u prvom mjerenju postojala je

statistički značajna razlika u osjećaju parestezije lica prema bolesti. Bolesnici s dijagnozom HSV1 u većoj su mjeri imali parestezije lica (35,7%) u odnosu na bolesnike s dijagnozom borelije (5,7%) i Bellove kljenuti (14,2%). Već u trećem tjednu nije bilo statistički značajne razlike u parestezijama lica prema bolesti, što što znači da se većina bolesnika s dijagnozom HSV1 u tom segmentu oporavila.

Na koncu, u ovom istraživanju uzeli su se u obzir i bolesnici koji u anamnezi ne navode nikakav poremećaj osjeta prije kljenuti ličnoga živca. Prikazana je razlika u broju i postotku pacijenata koji ne osjećaju ništa u odnosu na ostale osjete prema dijagnozi. Nije postojala statistički značajna razlika u broju pacijenata koji nisu osjećali ništa prema dijagnozi već je samo postojao trend razlikovanja pacijenata po skupinama, pri čemu pacijenti s boreliozom u nešto većem postotku nisu imali nikakav osjet u odnosu na druge dvije skupine pacijenata.

### **6.5. Brzina oporavka kohleostapedijalnog refleksa i House Brackmann ocjenjske skale prema terapiji**

Istraživanje se nije bavilo učinkom terapije na kljenut ličnoga živca. Promatrali su se trenutci oporavka akustičkog refleksa i House Brackmann skale u odnosu na primjenu prednisolona i acyclovira u tri kombinacije; antibiotik nije bio uključen u prospektivnu studiju zbog toga što gotovo u svim slučajevima nije bio niti ordiniran, a podatci o prokuženosti županije su nedovoljno poznati. U namjeri da se uoči što više prognostičkih čimbenika u liječenju kljenuti ličnoga živca u neuroboreliozu, prikazani su deskriptivni podaci (aritmetička sredina, standardna devijacija i medijan) za brzinu oporavka kohleostapedijalnog refleksa i rezultata na House Brackmann skali prema terapiji.

Analize su provedene odvojeno za brzinu oporavka KS refleksa i brzinu oporavka prema House Brackmann skali. Nisu postojale statistički značajne razlike u brzini oporavka ovisno o terapiji. Iako je jedan od ciljeva ovog istraživanja bio dokazati prognostičku važnost terapije u odnosu na bolest, nakon preliminarne statističke obrade je bilo jasno da ga nema.

### **6.6. Analiza prokuženosti Brodsko-posavske županije**

Odnos oporavka u studijama o akutnoj kljenuti ličnoga živca ovisan je o odabiru analitičke metode i definicije oporavka.

Zbog toga bi se na koncu ovo istraživanje trebalo zaključiti epidemiološkom slikom Brodsko-posavske županije, u kojoj je ispitivanje napravljeno.

Prema podacima Statističkih ljetopisa Republike Hrvatske od 2010. do 2013. godine, Brodsko-posavska županija je teritorij s umjereno kontinentalnom klimom, srednje godišnje temperature zraka od 11,7 °C, srednje relativne vlage zraka od 74% i godišnje količine oborina od 682,4 mm/m<sup>2</sup>. Reljef županije može se podijeliti na brdski, ravničarski i nizinski s najvišom nadmorskom visinom od 984 m. Ravničarsko područje zauzima najveći dio županije a nizinsko područje smješteno je uz rijeku Savu i nerijetko poplavljavano. Ovim su ispunjeni uvjeti za životni ciklus krpelja i transmisiju bolesti.

U analizu su ubrojene obje skupine ispitanika, bolesnici s kljenuti ličnog živca i bolesnici primljeni na odjel ORL zbog liječenja drugih bolesti.

Zbog podataka koji donose nova saznanja o ukupnoj incidenciji borelioze u endemskim krajevima, u obzir su uzeti svi testovi pozitivni na IgG (i IgM) protutijela (ELISA+WB). Recentne studije još uvijek podržavaju postupnik za evaluaciju neuroborelioze. Prema Volku i sur. dva ili više dijagnostička kriterija su potrebna za potvrdu borelioze: postojanje eritema migrans, Borelija protutijela u serumu ili likvoru, pleocitoza u likvoru >WBC/mm<sup>3</sup>, CSF/serum indeks >1,5 (92).

Ukupna prokuženost na razini županije iznosila je 22%.

U usporedbi s ostalim županijama u Republici Hrvatskoj, seropozitivnost opće populacije Brodsko-posavske županije jednaka je prokuženosti u endemskim krajevima države (22%) (sjeverozapadna Hrvatska), a znatno veća iznad prokuženosti opće populacije (9,7%) (53). To ovu županiju svrstava u endemska područja Republike Hrvatske, ali će za to biti potrebna epidemiološka potvrda.

Pojam prokuženosti stanovnika Brodsko-posavske županije bitan je podatak kojega treba koristiti u dijagnozi i terapiji borelioze.

U endemskim područjima, moguće je potvrditi bolest i prema podacima da:

- 1. stadij bolesti (ECM) manifestira se samo u oko 30-80% slučajeva,
- U nešto manje od 25% osoba s klinički prisutnim erythema migransom ne mora se razviti specifični odgovor,
- Bolesnici u anamnezi navode podatak o kontaktu s krpeljom u svega 25-30% slučajeva (90), dok je u nekim studijama ta incidencija izuzetno niska – 4,2% (167),
- Rezultate ELISA testova treba interpretirati u svjetlu epidemioloških podataka. Zbog toga što su serološke reakcije neosjetljive tijekom prvih 2 tjedna od infekcije, svega 50%

bolesnika u ranom stadiju bolesti imaju pozitivan serološki nalaz IgM protutijela, a postoji mogućnost i unakrsnih reakcija u WB nalazima u bolesnika koji imaju HSV1 reaktivaciju (46, 170).

- Prema istraživanju Pandaka i sur. 18% domaćih krpelja je zaraženo vektorom (26),
- Prokuženost Brodsko-posavske županije iznosi 22%.

Preporuke za liječnike u endemskim krajevima borelioze su da bi trebali posumnjati na Lajmsku bolest uvijek kada im se u ljetnim mjesecima javi bolesnik s jednostranom ili obostranom kljenuti lica. Autori vjeruju da bi se svim bolesnicima s kljenuti ličnog živca trebali ordinirati antibiotici, kao prevencija komplikacija bolesti (153). Neki kliničari *ex iuvantibus* primjenjuju Amoksil ili doksiciklin skupa s preporučenom terapijom prednisolona ili acyclovira (171). Naravno, na temelju kliničke slike nije uvijek moguće razabrati stadij bolesti, što se pogotvo odnosi na razlikovanje završetka 1. i početka 2. Stadija. S obzirom na to nije uvijek jasno koju antibiotsku terapiju treba primijeniti. U tim situacijama je logično razmišljati o uputama za liječenje neuroborelioze (ceftriakson, cefotaksim, penicilin G, te amoksicilin i doksiciklin).

Klimatske promjene, transfer krpelja po svijetu, učestala putovanja i „prijenos“ endemskih čimbenika u neendemske krajeve, te porast rekurentnih infekcija s jedne strane i poboljšanje dijagnostike Lajmske bolesti s druge, upućuju na potrebu još detaljnije analize prediktora bolesti i prognostičkih pokazatelja kljenuti ličnog živca u neuroboreliozi (172).

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata dobivenih ovim istraživanjem, potvrđena su uloga i vrijednost kohleostapedijalnog refleksa i House Brackmann ocjenske skale kao značajnih prognostičkih pokazatelja kljenuti ličnoga živca u neuroboreliozu.

