

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ante Pelivan

**UČESTALOST AKUTNE UPALNE POLIRADIKULONEUROPATIJE U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U RAZDOBLJU OD 2012. DO 2016.
GODINE**

Diplomski rad

Akademska godina:

2016./2017.

Mentor:

Dr. sc. Mario Mihalj, dr. med.

Split, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ante Pelivan

**UČESTALOST AKUTNE UPALNE POLIRADIKULONEUROPATIJE U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U RAZDOBLJU OD 2012. DO 2016.
GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2016./2017.

Mentor:

Dr. sc. Mario Mihalj, dr. med.

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Neuromuskularne bolesti.....	2
1.2. Periferne neuropatije	3
1.2.1. Patogeneza perifernih neuropatija	7
1.3. Autoimunosne neuropatije	8
1.4. Akutna upalna poliradikuloneuropatija (Guillain-Barréov sindrom).....	8
1.4.1. Uvod.....	8
1.4.2. Epidemiologija	9
1.4.3. Patofiziologija	10
1.4.4. Klinička klasifikacija i dijagnoza	14
1.4.5. Oblici, atipične i pedijatrijske prezentacije bolesti	16
1.4.6. Elektrofiziološka klasifikacija.....	18
1.4.7. Terapijski pristup.....	19
1.4.8. Ishod i predviđanje ishoda.....	23
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	25
2.1. Ciljevi istraživanja:	26
2.2. Hipoteza	26
3. MATERIJAL I METODE.....	27
3.1. Ispitanici	28
3.2. Mjesto istraživanja	28
3.3. Metoda prikupljanja i obrade podataka	28
3.4. Opis istraživanja.....	28
3.5. Statistička obrada	29
4. REZULTATI.....	30
5. RASPRAVA.....	49
6. ZAKLJUČCI.....	55

7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	58
8. SAŽETAK.....	69
9. SUMMARY	72
10. ŽIVOTOPIS	75
11. PRILOG	77

ZAHVALA

Hvala mom mentoru, dr. sc. Mariju Mihalju na susretljivosti, strpljenju i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

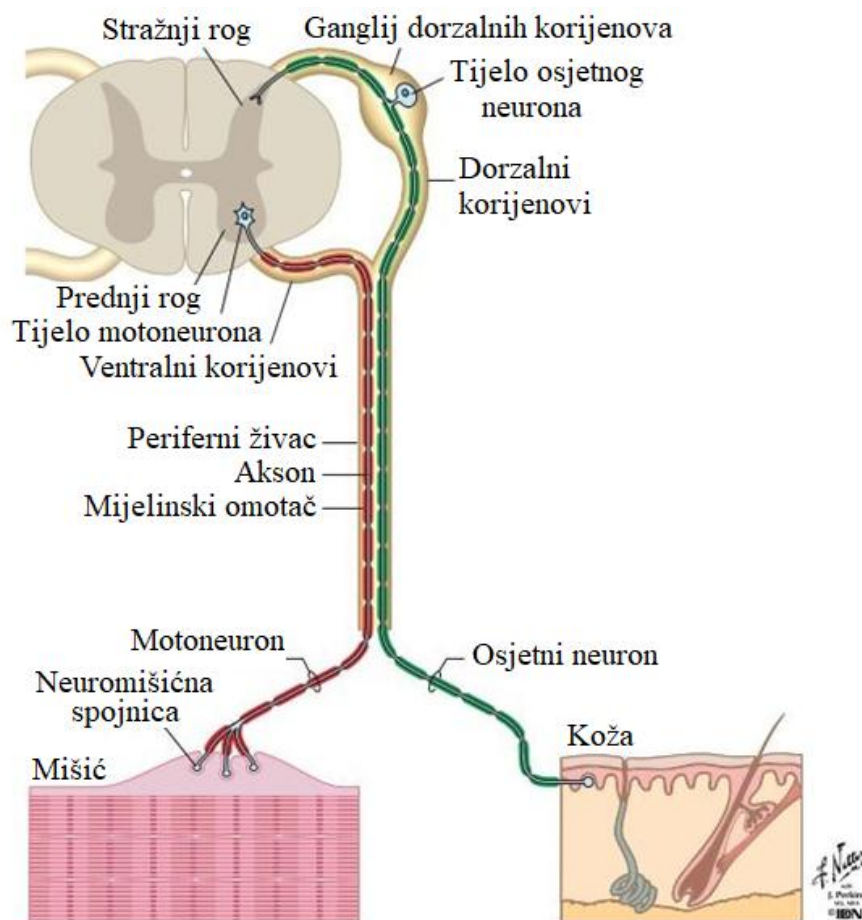
Najviše se želim zahvaliti onima kojima ne mogu uzvratiti za sve čime su me zadužili, mojoj obitelji. I zato, ovaj diplomski rad posvećujem Vama!

1. UVOD

1.1. Neuromuskularne bolesti

Neuromuskularne bolesti su poremećaj koji zahvaća živčane stanice koje tvore moždano deblo i kralježničnu moždinu, spinalne korijene, pleksuse perifernih živaca, neuromuskularne spojnice (sveza između živca i mišića) i bolesti mišića. Prema anatomskom sjedištu bolesnog procesa dijele se u šest skupina:

- bolesti motoričkih neurona
- bolesti spinalnih živaca – radikulopatije
- bolesti živčanih pleksusa – pleksopatije
- periferne neuropatije
- patološki poremećaj u području neuromuskularne spojnice
- bolesti mišića (1)



Slika 1. Shematski prikaz mogućeg oštećenja i patološkog procesa u neuromišićnoj bolesti. Prilagođeno i dostupno s: <https://www.slideshare.net/SaniyaSyed/netter-atlas-of-neuroanatomy-and-neurophysiology>

1.2. Periferne neuropatije

Pojam periferne neuropatije obično se koristi za opisivanje simetričnog oštećenja susjednih živaca. Oštećenja i kliničke manifestacije bolesti se obično nalaze distalno uz proksimalnu progresiju (2). Do oštećenja perifernih živaca dovode ozljede, toksični, autoimunosni, nutritivski ili metabolički poremećaji. U čak 50% neuropatija uzrok nam ostaje nepoznat. Lijekovi poput vinkristina, disulfirama, izoniazida i nitrofurantoina mogu uzrokovati oštećenje neurona (1).

Tablica 1. Uzroci periferne neuropatije.