Rezultati istraživanja upućuju na sljedeće:

- Bolesnici s dijagnozom borelioze, Bellove kljenuti i HSV1 razlikuju se prema brzini oporavka kohleostapedijalnoga refleksa: bolesnici s boreliozom najsporije se oporavljaju. U svim vremenskim točkama imaju najveći postotak suprastapedijalnih lezija, te se oporavljaju kasnije od ostalih dijagnoza.

- Prognoza oporavka akustičkog refleksa nije povezana s izgubljenim vremenom, niti se bolesti razlikuju prema izgubljenom vremenu,

- Bolesti se razlikuju prema izloženosti pothlađenosti: HSV1 i Bellova kljenut su bili češće izloženi pothlađenosti od borelioze.

- Pothlađenost nije bila povezana s prognozom oporavka akustičkog refleksa kod Bellove kljenuti i borelioze. Pothlađeni bolesnici s HSV1 imali su više suprastapedijalnih lezija, iako na koncu bez statističke značajnosti.

- Bolesnici s dijagnozom borelioze, Bellove kljenuti i HSV1 razlikuju se prema brzini oporavka prema HB skali (dostizanje rezultata 1) u trećem i šestom tjednu: bolesnici s boreliozom u tim vremenskim točkama češće su imali rezultat veći od 1 u odnosu na druge dvije dijagnoze. No, u dvanaestom tjednu nije bilo razlika u broju bolesnika s rezultatom 1 i >1 na HB skali prema dijagnozi.

- Prosječan rezultat na HB skali padao je kroz vrijeme, i to sporije za bolesnika s boreliozom. No, u zadnjem mjerenju ponovno nije bilo razlike u rezultatu na HB skali prema vrsti bolesti.

- Prognoza oporavka prema HB skali nije povezana s izgubljenim vremenom.

- Pothlađenost nije bila povezana s rezultatom na HB skali kod bolesnika s Bellovom kljenuti i HSV1. Kod bolesnika s boreliozom bolesnici koji su bili izloženi pothlađenosti češće su imali rezultat na HB skali >1, ali bez statističke značajnosti.

- Klasifikacija oporavka bolesnika prema kohleostapedijalnom refleksu i HB skali uglavnom je samo umjerene veličine. Ove dvije mjere više se slažu u klasifikaciji bolesnika koji su se oporavili nego u klasifikaciji bolesnika koji se nisu oporavili.

- Kod bolesnika s boreliozom osjet traje dulje nego kod druge dvije skupine,

- Bolesnici s boreliozom u većoj mjeri osjećaju punoću u uhu u nultom tjednu,



- Bolesnici s Bellovom kljenuti vjerojatno u većoj mjeri osjećaju bol u uhu u nultom tjednu,
- Bolesnici s dijagnozom HSV1 u većoj su mjeri imaju parestezije lica u nultom tjednu,
- Bolesnici s boreliozom imaju više glavobolja od ostale dvije dijagnoze u 3. i 6. tjednu od nastanka kljenuti.

Stoga, u endemskim krajevima za svaku kljenut ličnog živca obvezni su serološka obrada, audiološka dijagnostika i brza ocjena stanja živca. Određivanjem razine lezije ličnoga živca i stupnja na House Brackmann skali u bolesnika serološki pozitivnih na boreliozu, može se odrediti tijek liječenja i prognoza oporavka živca.

Za terapiju antibioticima dovoljna će biti samo spoznaja o godišnjem periodu (dobi), neurološkim simptomima i prognostičkim pokazateljima bolesti i serološkim nalazima u serumu, a ne i pleocitozi u cerebrospinalnom likvoru. Stoga, u endemskim krajevima lumbalna punkcija postaje suvišan dijagnostički postupak.

Udio kljenuti ličnoga živca s pozitivnim nalazom serologije na borelije bez manifestnog eritema sve je veći. Zbog toga svaku pozitivnu serološku reakciju mora pratiti antibiotska terapija.

Postoji mogućnost endemske borelioze u Brodsko-posavskoj županiji. To je indirektni pokazatelj migracije vektora. Sukladno rezultatima najnovijih istraživanja o povećanoj zaraženosti domaćih krpelja *Borrelia burgdorferi* mikroorganizmom, potvrđuje se sumnja da teritorij Brodsko-posavske županije postaje endemičan. Zbog toga *ex iuvantibus* antibiotska terapija trebala bi postati dio protokola u terapiji kljenuti ličnoga živca.

## **8. SAŽETAK**

### **Vrijednosti kohleostapedijalnoga refleksa i House Brackmann ocjenske skale kao prognostičkih pokazatelja kljenuti ličnoga živca u neuroboreliozi**

#### **Uvod i cilj istraživanja**

Lajmska boreliozna je vektorom prenosiva infektivna bolest. Odlikuju je tri stadija bolesti, od kojih neuroboreliozna predstavlja drugi tzv. rani diseminirani stadij. Kljenut ličnoga živca je u velikom broju slučajeva jedini simptom i znak neuroborelioze. U endemskim krajevima borelioze, svaka akutna kljenut ličnog živca indicira serološku obradu i implicira poseban pristup bolesti. Nekoliko je prognostičkih pokazatelja kljenuti ličnoga živca. Oni nam govore o mogućoj etiologiji, terapiji i prognozi kljenuti ličnog živca. Budući da se postavlja sumnja kako je izlječenje ličnoga živca u neuroboreliozi teže i duže traje, a sekvele su brojnije, cilj istraživanja je pronaći i potvrditi vrijednost kohleostapedijalnoga refleksa i House Brackmann ocjenske skale kao prognostičkih pokazatelja koji će pomoći da se lakše i preciznije odrede put terapije i rehabilitacije. U završnom dijelu studije, učinit će se i ispitivanje seropozitivnosti stanovnika Brodsko-posavske županije.

#### **Ispitanici i metode**

U istraživanje je uključeno 176 bolesnika s akutnom kljenuti ličnoga živca koji su nakon serološke obrade podijeljeni u tri osnovne skupine – boreliozu, Bellovu kljenut i kljenut ličnoga živca uzorkovanu virusom HSV1. Svakom bolesniku je učinjena preliminarna audiometrija s timpanometrijom i kohleostapedijalnim refleksima, a trenutno stanje kljenuti ličnoga živca ocijenilo prema House Brackmann ocjenskoj skali i fotodokumentiralo. Iste pretrage provedene su još u tri mjerenja – u 3., 6. i 12. tjednu od hospitalizacije. Ponovne ili kontrolne serologije nisu provođene. Poštivao se protokol kriterija za isključivanje iz studije. Svi bolesnici su dali svoj pristanak za sudjelovanje u istraživanju. U obradi podataka koristila se analiza preživljavanja (eng. survival analysis), jednosmjerna i dvosmjerna analiza varijance, Hi kvadrat test, Fisherovi egzaktni testovi, Kruskal Wallis test, Pearsonovi point-biserijalni koeficijenti korelacije i Spearmanov koeficijent korelacije.

## Rezultati

Od ukupno 176 ispitanika s kljenuti ličnoga živca, njih 35 (19,88%.) imalo je boreliozu.

U ispitivanju prognostičke vrijednosti kohleostapedijalnoga refleksa, prikazani su rezultati usporedbe lokacije lezije za 4 točke mjerenja prema dijagnozi. U svakoj vremenskoj točki pacijenti s dijagnozom borelije imali su statistički značajno najveći postotak suprastapedijalnih lezija, pogotovo u trećem tjednu od hospitalizacije (uglavnom i nastanka kljenuti) ( $p < 0,001$ ), također i u kasnijim mjerenjima, sve do završetka studije u 12. tjednu od nastanka kljenuti ( $p = 0,001$ ). U odnosu na vrijeme oporavka, rezultat analize pokazuje kako se skupina bolesnika s boreliozom najsporije oporavljala ( $p < 0,001$ ). Kod bolesnika s boreliozom, malo preko polovine se oporavilo do šestoga tjedna, većina bolesnika s Bellovom kljenuti oporavila se već do trećega tjedna a većina bolesnika s HSV1 niti u prvom mjerenju nije niti imala suprastapedijalnu leziju. Čak 47% bolesnika s boreliozom oporavilo se tek u dvanaestom tjednu ili se uopće nije oporavilo u usporedbi s Bellovom kljenuti i bolesnika s HSV1.