<i>Uzrok</i>	<i>Vrsta neuropatije</i>	<i>Primjedbe</i>	<i>Laboratorijski testovi</i>
Bolesti			
Sindrom stečene imunodeficijencije	A	većinom senzorna	test na virus humane imunodeficijencije
karcinom (paraneoplastični sindrom)	A	uglavnom senzorna	paraneoplastični testovi (anti-Hu, anti-Yo, anti-RI, anti-Tr, anti-Ma i anti-CV2 protutijela)
kronična jetrena bolest	M	uglavnom demijelinizirajuća, poglavito u virusnom hepatitisu	jetrene transaminaze, bilirubin, albumin i alkalna fosfataza
kritična neuropatija	A	uglavnom akutna ili subakutna	nema specifičnih laboratorijskih testova
Diabetes mellitus	M	kronična; može prevladavati aksonalna	razina glukoze u krvi, test tolerancije glukoze, razina A1C
završni stadij bubrežne bolesti	A	/	razina serumskog kreatinina i urea nitrata u krvi
Hipertireoza	A	uglavnom akutna ili subakutna, ali može biti kronična	razina TSH
Lepra	A	uglavnom osjetna	protutijela na fenolski glikolipid-1, biopsija kože
Lajmska bolest	A	/	titar specifičnih protutijela
Limfom	M	većinom aksonalna	kompletna krvna slika, slikovna dijagnostika

Monoklonalna gamapatija		uglavnom kronična	elektroforeza proteina urina i seruma sa imunofiksacijom
Amiloidoza	A	uglavnom osjetna	
Multipli mijelom	M	aksonalno oštećenje prevladava nakon liječenja	
Plazmacitom (osteosklerotički mijelom)	D	može imati aksonalno oštećenje	
IgM	D	najčešća, može imati aksonalno oštećenje	
IgG ili IgA	M	značajke demijelinizacije često prevladavaju	
Porfirija	A	akutna	titri porfirina
Sifilis	A	/	RPR test, VDRL, analiza cerebrospinalnog likvora
manjak vitamina B ₆	A	osjetna više nego motorna	razina vitamina B ₆
manjak vitamina B ₁₂	A	periferna neuropatija je pomiješana sa znakovima gornjeg motornog neurona	kompletna krvna slika, razina B ₁₂ i homocisteina, test na metilmaloničnu kiselinu
Lijekovi*			
Amiodaron (Cordarone)	M	većinom aksonalna sa senzomotornom neuropatijom	nema specifičnih testova
Klorokin (Aralen)	D	može imati aksonalno oštećenje	
Digoksin	A	većinom osjetna	
Heroin	A	senzomotorna	
Hidralazin	A	većinom osjetna	
Izonijazid	A	većinom osjetna	
Litij	A	senzomotorna	
Metronidazol (Flagyl)	A	većinom osjetna	
Misoprostol (Cytotec)	A	motorna	
Nitrofurantoin (Furadantin)	A	senzomotorna	
Fenitoin (Dilantin)	A	većinom osjetna	
Prokainamid (Pronestyl)	D	može imati aksonalno oštećenje	

statini	A	većinom osjetna	
Vinkristin (Oncovin)	A	senzomotorna	
višak vitamina B ₆	A	većinom osjetna	
Genetski poremećaji†			
Charcot-Marie-Tooth			genetsko testiranje
tip 1	D	poznat kao HMSN-I	
tip 2	A	poznat kao HMSN-II	
Metakromatska leukodistrofija	D	/	
Neuropatija s mogućošću paraliza na pritisak	D	/	
Refsumova bolest	D	poznata kao HMSN-IV	
Toksini*			
Difterija toksin	D	akutna manifestacija	histopatologija
Etanol (alkohol)	A	senzomotorna	nema specifičnih ili praktičnih laboratorijskih testova
teški metali (arsen, olovo, živa, zlato)	A	Olovo i živa uglavnom uzrokuju motornu, a arsen senzomotornu neuropatiju, zlato uzrokuje demijelinizaciju	Titar teških metala u prikupljenom 24-satnom urinu
organofosfati	A	senzomotorna	/
tetanus	A	motorna, akutna manifestacija	/
krpeljna paraliza	A	motorna, akutna manifestacija	/
Ostali uzroci			
Idiopatska polineuropatija	A	dijagnoza isključivanjem, uglavnom kronična	/

A = aksonalna; D = demijelinizirajuća; HMSN = hereditary motor-sensory neuropathy; Ig = imunoglobulin; M = miješana; VDRL = Veneral Disease Research Laboratory.

* - uglavnom akutna ili subakutna, ali može biti kronična

† - uglavnom kronična

Prilagođeno i dostupno s: <http://www.aafp.org/afp/2010/0401/p887.pdf>

Prema lokalizaciji oštećenja perifernog živca periferne neuropatije se dijele na **mononeuropatije**, kada je zahvaćen jedan periferni živac zbog traume, kompresije ili uklještenja (uobičajene neuropatije uzrokovane uklještenjem su sindrom karpalnog kanala, uklještenje ulnarnog živca u području lakta i uklještenje zajedničkog peronealnog živca nakon zavijanja oko glave fibule što je ujedno i najčešća neuropatija u području donjih udova koja nastaje zbog sjedenja s prekrizanim nogama, frakture fibule, operacije koljena ili nakon naglog gubitka tjelesne mase, dok su primjer kompresije „Paraliza subotnje večeri - Saturday night palsy“ odnosno kompresija nervusa radialisa zbog spavanja na stolici s rukom prebačenom preko naslonjača u području pazuha, (4) te „Paraliza medenog mjeseca - Honeymoon palsy“ koja je uzrokovana pritiskom tijela druge osobe na ruku tijekom spavanja) (5); **multifokalne neuropatije** (*neuropathia multiplex*) kada su u procesu bolesti uključeni višestruki i zasebni periferni živci istodobno ili sekvencijalno. Najčešće se javlja zbog lepre i sistemskog vaskulitisa (nodozni poliarteritis, Churg-Strauss sindrom, reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom) i **polineuropatije**, kad su zahvaćeni simetrični živci na stopalima i prstima, a kasnije i rukama. To je najčešća varijanta neuropatije kojoj uzrok leži u toksičnim, metaboličkim ili sistemskim poremećajima (1, 3).

Svaka od navedenih neuropatija se dalje dijeli ovisno o tome jesu li zahvaćena samo motorička vlakna odnosno multifokalne motoričke neuropatije sa blokom provođenja (**motorička neuropatija**), osjetna vlakna tj. subakutna senzorna neuropatija uzrokovana autoimunim ili paraneoplastičnim ganglionopatijama stražnjeg korijena moždinskog živca (**osjetna neuropatija**) ili autonomna živčana vlakna (**autonomna neuropatija**) (3). Najčešće se radi o **senzomotoričkoj neuropatiji** u kojoj su zahvaćena sva vlakna perifernog živca. Visoku učestalost senzomotorne neuropatije se objašnjava raširenošću dijabetesa mellitusa i njegovim kroničnim komplikacijama od kojih je najčešća neurološka komplikacija dijabetička polineuropatija (6). Kliničkim pregledom se mogu razlikovati neuropatije velikih vlakana koji nose osjet vibracije i propriocepcije te malih vlakana koji prenose osjet boli i temperature. Osjet laganog dodira prenose oba tipa vlakana (7).

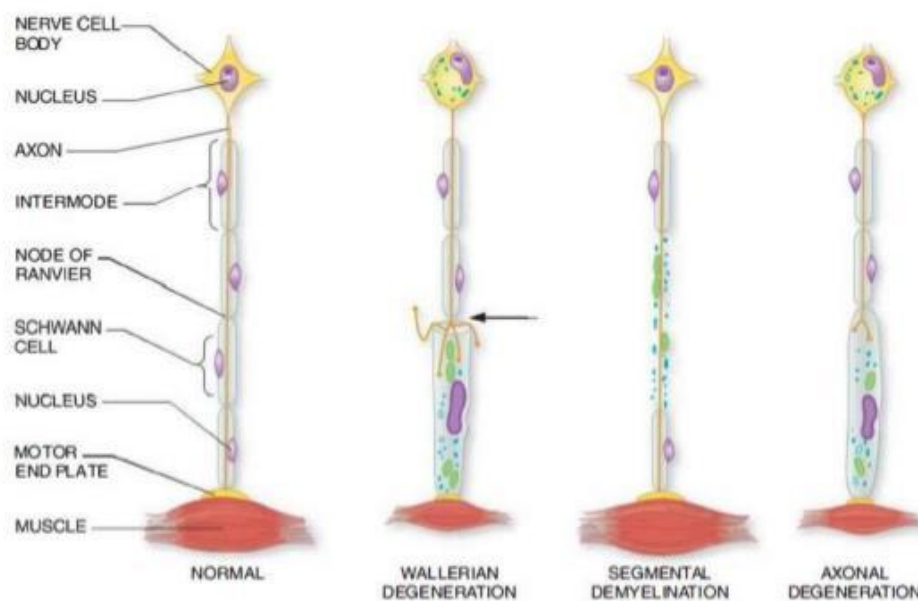
Gledajući zahvaćenost ovojnice živca periferne neuropatije se dijele na **demijelinizacijske**, koje mogu biti stečene ili genetički određene (razlikuju se elektrodijagnostički gdje ujednačena i simetrična usporavanja živčane provodljivosti najčešće ukazuju na genetički određenu neuropatiju, a višežarišna usporavanja i blokovi provođenja su indikativni za stečenu demijelinizacijsku neuropatiju), **aksonalne** ukoliko se radi o zahvaćenom aksonu i **kombinirane neuropatije** koje su najčešće (1, 8).