U ispitivanju prognostičke vrijednosti House Brackmann ocjenske skale, bolesnici sve tri skupine su u prvom i zadnjem mjerenju imali slične prosječne rezultate na HB skali. No, rezultat na skali je sporije opadao za bolesnike s boreliozom. Usporedbom brzine oporavka pokazalo se kako postoje značajne razlike u vremenu do kojeg se bolesnik oporavio, odnosno imao rezultat 1 na HB skali ovisno o bolesti ( $p < 0,001$ ). Pacijenti s dijagnozom borelioze sporije su se oporavljali u odnosu na Bellovu kljenut i HSV1: preko polovice bolesnika s boreliozom nije se oporavilo sve do 12. tjedna ili se uopće nije oporavilo tijekom trajanja istraživanja dok se većina bolesnika s Bellovom kljenuti i HSV1 oporavilo već u 3. tjednu od nastanka kljenuti.

U dodatnim analizama potvrđeno je da su bolesnici s HSV1 koji su u prvom mjerenju imali suprastapedijalnu leziju svi (100%) su bili izloženi pothlađenosti, što potvrđuje sumnju na etiologiju vazospazma ili reaktivacije virusa.

Usporedbom kohleostapedijalnoga refleksa i House Brackmann ocjenske skale, najveće razlike u klasifikaciji bolesnika bile su u tome što House Brackmann skala u odnosu na kohleostapedijalni refleks pokazuje postupniji i kasniji oporavak.

U ispitivanju osjeta kao prodromalnog znaka u kljenuti ličnoga živca u neuroboreliozi, bolesnici s boreliozom u većem broju su imali glavobolje u odnosu na druge dvije bolesti.

Na brzinu oporavka kohleostapedijalnog refleksa i brzinu oporavka prema House Brackmann skali nisu postojale statistički značajne razlike u brzini oporavka ovisno o terapiji.

Na koncu, izvršena je procjena seropozitivnosti stanovnika Brodsko-posavske županije i dokazana prokuženost boreliozom od 22%, što regiju pretvara u moguće endemsko područje.

## **Zaključak**

Ovim istraživanjem dokazano je da su kohleostapedijalni refleks i House Brackmann ocjenska skala vrijedni prognostički pokazatelji kljenuti ličnoga živca u bolesnika s neuroboreliozom.

**Ključne riječi: Neuroborelioza; Kljenut ličnoga živca; Kohleostapedijalni refleks; House Brackmann ocjenska skala; Vrijeme oporavka**

## **9. SUMMARY**

### **Acoustic reflex and House Brackmann rating scale as prognostic indicators of peripheral facial palsy in neuroborreliosis.**

#### **Introduction and aim**

Lyme borreliosis is the most common tick-transmitted disease. It is characterized by three stages, which makes neuroborreliosis second so-called early disseminated stage. In numerous cases peripheral facial palsy is the only symptom and sign of neuroborreliosis. In endemic areas of borreliosis, every acute peripheral facial palsy indicates serological processing and implies a special approach to disease. There is a several predictors of peripheral facial palsy. They are showing us a possible etiology, therapy and prognosis of peripheral facial palsy. Whereas, there is a suspicion that the treatment of peripheral facial palsy is more difficult and takes longer, including numerous sequaelae, purpose of research is finding and confirming the value of acoustic reflex and House Brackmann rating skale as prognostic indicators that will make therapy direction and rehab easier and more precise. In the final part of the study, testing to seropositivity will be done on population of Brodsko-Posavska county.

#### **Patients and methods**

Research included 176 patients with acute peripheral facial palsy who were after serological processing divided in three basic groups – borreliosis, Bell's palsy and peripheral facial palsy caused by HSV1 virus. Preliminary audiometry with timpanometry and acoustic reflexes was done on each patient, and a current condition of peripheral facial palsy was rated according to House Brackmann rating scale and photographed. The same testing was implemented in three other measurements – in 3., 6. and 12. week since hospitalization. Repeated serology was not implemented. Protocol criteria was in accordance with exclusion from the study. Every patient had given their consent to be included in research. Survival analysis will be used for data processing, one-way and two-way, analysis of variance, Chi-Square test, Fisher exact test, Kruskal Wallis test, Pearson Point-biserial correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient.

## Results

In this research acoustic reflex and House Brackmann rating scale are being observed as predictors of peripheral facial palsy in neuroborreliosis. 35 out 176 patients with peripheral facial palsy had borreliosis, which makes incidence of peripheral facial palsy in borreliosis 19,88 %. The research of predictor function of acoustic reflex shows results of comparison of lesion location for 4 measurement spots according to diagnosis. In each timepoint patients with diagnosis of Lyme disease had statistically significantly the biggest percentage of suprastapedial lesions, especially in the third week since hospitalization (mostly occurrence of paralysis as well) ( $p < 0,001$ ), as well as in measuring that occurred later, all the way to the end of study in the 12. week since paralysis occurrence ( $p = 0,001$ ). Comparing to the time needed to recover, result of analysis shows how group of patients with Lyme disease took the longest to recover ( $p < 0,001$ ). Among the patients with borreliosis, a bit more than half of them had recovered until the sixth week, while the most patients with Bell's paralysis had already recovered until the third week, and most of the patients with HSV1 did not even have suprastapedialnu lesion in the first measurement whatsoever. 47% of patients with borreliosis recovered only in the 12. week comparing to Bell's paralysis and patients with HSV1. Testing predictor function of House Brakmann rating scale, patients from all three groups had similar average results on HB scale in the first and the last measurement. However, result on the scale was falling much slower for patients with borreliosis. Comparing the speed of recovery it was shown that there are significant differences in time before until the patient had recovered, or in other words the patient had result 1 on HB scale depending on diagnosis ( $p < 0,001$ ). Patients with Lyme disease diagnosis took longer to recover than patients with Bell's paralysis and HSV1: more than half of patients with borreliosis had not recovered until the 12. week or did not recover at all during the research while most of the patients with Bell's paralysis and HSV1 had already recovered in the 3. week since occurrence of palsy. In additional analysis there was confirmed that all of the patients (100 %) with HSV1 who had suprastapedial lesion in the first measurement were exposed to hypothermia, which confirms the suspicion related to etiology, vasospasm or reactivation of the virus. In comparison to acoustic reflex and House Brackmann rating scale, the biggest difference in the classification of the patients was that House Brackmann scale comparing to acoustic reflex shows gradual subsequent recovery. Testing feeling as prodromal sign of peripheral facial palsy in neuroborreliosis, bigger number of the patients with Lyme disease had headache

comparing to other two diagnosis. There were not found any statistically significant differences in recovery cochleostapedial reflex and recovery of facial nerve according to House Breckamm skale that was related to the therapy.

At the end, conducting evaluation of seropositivity of the population of Brodsko-posavska county, it was confirmed seroprevalence with borreliosis of 22%, which makes this region a possible endemic area.

### **Conclusion**

Conducting this research it was proven that cochlostapedial reflex and House Brackmann scale are valuable prognostic indicators of peripheral facial palsy in patients with neuroborreliosis.