1.2.1. Patogeneza perifernih neuropatija

Za širenje živčanih impulsa nužna je očuvanost aksonalnih vlakana čije oštećenje uzrokuje blok provođenja impulsa i mijelinske ovojnice koja je bitna zbog saltatorne kondukcije. Demijelinizacija perifernog živčanog vlakna dovodi do usporenja ili potpunog prekida provođenja živčanog impulsa (1).

Oštećenje perifernog živca se može dogoditi na nekoliko načina:

- 1) Wallerova degeneracija – akson degenerira distalno od fokalne lezije koja prekida kontinuitet aksona. Često se javlja u žarišnim mononeuropatijama koje su rezultat traume ili ishemije živca.
- 2) Aksonalna degeneracija – zahvaća najdistalnije dijelove perifernih živaca i dovodi do „**dying back**“ fenomena. Degeneracija je obično simetrična i kako poremećaj napreduje aksoni degeneriraju od distalno prema proksimalno. To je najčešći tip degeneracije u generaliziranim polineuropatijama i često se pripisuje metaboličkom uzroku.
- 3) Segmentalna demijelinizacija – žarišna degeneracija mijelinske ovojnice bez ozljede aksona. Stečena segmentna demijelinizirajuća polineuropatija je često imunoso posredovana ili upalnog podrijetla (9).



Slika 2. Prikaz mogućih načina oštećenja perifernog živca. Dostupno s: <https://www.slideshare.net/jengharp/peripheral-nerve-injury-54102474>

1.3. Autoimunosne neuropatije

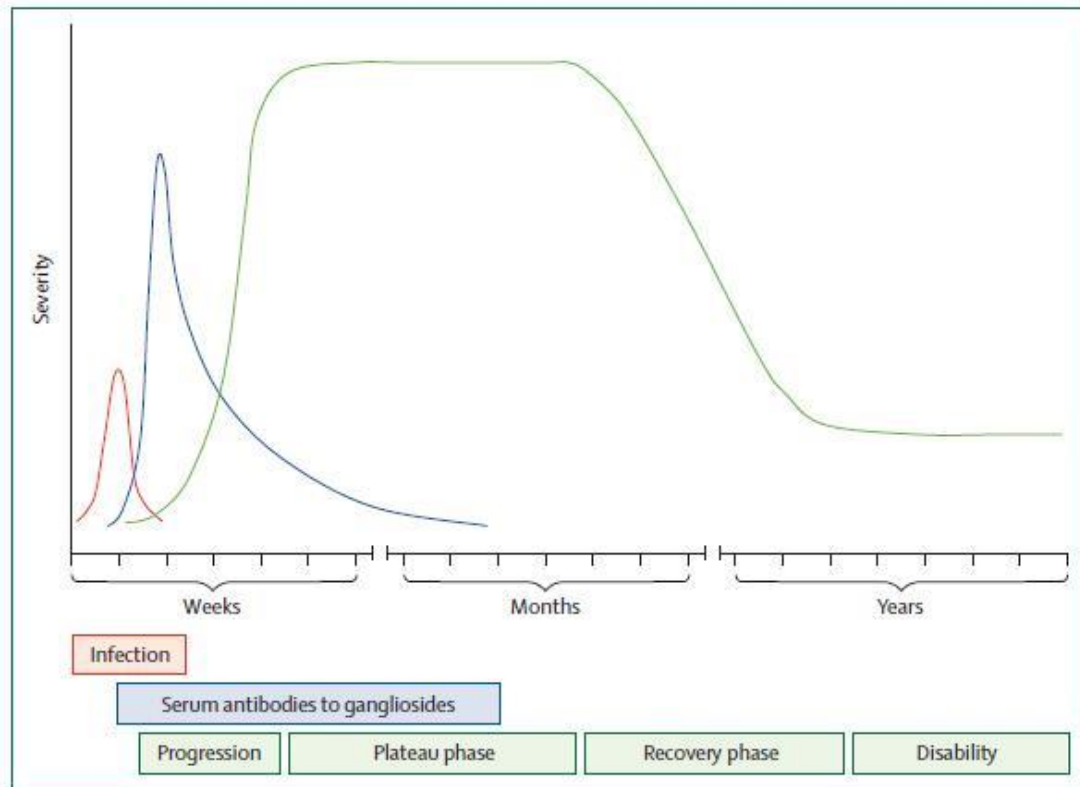
Neuropatije sa imunološki posredovanom etiologijom se mogu očitovati akutno ili kronično rezultirajući primarnom demijelinizacijom ili gubitkom aksona. Sličnosti između perifernih živčanih glikolipida i mijelinskih proteina s različitim sastavnicama infektivnih agensa mogu dovesti do molekularne mimikrije i potaknuti ukriženi imunološki odgovor s perifernim živcima. U autoimunosne neuropatije se ubrajaju akutna upalna poliradikuloneuropatija (Guillain-Barréov sindrom), kronična inflamatorna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija (CIDP), neuropatije udružene s paraproteinemijama, paraneoplastične neuropatije (10).

1.4. Akutna upalna poliradikuloneuropatija (Guillain-Barréov sindrom)

1.4.1. Uvod

Guillain-Barré sindrom (GBS) je autoimuna i postinfekcijska polineuropatija koja zahvaća periferni živčani sustav i klinički se očituje pojavom akutne, progresivne i simetrične mlohave paralize sa oslabljenim ili ugaslim vlastitim refleksima, poremećajima osjeta i autonomnom disfunkcijom (11). Svake godine diljem svijeta oboli oko 100 000 ljudi (12). Guillain-Barré sindrom klinički prati tipičan obrazac koji se može lako podijeliti na svoje sadržajne faze i sastavnice (13). Obično prethodi infekcija ili neki drugi imunološki podražaj koji potiče aberantni autoimuni odgovor ciljajući periferne živce i njihove spinalne korijene (14). Molekularna mimikrija između mikrobnih i živčanih antigena je očito glavna pokretačka snaga razvoja poremećaja, barem u slučaju infekcije sa *Campylobacter jejuni*. Međutim, međusobno djelovanje mikrobnih faktora i faktora domaćina koji određuju hoće li i na koji način imunološki odgovor biti usmjeren prema neželjenoj autoreaktivnosti još uvijek nije poznato (15). Akutna progresija slabosti udova, često s pridruženim osjetnim i kranijalnim živcima 1-2 tjedna nakon imunološkog podražaja, nastavlja do vršnog kliničkog deficita kroz 2-4 tjedna (16). Dijagnoza se uglavnom temelji na kliničkim obrascima bolesti jer dijagnostički biomarkeri nisu dostupni za većinu inačica sindroma (17). Svi bolesnici sa sindromom Guillain-Barré zahtijevaju pomno nadgledanje i potpurnu njegu (18). Rana primjena intravenskih imunoglobulina (IVIg) ili plazmafereza ima dokazan povoljan učinak, što je presudno u pacijenata s brzoprogresivnom slabošću (19). Za četvrtinu pacijenata je potrebna umjetna ventilacija, a mnogi razvijaju i autonomne poremećaje zbog čega se hospitaliziraju na odjel intenzivne njege. Simptomi bolesti doživljavaju vrhunac u roku od 4 tjedna, nakon čega slijedi razdoblje oporavka koje može trajati mjesecima ili godinama, kako

se imunološki odgovor smanjuje i periferni živac prolazi kroz endogeni proces oporavka. Sadašnja nastojanja imaju za cilj mjerenje i predviđanje kliničkog tijeka i ishoda kako bi se poboljšala skrb i liječenje pojedinih bolesnika (20).



Slika 3. Razvoj sindroma Guillain-Barré u vremenu. Dostupno s: <http://www.imreference.com/neurology/gbs?tmpl=system%2Fapp%2Ftemplates%2Fprint%2F&showPrintDialog=1>

1.4.2. Epidemiologija

Sindrom Guillain-Barré zahvaća oba spola i sve dobne skupine, a stopa incidencije u Europi i Sjevernoj Americi su pokazale sličan raspon od 0,8 – 1,9 (medijan 1,1) slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje (21). Atipične prezentacije poput Miller-Fisher sindroma su mnogo rjeđe, s incidencijom od 0,1 na 100 000 stanovnika godišnje (11). Godišnja stopa incidencije GBS-a povećava se s dobi (0,6 na 100 000 godišnje u djece i 2,7 na 100 000 godišnje u osoba u dobi od 80 godina i starijih) i bolest je nešto češća u muškaraca nego u žena (22). Izvještaji sa nekoliko geografskih područja u proteklih 5 godina ukazuju da bi lokalna stopa incidencije navedenog poremećaja mogla biti viša, što je vjerojatno povezano s većom izloženosti infektivnim organizmima (23). Zabilježeno je nekoliko epidemija GBS-a koje se povezuju sa infekcijama *Campylobacter jejuni* (24). Na temelju stope incidencije i

očekivanog trajanja života procijenjeni rizik od razvoja GBS-a tijekom života za svakog pojedinca je manji od 1 na 1000 (12). GBS je tipični postinfektivni poremećaj, kao što se može vidjeti u brzoprogresivnom monofaznom tijeku bolesti (<1 mjeseca) nedugo nakon infekcije, obično bez relapsa. Dvije trećine odraslih bolesnika prijavljuje prethodne simptome respiratorne infekcije ili infekcije gastrointestinalnog trakta unutar 4 tjedna od pojave slabosti (25). *Campylobacter jejuni* je prevladavajući bakterijski uzročnik infekcije koja je utvrđena u 25-50% odraslih bolesnika, s većom učestalošću u azijskim zemljama (26, 27). Od ostalih uzročnika infekcija koje se dovode u vezu sa Guillain-Barré sindromom su citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus, virus influence tip A, *Mycoplasma pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* (25,28). Poveznica između GBS-a i infekcije hepatitis E virusom je otkrivena u pacijenata iz Nizozemske i Bangladeša (29,30). Također, veza između GBS-a i akutne infekcije arbovirusima uključujući Zika virus i chikungunya se pomno prati i predmet je velikog interesa kako se epidemija širi diljem svijeta (31). Sama priroda prethodne infekcije utječe na prognozu i klinički fenotip. Na primjer, infekcije sa *Campylobacter jejuni* su uglavnom povezane sa čistim motornim aksonalnim oblikom Guillain-Barré sindroma, težom slabošću udova i odgovorom seroloških antitijela usmjerenih protiv GM1 i GD1a gangliozida. Takvi pacijenti imaju općenito lošiji ishod (32,33). Kad se govori o cijepljenju i mogućem nastanku GBS-a treba navesti dva podatka. Cijepljenje može ustvari smanjiti mogućnost pojedinačnog razvoja Guillain-Barré sindroma nakon prirodne infekcije sa influenza A virusom koji je sam po sebi jedan od mogućih uzročnika poremećaja. Pitanje koje se često nameće je povećava li cijepljenje rizik od rekurencije GBS-a u prethodno zahvaćenih pojedinaca (34). Odgovor je pružilo istraživanje koje je pokazalo da nitko od 106 pacijenata sa Guillain-Barré sindromom koji su bili cijepljeni protiv gripe (raspon cijepljenja po osobi je 1-37 puta, ukupno 775 cijepljenja) nije imao povratak GBS-a nakon cijepljenja (35). Nema kontraindikacija za cijepljenje pacijenata koji su prethodno bolovali od GBS-a, izuzev onih koji su razvili bolest u protekla 3 mjeseca ili imali GBS povezan sa cijepljenjem, iako gledajući omjer koristi i rizika može se raspraviti o svakom slučaju zasebno (12).

1.4.3. Patofiziologija

GBS je postinfekcijski autoimuni poremećaj koji se zasniva na aktivaciji T limfocita sa posljedičnom produkcijom antitijela (11). Do prije 20 godina GBS je smatran homogenim poremećajem čiji je ishod ovisio o težini bolesti. Ta ovisnost se temeljila na vjerovanju da je širina promatrane aksonalne ozljede više posljedica okolne demijelinizacije nego temeljna patofiziološka razlika u vrsti GBS-a između pojedinaca (36). Remijelinizacija perifernog