**Key words: Neuroborreliosis; Peripheral facial palsy; Acoustic reflex; House Brackmann scale; Time recovery**

## 10. LITERATURA

1. Silva MFF, Cunha MC, Lazarini PR, Fouquet ML. Psychological contents and social effects associated to peripheral facial paralysis: a speech-language approach. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2011;15:450-60.
2. Garin C, Bujadoux C. Paralyse par les tiques. *J Med Lyon* 1922;3:765-7.
3. Bannwarth A. Chronische lymphozytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und 'Rheumatismus': ein Beitrag zum Problem 'Allergie und Nervensystem'. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1941;113:284-376.
4. Dalsgaard-Nielsen T, Kierkegaard A. Allergic meningitis and chronic erythema migrans Afzelii after bite by *Ixodes reduvius*. *Acta Allergologica* 1948;1:388-93.
5. Bammer H, Schenk K. Meningo-myelo-radiculitis nach Zeckenbiss mit Erythem. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1965;187:25-34.
6. Hörstrup P, Ackermann R. Durch Zecken übertragene Meningopolyneuritis *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb* 1973;41:583-606.
7. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a tick borne spirochetosis? *Science* 1982;216:1317-9.
8. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, Coleman JL, Habicht GS, Bast TF, Cameron DJ, Ziegler JL, Barbour AG, Burgdorfer W, Edelman R, Kaslow RA. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 1983;308:740-2.
9. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, Schmid GP, Johnson E, Malawista SE. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983;308:733-40.
10. Midgard R, Hofstad H. Unusual manifestations of nervous system in *Borrelia burgdorferi* infection. *Arch Neurol* 1987;44:781-3.
11. Uldry P-A, Regli F, Bogousslavsky J. Cerebral angiopathy and recurrent strokes following *Borrelia burgdorferi* infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1703-4.
12. May EF, Jabbari B. Stroke in neuroborreliosis. *Stroke* 1990;21:1232-5.
13. Barbour AG. Isolation and cultivation of Lyme Disease spirochetes. *Yale J Biol Med* 1984;57:521-5.
14. Uzunović-Kamberović S. (ur.) *Medicinska mikrobiologija*. Zenica: Štamparija Fojnica d.o.o.; 2009:487-98.



15. Magnarelli LA, Anderson JF, Johnson RC. Cross-reactivity in serological tests for Lyme disease and other spirochetal infections. *J Infect Dis* 1987;156:183-8.
16. Földvári G, Farkas R, Lakos A. *Borrelia spielmani* erythema migrans, Hungary. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1794-5.
17. Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Lyme borreliosis and *Borrelia spielmanii*. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1177.
18. Fingerle V, Michel H, Shulte-Spechtel U et al. A14S – a new *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies as relevant cause of human disease. *Int J Med Microbiol* 2004;294:207.
19. Wang G, Van Dam AP, Dankert J. Phenotypic and genetic characterization of a novel *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolate from a patient with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3025-8.
20. Rudenko N, Golovchenko M, Mokráček A, Piskunová N, Ruzek D, Mallatová N, Grubhoffer L. Detection of *Borrelia bissettii* in cardiac valve tissue of a patient with endocarditis and aortic valve stenosis in the Czech Republic. *J Clin Microbiol* 2008;46:3540-3.
21. Saito K, Ito T, Asashima N, Ohno M, Nagai R, Fujita H, Koizumi N, Takano A, Watanabe H, Kawabata H. Case report: *Borrelia valaisiana* infection in a Japanese man associated with travelling to foreign countries. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:1124-7.
22. Rudenko N, Golovchenko M, Grubhofer L, Oliver JH Jr. *Borrelia carolinensis* sp. Nov, a new (14th) member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex from the southeastern region of the United States. *J Clin Microbiol* 2009;47:134-41.
23. van Dam AP, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, de Jongh BM, Spanjaard L, Ramselaar AC, Kramer MD, Dankert J. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993;17:708-17.
24. Margos G, Gatewood AG, Aanensen DM, Hanincová K, Terekhova D, Vollmer SA, Cornet M, Piesman J, Donaghy M, Bormane A, Hurn MA, Feil EJ, Fish D, Casjens S, Wormser GP, Schwartz I, Kurtenbach K. MLST of housekeeping genes captures geographic population structure and suggest a European origin of *Borrelia burgdorferi*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:8730-5.
25. Maretić T. Erythema migrans. *Medicus* 2008;17:71-83.

26. Tijssen-Klassen E, Sprong H, Pandak N. Co-infection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Rickettsia* species in ticks and in erythema migrans patient. *Parasites & Vectors* 2013;6:347-9.
27. Ogden DPhil NH, Lindsay LR, Morshed M, Sockett PN, Artsob H. The emergence of Lyme disease in Canada. *CMAJ* 2009;180:1221-4.
28. Reported cases of Lyme disease by year, United States, 1994-2008. Centers for Disease Control and Prevention Web site. Available at: [http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/ld\\_UpClimbLymeDis.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/ld_UpClimbLymeDis.htm). [03.08.2010.]
29. Reported Lyme disease cases by state, 1999-2008. Centers for Disease Control and Prevention Web site. [http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/ld\\_rptd-LymecasesbyState.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/ld_rptd-LymecasesbyState.htm). [03.08.2010.] Canadian Lyme Disease Foundation
30. Canadian Lyme Disease Foundation. Available at: <http://www.newswire.ca/en/story/1277949/canadian-lyme-disease-foundation-donates-304-000-to-further-lyme-disease-research>. [03.08.2010.]
31. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:697-703.
32. O'Connell S, Granstrom M, Gray JS, Stanek G. Epidemiology of European Lyme borreliosis, diagnosis and surveillance. *Zentralbl Bacteriol* 1998;287:229-40.
33. Stanek G. Austria, Country reports. WHO workshop on Lyme borreliosis, diagnosis and surveillance. Warsaw, Poland. 20-22 June 1995. Available at: [http://www.who.int/iris/bitstream/10665/59673/1/WHO\\_CDS\\_VPH\\_95.141.pdf](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/59673/1/WHO_CDS_VPH_95.141.pdf)
34. Strle F, Nelson J, Ružić-Sabljić E, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cheng Y, Picken MM, Trenholme GM, Picken RN. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 1996;23:61-5.
35. Forenbacher G. Erythema chronicum migrans Lipschutz. *Zbl Haut Geschlechtskrankheit* 1940;64:273-5.
36. Mulić R, Antonijević S, Kišmanić Z, Ropac D, Lučev O. Epidemiological Characteristics and Clinical Manifestations of Lyme Borreliosis in Croatia. *Mil Med* 2006;171:1105-9.
37. Engervall K, Carlsson-Nordlander B, Hederstedt B, Berggren D, Bjerkhoel A, Carlborg A, Grenner J, Hanner P, Högmö A, Isholt RM, et al. Borreliosis and Peripheral Facial Palsy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995;57:202-6.

38. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115:399-423.
39. Maretić M, Maretić Z. Report of a case of Lyme borreliosis. *Liječ Vjesn* 1996;108:490-3.
40. Schwartz SB, Goldstein D. Lyme disease in outdoor workers: risk factors, preventive measures, and tick removal methods. *Am J Epidemiol* 1990;131:877-85.
41. Gustafson R, Svenungsson B, Gardulf A, Steinstedt G, Forsgreen M. Prevalence of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in a defined Swedish population. *Scand J Infect Dis* 1990;22:297-306.
42. Gray JS, Granstrom M, Cimmino M, Daniel M, Gettinby G, Kahl O, Jaenson TG, Jongejan F, Korenberg E, O'Connell S. Lyme borreliosis awareness. *Zentralbl Bakteriol* 1998;287:253-65.
43. Baird AG, Gilles JCM, Bone FJ, Dale BA, Miscampbell NT. Prevalence of antibody indicating Lyme disease in farmers in Wiglowshire. *BMJ* 1989;299:836-7.
44. Greer A, Ng V, Fisman D. Climate chAnge and infectious diseases in North America: the road ahead. *CMAJ* 2008;178:715-22.
45. Esposito S, Baggi E, Villani A, Norbedo S, Pellegrini G, Bozzola E, Palumbo E. Management of paediatric Lyme disease in non-endemic and endemic areas: data from the Registry of the Italian Society for Pediatric Infectious Diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:523-9.
46. Smith IS, Rechlin DP. Delayed diagnosis of neuroborreliosis presenting as bell palsy and meningitis. *J Am Osteopath Assoc* 2010;110:441-4.
47. Faul JL, Ruoss S, Doyle RL, Kao PN. Diaphragmatic paralysis due to Lyme disease. *Eur Respir J* 1999;13:700-2.
48. Silva MT, Sophar M, Howard RS, Spencer GT. Neuroborreliosis as a cause of respiratory failure. *J Neurol* 1995;242:604-7.
49. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds.) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005.
50. Depietropaolo DL, Powers JH, Gill JM, Foy AJ. Diagnosis of Lyme disease. *Am Fam Physician* 2005;72:297-304.
51. Renowned Lyme Disease Researcher Dr. John N. Aucott to Be Honored at "Time for Lyme" Annual Gala. Available at: <http://www.prweb.com/releases/2015/02/prweb12541472.htm>. [15.04.2015.]