živca je funkcionalno učinkovita i prirodni proces popravka oštećenja, za razliku od aksonalne regeneracije koja je spora i može biti ireverzibilna ukoliko je ozljeda proširena duž cijelog živčanog vlakna. Glavni fenotipi GBS-a su akutna upalna demijelinizacijska polineuropatija (AUDP) i akutna motorno aksonalna neuropatija (AMAN). Kliničke varijante poput Miller-Fisher sindroma su sad dio poremećaja koji se zajednički nazivaju sindromom Guillain-Barré. Razlika između navedenih fenotipa poremećaja je u tome što imunološki posredovana ozljeda u AUDP-u se specifično odvija na mijelinskoj ovojnici i srodnim sastavnicama Schwannovih stanica, dok su u AMAN-u membrane na živčanom aksonu (aksolema) primarna meta imunoreaktivne ozljede (12). Podjela na dva fenotipa se u početku zasnivala na elektrofiziološkim i patološkim studijama, te je naknadno potkrijepljena otkrićem specifičnih protutijela, tj. biomarkera akutne motorno aksonalne neuropatije usmjerenih protiv gangliozida neuronske membrane (osobito GM1 i GD1a) (37). Takva polarizacija je postala kamen temeljac za mnoga klinička istraživanja, od kojih su veliki dio kohortna istraživanja iz Azije gdje je akutna motorno aksonalna neuropatija učestalija nego u zapadnoj Europi, dijelom zahvaljujući različitim geografskim obrascima infekcije sa *Campylobacter jejuni*. No, to ne može biti potpuno objašnjenje budući da je u Ujedinjenom Kraljevstvu i Nizozemskoj u najmanje 25% slučajeva GBS-a prethodila infekcija sa *C. jejuni*, ali slučajevi motorno aksonalne neuropatije su proporcionalno niži od upalne demijelinizacijske polineuropatije, što se ne može objasniti razlikama u serološkim testovima kako su pokazale komparativne studije (38). Postojeći dokazi govore u prilog humoralno posredovanog porijekla poremećaja umjesto T-staničnog porijekla, bar u progresivnoj fazi živčane ozljede. Opseg u kojem bi T stanice mogle biti uključene u indukcijskoj fazi poremećaja, tijekom kojeg je pokrenut imunološki odgovor, zasad ostaje nepoznat (39). Nekoliko studija koristi eksperimentalni model alergijskog neuritisa koji je posredovan T stanicama specifičnim za mijelinski protein u usporedbi sa novijim modelima posredovanim protutijelima u istraživanjima provedenim na zečevima i miševima. Prema podacima iz novijih istraživanja, akutna motorno aksonalna neuropatija je uzrokovana napadom protutijela na živčanu aksolemu zbog molekularne mimikrije između mikroba i molekula na površini aksoleme (40,41). Molekularni oponašatelji su glikani izraženi na lipooligosaharidima (LOS) prethodnih infektivnih organizama, među najznačajnijima *C. jejuni*, koji su sposobni potaknuti odgovor antitijela na ugljikohidratne antigene (15). Smatra se da su ti odgovori najvećim dijelom neovisni o T stanicama. Anti-LOS protutijela se mogu zatim vezati na strukturno jednake glikane prezentirane na živčanim gangliozidima. Antigangliozidna protutijela u akutnoj motorno aksonalnoj neuropatiji dovode do stvaranja komplementa, pripadnici su podvrste IgG1 i IgG3, vežući se na GM1 i GD1a

gangliozide (42). U animalnim modelima potiču aksonalnu ozljedu vežući komplement, regrutirajući makrofage i taloženje kompleksa membranskih napadača u aksolomalnoj membrani (43). Ova imunološka kaskada prekida anatomski i fiziološki integritet izložene membrane živca u živčanim završecima i Ranvierovim čvorovima uzrokujući blokadu živčanog provođenja koja može biti reverzibilna ili u težim slučajevima završava teškom proširenom aksonalnom degeneracijom sa slabim nadama u oporavak. Sličan model je predložen i za Miller-Fisher sindrom povezan sa anti-GQ1b protutijelima, (44) u kojima je GQ1b gangliozid antigenski cilj i nerazmjerno je obogaćen motornim živcima koji inerviraju ekstraokularne mišiće (45).

Gledajući visoku incidenciju infekcija sa *C. jejuni* u općoj populaciji, možemo se zapitati zašto mali broj ljudi razvija sliku akutne motorno aksonalne neuropatije nakon infekcije sa *C. jejuni*. Mogu se navesti dva moguća razloga tome. Kao prvo, samo mali broj sojeva *C. jejuni* ima na svojim lipooligosaharidima gangliozide koji dovode do molekularne mimikrije – većina gangliozida sadrži druge glikane (46). Kao drugo, većina pojedinaca koji su bili izloženi *C. jejuni* održavaju imunološku toleranciju na vlastite glikane na lipooligosaharidima i umjesto toga razvijaju projicirajući imunološki odgovor na ostale sastavnice površine bakterija (15). Zašto kod određenih pojedinaca nastaje prekid tolerancije i ulaze u autoreaktivno stanje zasad ostaje nepoznanica.

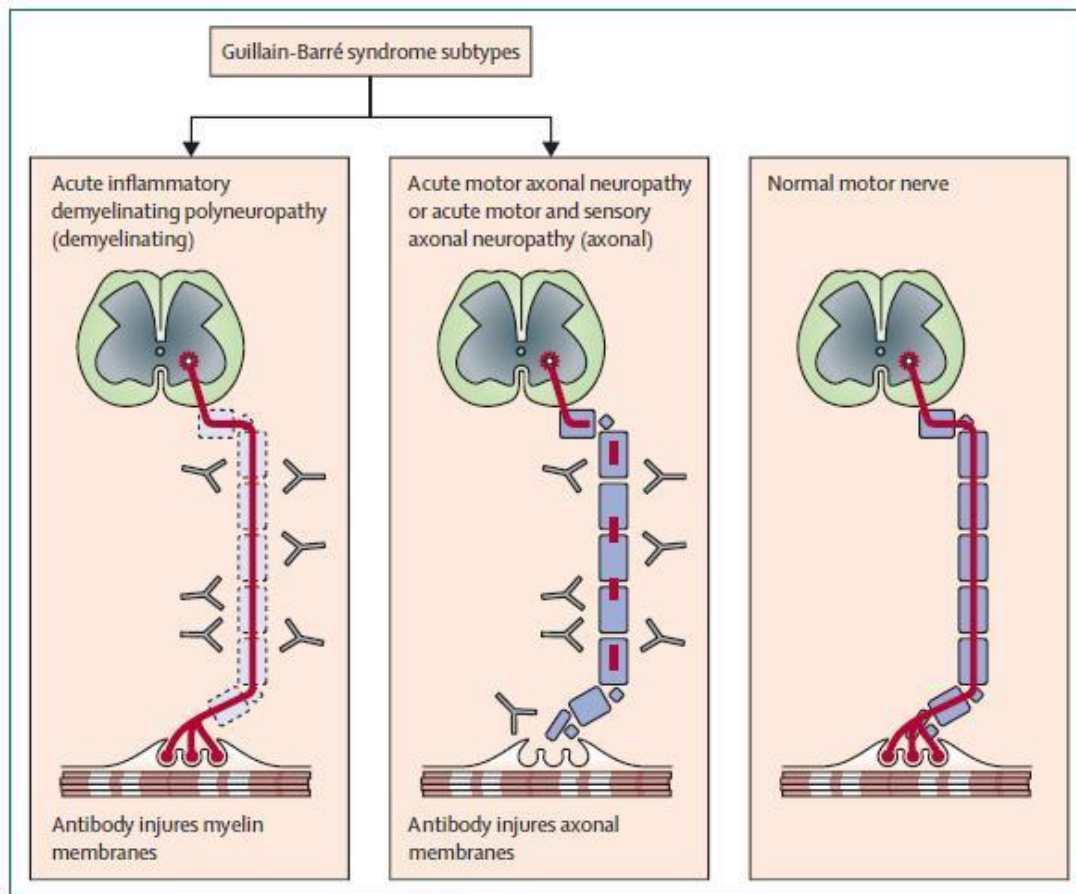
Nasuprot akutnoj motorno aksonalnoj neuropatiji, imunološka kaskada uključena u akutnu upalnu demijelinizacijsku polineuropatiju je slabije shvaćena i istražena zbog različitih razloga. Prvo, široki raspon imunoloških stimulansa uzrokuju akutnu upalnu demijelinizacijsku polineuropatiju u odnosu na akutnu motorno aksonalnu neuropatiju koja uključuje bakterijske i virusne infekcije te cijepiva. Drugo, specifični biomarkeri protutijela se tek trebaju okarakterizirati usprkos velikom trudu uloženom u pretraživanje i identifikaciju pretpostavljenih živčanih antigena. Trenutno, široki raspon anti – živčanih autoantitijela usmjerenih na proteine i glikolipide mogao bi biti odgovoran za imunopatologiju akutne upalne demijelinizacijske polineuropatije nego što je to slučaj u akutnoj motorno aksonalnoj neuropatiji ili Miller-Fisher sindromu (12). Otkrivena su protutijela usmjerena na proteine specijaliziranih domena Ranvierovih čvorova, uključujući gliomedin, kontaktin, TAG-1, moesin i neurofascin (47). Primjerice, visoki udio protutijela usmjerenih na moesin, sastavnicu ezrin-radixin-moesin citoplazmatskog kompleksa u mikrovilima Schwannovih stanica koje okružuju nodalnu aksolemu su prijavljeni u slučajevima akutne upalne demijelinizacijske polineuropatije kojoj je okidač bila infekcija sa CMV-om (48). Živčani

glikolipidi izraženi na glijalnim membranama, uključujući mijelin, su primarni kandidati kao važni antigeni u akutnoj upalnoj demijelinizacijskoj polineuropatiji (49). Tu treba istaknuti i otkrivena protutijela na glikolipid LM1, sulfoglukuronozil paraglobozid, galaktocerebrozid i sulfatid kod pacijenata oboljelih od AUDP-a (50). Neki gangliozidi (uključujući GM1 i GQ1b) su izraženi na glijalnim membranama Ranvierovih čvorova gdje mogu biti posrednici paranodalne demijelinizacije koja uzrokuje patofiziološke značajke akutne upalne demijelinizacijske polineuropatije (51). Novo, intrigantno područje istraživanja koje je proizašlo iz japanskih studija o sindromu Guillain-Barré je istaknulo ideju da se glikolipidne domene, sastavljene od višestrukih komponenti glikolipida i lipida, mogu udruživati i formirati neoantigene koji nisu prisutni ni u jednoj molekuli. Ta tzv. anti-kompleks antitijela vežu samo heteromerične ili multimerične lipidne komplekse i teško ih je otkriti. Uz to, navedeni neoantigeni su pronađeni u nekim slučajevima akutne motorno aksonalne neuropatije i mogla bi biti u većoj mjeri zastupljena u poremećaju, ali još nisu otkrivena u akutnoj upalnoj demijelinizacijskoj polineuropatiji (52, 53).

Razlikovanje AMAN-a i AUDP-a je zasnovano na elektrofiziološkim postupcima koji su glavna potpora kliničkom istraživanju. Znatno udio akutno dijagnosticiranih pacijenata sa GBS se ne mogu kategorizirati zbog lako dostupnih živaca (živcima gornjih i donjih udova se može lako pristupiti površinskim elektrodama koje se koriste u elektrofiziologiji) koji su zahvaćeni toliko opsežno da nisu ekscitabilni ili su fiziološki normalni. Ni jedno ni drugo stanje nije informativno za potrebnu klasifikaciju poremećaja (54). Nadalje, elektrofiziološka snimanja su dvosmislena, mijenjaju se tijekom kliničkog ispitivanja u svakog pojedinca, na početku sa uzorkom AUDP-a, a kasnije sa uzorkom AMAN-a (reverzibilni blok provođenja) (55).

Molekularna arhitektura nodalnog kompleksa se sastoji od specijaliziranih nodalnih, paranodalnih i jukstaparanodalnih domena koje posreduju glijalno-aksonalne interakcije i pružaju temelj za istraživanja minuciozne patogeneze GBS-a (56). Nodalno područje je bogato potencijalnim antigenima, uključujući proteine i glikolipide i funkcionalno je veoma osjetljivo na patološke preturbacije potaknute depozitima antitijela, aktivacijom komplementa i regrutacijom makrofaga. Blok nodalnog provođenja, glijalnog ili aksonalnog porijekla, može se zbiti brzo, ali funkcionalnost može biti povraćena u jednako kratkom vremenskom periodu putem lokalnog popravka oštećenih membrana. Nasuprot tome, potpuna aksonalna transakcija (koja je uvijek praćena Wallerovom degeneracijom završetka ozljeđenog neurona koji je još spojen sa završetkom aksona) (57) osobito ako je smještena proksimalno u korijenima živaca

na većoj udaljenosti od cilja inervacije, biti će trajno nepopravljiva ozljeda jer se regeneracija ne može učinkovito odviti na većim udaljenostima (12).



Slika 4. Glavne podvrste sindroma Guillain-Barré u kojima protutijelima posredovani efektorni putevi, uključujući aktivaciju komplementa, uzrokuju oštećenje glijalne ili aksonalne membrane s posljedičnim poremećajem provođenja. Dostupno s: <https://www.investorvillage.com/smbd.asp?mb=17828&mn=6839&pt=msg&mid=15801924>

1.4.4. Klinička klasifikacija i dijagnoza

U tipičnom GBS-u, rapidno progresivna bilateralna slabost je glavni prezentirajući simptom u većine pacijenata (58). Slabost je tipično opisana kao uzlazna i obično započinje distalno u donjim ekstremitetima, ali može početi i proksimalnije u nogama ili rukama. Potonji uzorak može dati pogrešan klinički utisak piramidalne lezije (u razini leđne moždine ili iznad), ali se može lako objasniti fokalnim blokom provođenja u razini lumbalnih i cervikalnih živčanih korijena umjesto niz cijelu dužinu živčanog vlakna (12). Manji broj pacijenata se očituje paraparezom koja se može zadržati tijekom bolesti, (59) a ostali bolesnici mogu imati i zahvaćene kranijalne živce, iz čega proizlazi facijalna, okulomotorna ili

bulbarna slabost, kao u Miller-Fisher sindromu, koji se može naknadno proširiti i zahvatiti udove. Uz slabost, pacijenti mogu početno imati i senzorne znakove, ataksiju i značajke autonomne disfunkcije. Mišićna ili radikularna bol, često, ali ne i uvijek u spinalnoj regiji, je još jedan od frekventnijih početnih znakova, što može otežati dijagnozu, budući da bol može prethoditi slabosti u trećine bolesnika (60). Simptomi prethodne infekcije mogu biti previše neodređeni da bi se ubrojili u kliničku sliku, ali mogu biti informativni, poglavito u slučaju floridnog gastroenteritisa (12). Većina pacijenata ima ili razvija smanjene tetivne reflekse u zahvaćenim udovima. Refleksi mogu u početku biti normalni, posebno u čistim motornim i aksonalnim oblicima poremećaja ili u nekoliko zabilježenih slučajeva može se raditi o hiperrefleksiji (61). Prema dijagnostičkim kriterijima za GBS, pacijenti imaju progresiju slabosti unutar 4 tjedna, no većina njih dostiže najnižu točku unutar 2 tjedna (16). Progresija može trajati i do 6 tjedana nakon nastupa (subakutni GBS) u rijetkim slučajevima (62). Tijekom progresivne faze, 20-30% pacijenata razvija respiratorno zatajenje i trebaju umjetnu ventilaciju na jedinici intenzivne njege (16). Kliničko stanje u najmanje 25% pacijenata se pogoršava tijekom ili kratko nakon liječenja sa intravenskim imunoglobulinima (IVIg) ili izmjenama plazme – zaključak čega je da bi im bilo lošije bez terapije, a ne pokazatelj potpune otpornosti na liječenje (19). Težina i trajanje bolesti su veoma različiti u bolesnika i obuhvaćaju opseg od blage slabosti od koje se pacijenti oporavljaju spontano, do kvadriplegičnih bolesnika i ovisnih o umjetnoj ventilaciji bez znakova oporavka kroz nekoliko mjeseci ili duže. Na kraju, međutim, stanje svih pacijenata se počinje poboljšavati iako bi oporavak mogao biti dugotrajan i rezultirati teškim i trajnim invaliditetom. Tijekom akutne faze, stadija stabilnosti ili čak tijekom oporavka, bolesnici mogu imati znakove ili simptome autonomne disfunkcije poput srčane aritmije koja ponekad zahtijeva pacemaker, pretjerano znojenje, nestabilni krvni tlak ili ileus.