52. Belman AL, Iyer M, Coyle PK, et al. Neurologic manifestation in children with North American Lyme disease. *Neurology* 1993;43:2609-14.
53. Burek V, Misić-Majerus L, Maretić T. Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in various population groups in Croatia. *Scand J Infect Dis* 1992;24:683-4.
54. Shrestha M, Grodzicki RL, Steere AC. Diagnosing early Lyme disease. *Am J Med* 1985;78:235-40.
55. Magnarelli LA, Miller JN, Anderson JF, Riviere GR. Cross-reactivity of nonspecific treponemal antibody on serologic tests for Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1990;156:1276-9.
56. Hansen K, Hinderson P, Strandberg Pedersen N. Measurement of antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum improves serodiagnosis in Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1988;26:338-46.
57. Berardi VP, Weeks KE, Steere AC. Serodiagnosis of early Lyme disease: analyses of IgM and IgG antibody responses by using an antibody capture enzyme immunoassay. *J Infect Dis* 1988;158:754-60.
58. Hansen K, Pii K, Lebech AM. Improved immunoglobulin M serodiagnosis in Lyme borreliosis by using a mu-capture enzyme-linked immunosorbent assay with biotinylated *Borrelia burgdorferi* flagella. *J Clin Microbiol* 1991;29:166-73.
59. Hansen K, Cruz M, Link H. Oligoclonal *Borrelia burgdorferi*-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1990;161:1194-202.
60. Wilske B, Preac-Muršić V, Schierz G. Lyme-Borreliose. *Gelbe Hefte* 1988;28:146-59.
61. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med* 1988;319:1441-6.
62. Karlsson M. Western immunoblot and flagellum enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1990;28:2148-50.
63. Mygland A, Ljostad U, Fingerle F, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines for the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;17:8-16.
64. Stanek G, Fingerle F, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, Ornstein K, Strle F, Gray J. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:69-79.
65. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotewall L, Wormser GP, Krupp L, Gronseth G, Bever CT Jr; Quality Standards Subcommittee of the American Academy

- of Neurology. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69:91-102.
66. Eckmann MH, Steere AC, Kalish RA, Parker SG. Cost effectiveness of oral as compared with intravenous antibiotic therapy for patients with early Lyme disease or Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1997;337:357-63.
67. Sapi E, Kaur N, Anyanwu S, Luecke DF, Datar A, Patel S, Rossi M, Stricker RB. Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Drug Resist* 2011;4:97-113.
68. Lyme disease. Advocacy, education and research. Available at: [http://www.lymedisease.org/activism/lyme\\_events.html](http://www.lymedisease.org/activism/lyme_events.html) [15.10.2015.]
69. Lyme research alliance. Available at: [http://timeforlyme.org/research\\_projects.html](http://timeforlyme.org/research_projects.html). [14.05.2016.]
70. van der Graaf RC, Jipma FF, Nicolai JP, Werker PM. Bell's palsy before Bell: Evert Jan Thomassen à Thuessink and idiopathic peripheral facial paralysis. *J Laryngol Otol* 2009;123:1193-8.
71. van der Graaf RC, Nicolai JP. Bell's palsy before Bell: Cornelis Stalpart van der Wiel's observation of Bell's palsy in 1683. *Otol Neurotol* 2005;26:1235-8.
72. Sajadi MM, Sajadi M-RM, Tabatabaie SM. The history of facial palsy and spasm: Hippocrates to Razi. *Neurology* 2011;77:174-8.
73. Courtine JC, Claudine H. História do rosto: exprimir e calar as suas emoções (do século XVI ao início do século XIX). Lisboa: Editoria Teorema; 1988.
74. Valença MM, Valença LPAA, Lima MCM. Nervo facial: aspectos anatômicos e semiológicos. *Neurobiol* 1999;62:77-84.
75. Diels HJ, Combs D. Neuromuscular retraining for facial paralysis. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30:727-43.
76. Malone B, Maisel RH. Chapter 2. Anatomy of the facial nerve. *Am J Otol* 1988;9:494-504.
77. Diamond C, Frew I. The facial nerve. Oxford: Oxford University Press; 1979.
78. Crosby EC, Dejonge BR. Experimental and Clinical Studies of the Central Connections and Central Relations of the Facial Nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1963;72:735-55.
79. May M, Schaitkin BM. The facial nerve. New York: Thieme; 2000.

80. Jović N i sur. Paraliza lica: etiologija, dijagnoza i lečenje. Beograd: Vojna štamparija; 2004.
81. Bremell D, Hagberg L. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). *BMC Infect Dis* 2011;11:215.
82. Morris AM, Deeks SL, Hill MD, Midroni G, Goldstein WC, Mazzulli T, Davidson R, Squires SG, Marrie T, McGeer A, Low DE. Annualized incidence and spectrum of illness from an outbreak investigation of Bell's palsy. *Neuroepidemiology* 2002; 21:255-61.
83. Finsterer J. Management of peripheral facial nerve palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:743-52.
84. Gilden DH. Clinical Practice. Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2004;351:1323-31.
85. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinsty B, Davenport RJ, Vale LD, Clarkson JE, Hemmersley V, Hayavi S, McAteer A, Stewart K, Daly F. Early treatment with prednisolone or aciclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007;357:1598-607.
86. Engstrom M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, Axelsson S, Pitkaranta A, Hultcrantz M, Kanerva M, Hanner P, Jonsson L. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:993-1000.
87. Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:569-74.
88. Hagemann G, Aroyo IM. Bilateral Facial Palsy in Neuroborreliosis. *Arch Neurol* 2009;66:534-5.
89. Lyme Disease Workup. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/330178-workup>. [01.07.2016.]
90. Engenvall K, Carlsson-Nordlander B, Hederstedt B, Berggren D, Bjerkhoel A, Carlborg A, Grenner J, Hanner P, Hogmo A, Isholt RM, et al. Borreliosis as a cause of peripheral facial palsy: a multi-center study. *ORL Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995;57:202-6.
91. Lotric-Furlan S, Cimperman J, Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Logar M, Jurca T, Strle F. Lyme borreliosis and peripheral facial palsy. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:970-5.
92. Volk GF, Klingner C, Finkensieper M, Witte OW, Guntinas-Lichius O. Prognostication of recovery time after acute peripheral facial palsy: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e003007.
93. Hauser WA, Karnes WE, Annis J, Kurland LT. Incidence and prognosis of Bell's palsy in the population of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1971;46:258-64.