Pregled cerebrospinalnog likvora je bitan prvenstveno zbog isključenja drugih uzroka slabosti koja je povezana sa porastom broja stanica u cerebrospinalnoj tekućini (14). Poremećaj je klasično poznat po svojoj citoalbuminološkoj disocijaciji – kombinacija normalnog broja stanica i povišene razine proteina. Međutim, normalna razina proteina (posebno ako je određena u prvom tjednu nakon početka bolesti) ne čini dijagnozu vjerojatnom ili čak isključuje sindrom Guillain-Barré (63). Osim toga, 15% pacijenata s bolešću ima blago povećanje broja stanica u cerebrospinalnom likvoru (5-50 stanica po μL) (16).

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za Guillain-Barré sindrom.

Značajke potrebne za dijagnozu GBS u kliničkoj praksi
<ul style="list-style-type: none">• progresivna slabost u nogama i rukama (ponekad u početku samo u nogama)• arefleksija (ili sniženi tetivni refleksi) u slabim udovima
Dodatni simptomi
<ul style="list-style-type: none">• progresivna faza traje nekoliko dana do 4 tjedna (često 2 tjedna)• relativna simetrija• blagi osjetni simptomi ili znakovi (nisu prisutni u akutnoj motorno aksonalnoj neuropatiji)• disfunkcija autonomnog živčanog sustava• bol (česta)
Značajke koje bi trebale dovesti u sumnju dijagnozu GBS
<ul style="list-style-type: none">• cerebrospinalni likvor: povišeni broj mononuklearnih ili polimorfonuklearnih stanica (>50 stanica po μL)• teška plućna disfunkcija s malo ili bez slabosti ekstremiteta na početku• znaci teškog osjetnog ispada s blagom ili bez slabosti na početku• poremećaj funkcije mokraćnog mjehura ili crijeva na početku• vrućica na početku• oštar osjetni nivo leđne moždine• perzistirajuća i znatna asimetrija slabosti• ustrajna disfunkcija mokraćnog mjehura ili crijeva• spori napredak slabosti i bez uključenja respiratornog sustava (razmotriti subakutnu upalnu demijelinizacijsku polineuropatiju ili akutni početak kronične upalne demijelinizacijske polineuropatije)

Prilagođeno i dostupno s:

<http://www.imreference.com/neurology/gbs?tmpl=%2Fsystem%2Fapp%2Ftemplates%2Fprint%2F&showPrintDialog=1>

1.4.5. Oblici, atipične i pedijatrijske prezentacije bolesti

Guillain-Barré sindrom je klinički veoma raznolik i uključuje nekoliko klinički karakterističnih oblika, atipičnih formi i slučajeva. Učestalost različitih oblika je dijelom povezana sa geografskim područjem u kojem je bolest prijavljena. GBS može biti ograničen na specifična živčana vlakna, budući da 15% bolesnika sa čistim motornim oblikom bolesti nema nikakvih osjetnih deficita (14). Čisti motorni oblik GBS-a se može pojaviti u pacijenata sa akutnom motorno aksonalnom neuropatijom kao i u onih koji boluju od akutne upalne demijelinizacijske polineuropatije. Akutne čiste osjetne neuropatije su dobro prepoznate, ali ne udovoljavaju postojećim dijagnostičkim kriterijima za GBS (64). Kako bilo, još nije jasno smatraju li se akutne čiste osjetne neuropatije oblikom GBS-a. Miller-Fisherov sindrom je jedan od oblika Guillain-Barré sindroma koji čini 5% slučajeva u zapadnoj Europi, iako bi prevalencija mogla biti viša u nekim područjima poput Tajvana i Japana (65). Miller-Fisher

sindrom karakterizira trijada: oftalmoplegija, ataksija i arefleksija. U kliničkoj praksi je često popraćen i sa zahvaćenim kranijalnim živcima i može progredirati do slabosti udova (preklapanje Guillain-Barré i Miller-Fisher sindroma) (66). Jednako tako, Miller-Fisherov sindrom, definiran prisutnošću anti-GQ1b protutijela, može se predstaviti isključivo kao izolirana paraliza očnog živca. Drugi regionalni oblik je tzv. faringealno-brahijalni oblik GBS-a. Najčešći atipični oblik bolesti je paraparetički, gdje je pareza ograničena na noge, ali većina pacijenata kasnije razvija i parezu ruku sa osjetnim ispadima, niski ili odsutni refleksi odnosno elektrofiziološke promjene u tim živcima (59). GBS može biti teško dijagnosticirati u djece, pogotovo predškolske dobi jer su njihovi opisi simptoma atipični, a neurološki pregled je veliki izazov (67, 68). Dakle, iako se dijagnoza GBS-a uglavnom postavlja bez većih teškoća, može biti izazovna, pogotovo u mlađe djece, atipičnih slučajeva, pacijenata s jakom boli kojoj prethodi slabost, u zemalja s niskim dohotkom i lošim dijagnostičkim uvjetima te širokoj diferencijalnoj dijagnozi koja ovisi o kliničkoj prezentaciji, dobi i zemlji porijekla pacijenta (12).

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza brzoprogresivne slabosti udova (sa ili bez respiratornog zatajenja).

CNS
• encefalitis, akutni diseminirani encefalomijelitis, transverzalni mijelitis, kompresija moždanog debla ili leđne moždine, leptomeningealni maligni proces
Motorni neuroni
• poliomijselitis, anteriorni mijelitis uzrokovan virusom Zapadnog Nila, amiotrofična lateralna skleroza, progresivna spinalna mišićna atrofija
Pleksus
• neuralgična amiotrofija, dijabetes mellitus
Živčani korijeni
• GBS, akutni nastup kronične upalne demijelinizirajuće neuropatije, lajmska bolest, radikulitis uzrokovan citomegalovirusom, radikulitis uzrokovan HIV-om, leptomeningealni maligni proces
Periferni živci
• GBS, akutni nastup kronične upalne demijelinizirajuće neuropatije, jatrogena, toksična miopatija-neuropatija kritične bolesti, vaskulitis, difterija, porfirija, nedostatak tiamina, lajmska bolest, metabolički ili elektrolitski disbalans (hipokalemija, fosfatemija, magnezijemija, hipoglikemija)
Neuromišićna sveza
• mijastenija gravis, botulizam trovanje
Mišići
• miopatija-neuropatija kritične bolesti, mitohondrijska bolest, akutna rabdomioliza, polimiozitis, dermatomiozitis