94. Katusic SK, Beard CM, Wiederholt WC, Bergstrahl EJ, Kurland LT. Incidence, clinical features and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota 1968-1982. *Ann Neurol* 1986;20:622-7.
95. Peitersen E. The natural history of Bell's palsy. *Am J Otol* 1982;4:107-11.
96. Adour KK, Wingerd J. Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy): factors affecting severity and outcome in 446 patients. *Neurology* 1974;24:1112-6.
97. Diamant H, Ekstrand T, Wiberg A. Prognosis of idiopathic Bell's palsy. *Arch Otolaryngol* 1972;95:431-3.
98. Cawthorne T, Wilson T. Indications for intratemporal facial nerve surgery. *Arch Otolaryngol* 1963;78:429-34.
99. Hydén D, Sandstedt P, Ödkvist LM. Prognosis in Bell's palsy based on symptoms, signs and laboratory data. *Acta Otolaryngol* 1982;93:407-14.
100. Gavilan C, Gavilan J, Rashad M, Gavilan M. Discriminant analysis in predicting prognosis of Bell's palsy. *Acta Otolaryngol* 1988;106:276-80.
101. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;(549):4-30.
102. Adour KK, Wingerd J, Bell DN, Manning JJ, Hurley JP. Prednisone treatment for idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *N Engl J Med* 1972;287(25):1268-72.
103. May M, Wette R, Hardin WB, Jr., Sullivan J. The use of steroids in Bell's palsy: a prospective controlled study. *Laryngoscope* 1976;86:1111-22.
104. Chida K, Okita N, Takase S. Retroauricular pain preceding Bell's palsy: report of three cases and clinical analysis. *Tohoku J Exp Med* 2002;197:139-43.
105. Takasu T, Furata Y, Sato KC, Fukada S, Inuyama Y, Nagashima K. Detection of latent herpes simplex virus DNA and RNA in human geniculate ganglia by the polymerase chain reaction. *Acta Otolaryngol* 1992;112:1004-11.
106. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 1996;124:27-30.
107. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, Spyr C, Steffen R. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004;350:896-903.
108. Bjerkhoel A, Carlsson M, Ohlsson J. Peripheral facial palsy caused by the *Borrelia* spirochete. *Acta Otolaryngol* 1989;108:424-30.

109. Kefalidis G, Riga M, Argyropoulou P, Katotomichelakis M, Gouveris C, Prassopoulos P, Danielides V. Is the width of the labyrinthine portion of the fallopian tube implicated in the pathophysiology of Bell's palsy?: a prospective clinical study using computed tomography. *Laryngoscope* 2010;120:1203-7.
110. Vianna M, Adams M, Schachern P, Lazarini PR, Paparella MM, Cureoglu S. Differences in the diameter of facial nerve and facial canal in Bell's palsy. *Otol Neurotol* 2014;35:514-8.
111. Gildeen DH. Bell's palsy: clinical practice. *N Engl J Med* 2004;351:1323-31.
112. Hill MD, Midroni G, Goldstein WC, et al. The spectrum of electrophysiological abnormalities in Bell's palsy. *Can J Neurol Sci* 2001;28:130-3.
113. Ljøstad U, Okstad S, Topstad T, Mygland A, Monstad P. Acute peripheral facial palsy in adults. *J Neurol* 2005;252:672-6.
114. Tveitnes D, Oymar K, Natas O. Acute facial nerve palsy in children: how often is it Lyme borreliosis? *Scand J Infect Dis* 2007;39:425-31.
115. Ah-See KL, Shakeel M, Maini SK, Hussain SSM. Facial paralysis during air travel: case series and literature review. *J Laryngol Otol* 2012;126:1063-5.
116. Hato N, Yamada H, Kohno H, Matsumoto S, Honda N, Gyo K, Fukuda S, Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H, Aoyagi M, Inamura H, Nakashima T, Nakata S, Murakami S, Kiguchi J, Yamano K, Takeda T, Hamada M, Yamakawa K. Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2007;28:408-13.
117. Berg T. Medical Treatment and Grading of Bell's Palsy. *Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine.* Available at: [www.diva-portal.org/smash/get/diva2:213900/FULLTEXT01.pdf](http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:213900/FULLTEXT01.pdf)
118. Beurskens CHG, Heymans PG. Positive effects of mime therapy on sequelae of facial paralysis: stiffness, lip mobility, and social and physical aspects of facial disability. *Otol Neurotol* 2003;24:677-81.
119. Ross B, Nedzelski JM, Mclean JA. Efficacy of feedback training in long-standing facial nerve paresis. *Laryngoscope* 1991;101:744-50.
120. Segal B, Hunter T, Danys I, Freedman C, Black M. Minimizing synkinesis during rehabilitation of the paralyzed face: preliminary assessment of a new small-movement therapy. *J Otolaryngol* 1995;24:149-53.
121. Fisch U. Total facial nerve decompression and electroneuronography. In: Siverstein H, Norrel H, eds. *Neurological Surgery of the Ear*. Birmingham, AL: Aesculapius; 1977:21-33.



122. Fisch U. Maximal nerve excitability testing vs. Electroneuronography. *Arch Otolaryngol* 1980;106:352-7.
123. Fisch U. Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis. *Am J Otol* 1984; 5:494-8.
124. Holland NJ, Bernstein JM, Hamilton JW. Hyperbaric oxygen therapy for Bell's palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD007288.
125. Kim JI, Lee MS, Choi TY, Lee H, Kwon HJ. Acupuncture for Bell's palsy: a systematic review and meta-analysis. *Chin J Integr Med* 2012;18:48-55.
126. Lu Y, Chen W, Ke W, Wu S. Chinese medicinal herb therapy for the rehabilitation of peripheral facial palsy. *Journal of Medicinal Plants Research* 2010;4:455-8.
127. Porter J. Using Bell's Palsy Vitamins for Bell's Palsy Symptom Relief. In: *Bell's Palsy Natural Treatments and Cures*. Reno: Top Shape Publishing; 2010.
128. Alcantara J, Plaughter G, Van Wyngarden DL. Chiropractic care of a patient with vertebral subluxation and Bell's palsy. *J Manipulative Physiol Ther* 2003;26:253.
129. Lancaster DG, Crow WT. Osteopathic manipulative treatment of a 26-year-old woman with Bell's palsy. *J Am Osteopath Assoc* 2006;106:285-9.
130. Baugh RF<sup>1</sup>, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R, Deckard NA, Dawson C, Driscoll C, Gillespie MB, Gurgel RK, Halperin J, Khalid AN, Kumar KA, Micco A, Munsell D, Rosenbaum S, Vaughan W. Clinical practice guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149(3 Suppl):S1-27.
131. Stach BA, Jerger JF, Jenkins HA. The human acoustic tensor tympani reflex. A case report. *Scand Audiol* 1984;13:93-9.
132. Jones SE, Mason MJ, Sunkaraneni VS, Baguley DM. The effect of auditory stimulation on the tensor tympani in patients following stapedectomy. *Acta Otolaryngol* 2008;128:250-4.
133. Margolis RH, Levine SC. Acoustic reflex measures in audiologic evaluation. *Otolaryngol Clin North Am* 1991;24:329-47.
134. Ried, E, Ojeda, JP, Agurto, M, Ried E, Martinez C. [Inverted acoustic reflex in patients with otosclerosis]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51:463-7.
135. Margolis RH. Detection of hearing impairment with the acoustic stapedius reflex. *Ear Hear* 1993;14:3-10.
136. ASHA Working Group on Aural Acoustic-Immittance Measurements, Committee on Audiologic Evaluation. Available at: <http://www.asha.org/policy/RP1988-00027/> [02.02.2014.]

137. Acoustic Reflexes. Available at: [http://www.dizziness-and-balance.com/testing/acoustic\\_reflexes.htm](http://www.dizziness-and-balance.com/testing/acoustic_reflexes.htm). [15.08.2014.]
138. Schairer KS, Feeney MP, Sanford CA. Acoustic reflex measurement. *Ear Hear* 2013;34 Suppl 1:43S-47S.
139. Bosatra A, Russolo M, Poli P. Ossilographic analysis of the stapedius muscle reflex in brain stem lesions. *Arch Otolaryngol* 1976;102: 284-5.
140. Guidelines for Noise Enforcement. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) Available at: [https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show\\_document?p\\_table=STANDARDS&p\\_id=9735](https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9735) [28.10.2016.]
141. Turner RG, Shepard NT, Frazer GJ. Clinical performance of audiological and related diagnostic tests. *Ear Hear* 1984;5:187-94.
142. Wilson RH, Margolis RH. Acoustic reflex measurements. In: Musiek FE, Rintlemann WF (Eds.). *Contemporary Perspectives in Hearing Assessment*. Boston: Allyn & Bacon; 1999:131-65.
143. Stiernstedt GT, Sköldenberg BR, Vandvik B, Hederstedt B, Gårde A, Kolmodin G, Jörbäck H, Svenungsson B. Chronic meningitis and Lyme disease in Sweden. *Yale J Biol Med* 1984;57:491-7.
144. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:146-7.
145. Ross BG, Fradet G, Nedzelski JM. Development of a sensitive clinical facial grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:380-6.
146. Hu WL, Ross B, Nedzelski J. Reliability of the Sunnybrook Facial Grading System by novice users. *J Otolaryngol* 2001;30:208-11.
147. Kanerva M, Poussa T, Pitkäranta A. Sunnybrook and House-Brackmann Facial Grading Systems: intrarater repeatability and interrater agreement. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:865-71.
148. Clinical Practice Guideline Summary: Bell's Palsy Available at: [https://www.entnet.org/sites/default/files/Bulletin\\_BellsExecSummary\\_Final\\_102313.pdf](https://www.entnet.org/sites/default/files/Bulletin_BellsExecSummary_Final_102313.pdf) [05.09.2016.]
149. Ellis PD. *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis and the interpretation of research results*. Cambridge, NY: Cambridge University Press; 2010.
150. Golubić D, Tkalec-Makovec N. Kliničke, epidemiološke i serološke karakteristike Lyme borelioze u Međimurju. *Acta Med* 1992;18:103-10.

151. Ikeda M, Nakazato H, Hiroshige K, Abiko Y, Sugiura M. To what extent do evaluations of facial paralysis by physicians coincide with self evaluations by patients: comparison of the Yanagihara method, the House-Brackmann method, and self evaluation by patients. *Otol Neurotol* 2003;24:334-8.
152. Coulson SE, O'Dwyer NJ, Adams RD, Croxson GR. Expression of emotion and quality of life after facial nerve paralysis. *Otol Neurotol* 2004;25:1014-9.
153. Clark JR, Carlson RD, Pachner AR, Sasaki CT, Steere AC, Haven N. Facial palsy in Lyme disease. *Laryngoscope* 1985;95:1341-5.
154. Riechelmann H, Haser R, Vogt A, Mann W. The Borrelia titer in ENT diseases. *Laryngorhinootologie* 1990;69:65-9.
155. Ushio M, Kondo K, Takeuchi N, Tojima H, Yamguchi T, Kaga K. Prediction of the prognosis of Bell's palsy using multivariate analyses. *Otol Neurotol* 2008;29:69-72.
156. Grosheva M, Wittekindt C, Guntinas-Lichius O. Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. *Laryngoscope* 2008;118:394-7.
157. Lee DH, Chae SY, Park YS, Yeo SW. Prognostic value of electroneurography in Bell's palsy and Ramsey-Hunt's syndrome. *Clin Otolaryngol* 2006;31:144-8.
158. Bertrand E, Szpak GM, Pilkowska E, Habib N, Lipczynska-Lojkowska W, Rudnicka A, Tylewska-Wierzbanowska S, Kulczycki J. Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. *Folia Neuropathol* 1999;37:43-51.
159. Fattah AY, Gavilan J, Hadlock TA, Marcus JR, Marres H, Nduka C, Slattery WH, Snyder-Warwick AK. Survey of methods of facial palsy documentation in use by members of the Sir Charles Bell Society. *Laryngoscope* 2014;124:2247-51.
160. Fattah AY, Gurusinghe A, Gavilan J, Hadlock TA, Marcus JR, Marres H, Nduka CC, Slattery WH, Snyder-Warwick AK; Sir Charles Bell Society. Facial nerve grading instruments: systematic review of the literature and suggestion for uniformity. *Plast Reconstr Surg* 2015;135:569-79.
161. Fu L, Bundy C, Sadiq SA. Psychological distress in people with disfigurement from facial palsy. *Eye* 2011;25:1322-6.
162. Irintchev A, Wernig A. Denervation and reinnervation of muscle: physiological aspects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;S28-30.

163. Volk GF, Leier C, Guntinas-Lichius O. Correlation between electromyography and quantitative ultrasonography of facial muscles in patients with facial palsy. *Muscle Nerve* 2016;53:755-61.
164. Volk GF, Karamyan I, Klingner C, Reichenbach JR, Guntinas-Lichius O. Quantitative magnetic Resonance Imaging Volumetry of Facial Muscles in Healthy Patients with Facial Palsy. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2014;2:e173.
165. Hufschmidt A, Shabarin V, Yakovlev-Leyendecker O, Deppe O, Rauer S. Prevalence of taste disorders in idiopathic and B. burgdorferi-associated facial palsy. *J Neurol* 2009;256:1750-2.
166. Roberg M, Forsberg P, Fryden A, Hederstedt B, Hyden D, Odkvist L. Long-term findings in patients with facial palsy and antibodies against *Borrelia burgdorferi*. *Scand J Infect Dis* 1994;26:559-67.
167. Młodzikowska-Albrecht J, Żarowski M, Steinborn B, Winczewska-Wiktor A, Gurda B, Wigowska –Sowińska J. Bilateral facial nerve palsy in the course of neuroborreliosis in children-dynamics, laboratory tests and treatment. *Rocz Akad Med Białymst* 2005;50:64-9.
168. Vanzielegem B, Lemmerling M, Carton D, Achten E, Vanlangenhove P, Matthys E, Kunnen M. Lyme disease in a child presenting with bilateral facial nerve palsy: MRI findings and review of the literature. *Neuroradiology* 1998;40:739-42.
169. Nigrovic LE, Thompson AD, Fine AM, Kimia A. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme Disease - endemic area. *Pediatrics* 2008;122:e1080-5.
170. Furuta Y, Kawabata H, Ohtani F, Watanabe H. Western blot analysis for diagnosis of Lyme disease in acute facial palsy. *Laryngoscope* 2011;111:719-23.
171. Struthers S. Bell's palsy and Lyme disease. *Br J Gen Pract* 2009;59:779.
172. "Trailblazing" Lyme Disease Researchers to Be Honored at Lyme Research Alliance Gala Available at: <http://www.prweb.com/releases/2014/03/prweb11661762.htm>. [20.04.2014.]

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1965. godine u Senti gdje završavam osnovnu, dvije osnovne glazbene i srednju školu.

Na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu diplomirao sam 1990.godine. Do 1997. godine radio sam kao djelatnik i rukovoditelj Stanice za hitnu medicinsku pomoć u Senti, a naredne dvije godine, do 1999.godine, kao djelatnik Službe za hitnu medicinsku pomoć u Slavanskom Brodu.

Specijalizaciju iz otorinolaringologije započeo sam 1999.godine.

Specijalizirao sam otorinolaringologiju 2004.godine u Zagrebu.

Užu specijalizaciju iz audiologije završio sam 2008.godine u Zagrebu.

Djelatnik sam Odjela za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod.

Član sam Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Hrvatskog društva za maksilofacijalnu kirurgiju i Hrvatskog društva za audiologiju i fonijatriju.

Doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Osijeku upisao sam akademske 2006/2007. godine.

Živim i radim u Slavanskom Brodu, oženjen sam i otac troje djece.

## **12. PRILOZI**

### 12.1. Pisana obavijest za ispitanika/cu

Pisana obavijest sadrži potpune informacije o neuroboreliozi i njezinim posljedicama, objašnjava cilj i svrhu ovoga znanstvenoga istraživanja, kao i ulogu ispitanika/ce tijekom istraživanja.

### 12.2. Suglasnost ispitanika za sudjelovanje u istraživanju

Svaki ispitanik svojim potpisom potvrđuje sudjelovanje u istraživanju, te pristaje na uvid u medicinsku dokumentaciju od strane istraživača i članova Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje provodi.

## **Prilog 12.1.**

### **OBAVIJEST ZA ISPITANIKA**

#### **NEUROBORELIOZA LIČNOGA ŽIVCA**

Znanstveno istraživanje na Odjelu za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata  
OB „Dr Josip Benčević“ Slavonski Brod

Zamoljeni ste za sudjelovanje u istraživanju kljenuti ličnoga živca u našoj, brodsko-posavskoj županiji. Ova obavijest će Vam pružiti podatke čija je svrha pomoći Vam odlučiti se želite li sudjelovati u ovom znanstvenom istraživanju. Prije nego odlučite, želimo da shvatite zašto se to istraživanje provodi i što ono uključuje. Zato vas molimo da pažljivo pročitate ovu obavijest. Ukoliko u njoj ne razumijete neke riječi, izvolite pitati liječnike i/ili istraživače koji sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju.

Podatci objavljeni u literaturi i dosadašnji rezultati upućuju na činjenicu velikog udjela Lajmske borelioze (bolesti nastale ugrizom krpelja) u pojavnost kljenuti ličnoga živca.

Ispitivanje će se provoditi na uzorcima krvi bolesnika koji se zaprimaju na Odjel za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata zbog liječenja nekih drugih bolesti i/ili stanja iz ove oblasti, prije svega kao kontrolna skupina. Uzorak vaše krvi će se dalje provesti na ispitivanje protutijela na Boreliju burgdorferi, vrstu mikroorganizma koje prenosi krpelj i koji može dovesti do kljenuti ličnog živca, bolesti kože i srca, te nekih drugih stanja, u svom kroničnom tijeku.

Osim uzimanja uzorka Vaše krvi, ovo istraživanje ne uključuje nikakve druge pretrage, osim onih zbog kojih ste i primljeni u bolnicu i koji su se i do sada rutinski obavljali u postupku liječenja Vama sličnih bolesnika. Na uzorku će pisati Vaše ime, no ono se će se, po primitku rezultata pretrage „prevesti“ u znamenke i tako zadovoljiti Vašu potpunu osobnu zaštitu tijekom istraživanja. Svi uključeni istraživači se obvezuju na potpunu zaštitu vaših osobnih podataka, te se Vaši osobni podaci neće pojavljivati niti u jednom znanstveno istraživačkom dokumentu niti na bilo koji drugi način biti dostupni ili objavljeni pod Vašim imenom.

Možda nećete imati osobne koristi od sudjelovanja u ovom istraživanju, ali spoznaje koje će se u okviru njega steći mogu pomoći u pronalaženju mehanizma i svrsishodnog liječenja kljenuti ličnoga živca.

Bit ćete obaviješteni o svim važnim novim informacijama dobivenim za vrijeme istraživanja, a koje mogu utjecati na Vašu spremnost za nastavkom sudjelovanja u ovoj studiji.

Pred vama se ne nalaze nikakvi rizici u ovom istraživanju.

Na vama je da odlučite želite li sudjelovati ili ne. Ako odlučite sudjelovati – dobit ćete na potpis ovu obavijest (jedan primjerak zadržite). Vaša odluka o sudjelovanju u ovom istraživanju je dobrovoljna i možete se slobodno i bez ikakvih posljedica povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez mogućnosti ikakve kazne ili gubitka bilo kojih pogodnosti na koje imate pravo. Nastavit će te se dalje liječiti na način koji je uobičajen za Vašu bolest, a zbog koje ste prije svega i primljeni na Odjel. Ako odlučite prekinuti sudjelovanje, molimo Vas da o tome obavijestite glavnog istraživača i njegove suradnike.

Vaši će se osobni podaci obrađivati elektronički, a istraživač i njegovi suradnici pridržavat će se interne procedure za zaštitu osobnih podataka. U bazu podataka bit će te uneseni pomoću koda ili inicijalima. Vašu medicinsku dokumentaciju pregledavat će istraživač i njegovi suradnici. Vaše ime nikada neće biti otkriveno.

Podaci iz ovog znanstvenog istraživanja mogu biti od praktičke koristi, stoga će se objavljivati u znanstvenim publikacijama, ali Vaš identitet uvijek će ostati anonimn.

Ispitivanje je odobrilo Etičko povjerenstvo OB „Dr Josip Benčević“ u Slavonskom Brodu, nakon uvida u potpunu dokumentaciju. Ispitivanje se provodi u skladu sa svim primjenjivim smjernicama, čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju, uključujući osnove dobre kliničke prakse i helsinšku Deklaraciju.

U slučaju da trebate dodatne podatke, slobodno se obratite istraživaču ili suradnicima.

Ime i prezime istraživača: ALEN SEKELJ, dr.med.

Adresa: Ksavera Šandora Đalskog 2, Slavonski Brod

Telefon: 095/8301086



Ime i prezime Rukovoditelja Odjela za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, OB „Dr Josip Benčević“: Prof dr sc DAVORIN ĐANIĆ, dr.med.

Adresa: Odjel za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, OB „Dr Josip Benčević“, Slavonski Brod, Andrije Štampara 42

Telefon: 035/201-430.

Ime i prezime mentora istraživača: Prof dr sc DAVORIN ĐANIĆ, dr.med.

Adresa: Odjel za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, OB „Dr Josip Benčević“, Slavonski Brod, Andrije Štampara 42

Telefon: 035/201-430

Vaš obiteljski liječnik i netko od članova Vaše obitelji bit će obaviješten o vašem sudjelovanju u ovom znanstvenom istraživanju – ukoliko za to izrazite želju.

Presliku dokumenta (potpisne stranice) koji će te potpisati ako ste volji sudjelovati u istraživanju, dobit će te Vi i glavni istraživač. Originalni primjerak dokumenta će zadržati i čuvati glavni istraživač.

Hvala što ste pročitali ovaj dokument i razmotrili sudjelovanje u ovom znanstvenom istraživanju.

Ova obavijest je sastavljena u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakonom o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

## Prilog 12.2.

### SUGLASNOST ZA SUDJELOVANJE

1) Potvrđujem da sam dana \_\_\_\_\_, u \_\_\_\_\_ (mjesto) upoznat/upoznata s ciljem i načinom istraživanja „Neuroborelioza ličnog živca“, pročitao/pročitala pisano objašnjenje ispitivanja, te sam imao/imala priliku tražiti dodatna pojašnjenja;

2) Razumijem da je moje sudjelovanje u ispitivanju dragovoljno, te se iz njega mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica po zdravstvenom ili pravnom planu;

3) Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji imaju pristup odgovorni pojedinci (glavni istraživač, njegovi suradnici, članovi Etičkog povjerenstva ustanove koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje). Dajem dozvolu tim osobama za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.

4) Pristajem da moj osobni liječnik i članovi obitelji budu upoznati s mojim sudjelovanjem u navedenom znanstvenom istraživanju.

5) Želim sudjelovati u ovom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika / staratelja: \_\_\_\_\_

Potpis: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Osoba koja je vodila postupak obavijesti ispitanika o suglasnosti za sudjelovanje:

Ime i prezime \_\_\_\_\_ (pisano štampanim slovima)

Potpis: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Glavni istraživač:

Alen Sekelj, dr. med.