Prilagođeno i dostupno s: <http://www.imreference.com/neurology/gbs>

1.4.6. Elektrofiziološka klasifikacija

GBS se dijagnosticira klinički, ali istraživanja živčane provodljivosti pomažu pri potvrdi dijagnoze, razlikovanju aksonalne i demijelinizirajuće podvrste i može se povezati sa prognozom bolesti. Abnormalnosti živčane provodljivosti su najizraženije 2 tjedna nakon početka slabosti (54). Nalaz istraživanja živčane provodljivosti može biti normalan, osobito rano tijekom bolesti. Da bi se povećala dijagnostička vrijednost trebalo bi ispitati najmanje četiri motorna živca, tri osjetna živca, F-valove i H-reflekse. Tako provedeno elektrofiziološko ispitivanje omogućava kliničarima podijeliti GBS na akutnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, akutnu motorno aksonalnu neuropatiju, akutnu motornu i osjetnu aksonalnu neuropatiju (69). Elektrofiziološko ispitivanje u pacijenata sa akutnom upalnom demijelinizacijskom polineuropatijom pokazuje značajke demijelinizacije, uključujući produženu distalnu motornu latenciju, smanjena brzina živčanog provođenja, produžena latencija F-vala, povećana temporalna disperzija i blokovi provođenja. Osjetni potencijal suralnog živca je često očuvan (70). Značajke aksonalnog GBS-a (akutna motorno aksonalna neuropatija ili akutna motorna i senzorna aksonalna neuropatija) su smanjene motorne, osjetne amplitude ili oboje. Neki bolesnici imaju prolazne blokove provođenja ili usporavanja koja se brzo oporavljaju za vrijeme trajanja bolesti, tzv. zatajenje reverzibilne provodljivosti (71). Ta prijelazna značajka bi mogla u početku ukazivati na akutnu upalnu demijelinizacijsku polineuropatiju umjesto akutne motorno aksonalne neuropatije i pokazuje da serijska elektrofiziološka ispitivanja provođenja tijekom tjedana su potrebna za pouzdanu rasčlambu između dva navedena oblika GBS-a. Prolazne blokade su vjerojatno uzrokovane oštećenjem provođenja Ranvierovog čvora, zbog učinka antigangliozidnih protutijela u onim slučajevima u kojima su otkriveni. Istraživanja živčanog provođenja mogu imati i prognostičku vrijednost jer bolesnici sa znakovima demijelinizacije češće trebaju mehaničku ventilaciju i niski spoj mišićnih akcijskih potencijala su najdosljedniji nalazi prognoze slabog ishoda. Pacijentima sa dijagnosticiranom akutnom motorno aksonalnom neuropatijom se mogu oporavljati veoma sporo i nepotpuno ili brzo vjerojatno zbog obnove prolaznog bloka provođenja. Na osnovi dosadašnjih kliničkih istraživanja, razlikovanje AUDP-a i AMAN-a ne implicira da bolesnici trebaju posebno ili prilagođeno imunološko liječenje (12). Potrebno je provesti još dodatnih istraživanja da bi se utvrdili elektrofiziološki kriteriji za GBS, njegove podvrste i precizno ocrtale veze između tih blokova provodljivosti, prisutnost antigangliozidnih protutijela, učinak terapije i ishod (72).

1.4.7. Terapijski pristup

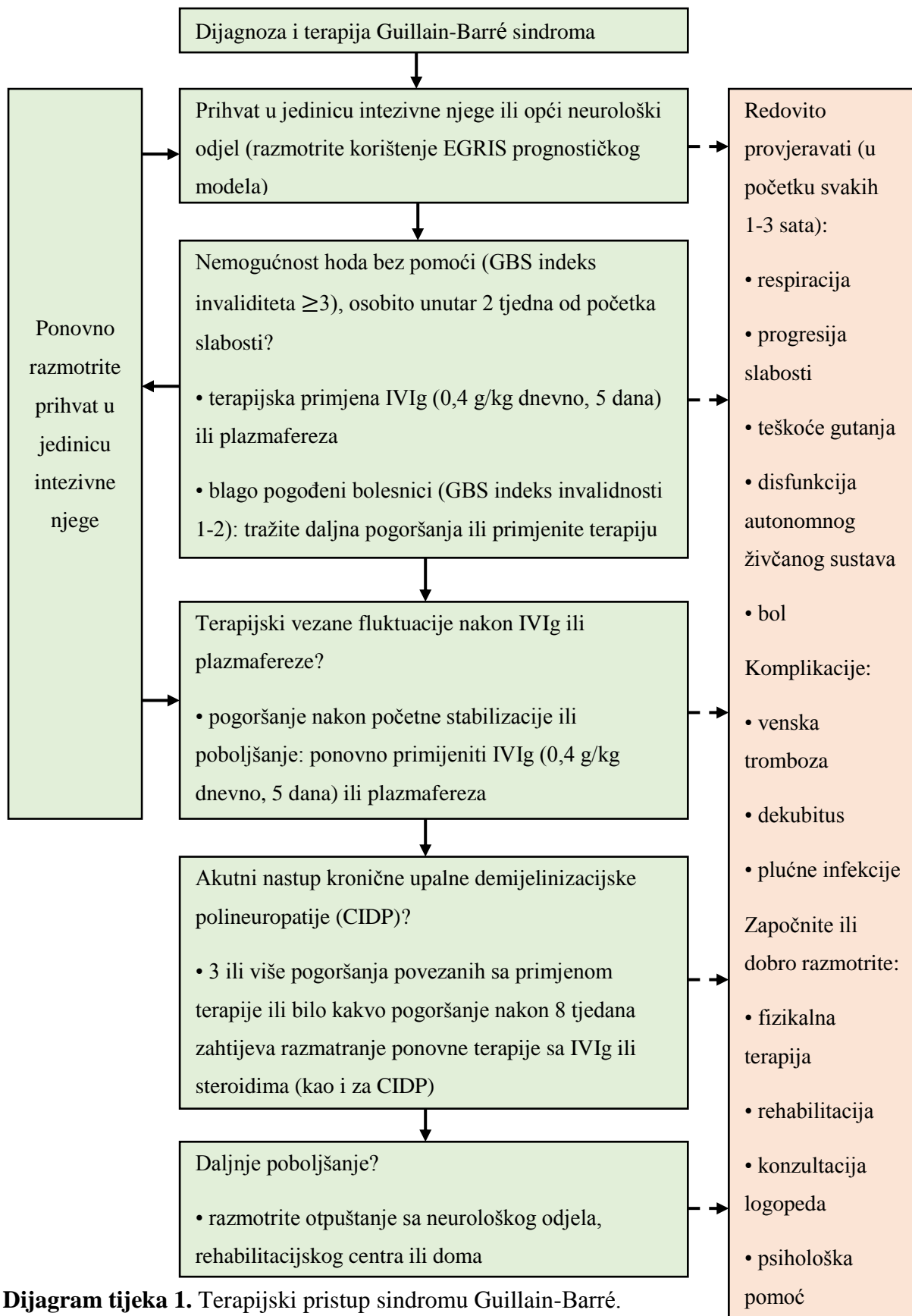
GBS je potencijalno životno ugrožavajuća bolest. Opća zdravstvena njega i imunološka terapija su neophodni. Potrebna je velika pozornost potpunoj njezi da bi spriječila ili rukovodila sa mogućim komplikacijama (18). Mjere uključuju monitoriranje respiratorne funkcije redovitim mjerenjem vitalnog kapaciteta i drugih kliničkih ishoda te pravovremeno premještanje na odjel intenzivne njege kad je to potrebno. U svrhu olakšavanja pri donošenju odluke, kod zaprimanja pacijenta u bolnicu, može se koristiti ocjenska ljestvica Erasmus GBS respiratorne insuficijencije jer određuje vjerojatnost da će pacijent trebati umjetnu ventilaciju (73). Od ostalih pitanja koja zahtijevaju pozornost su srčano i hemodinamsko monitoriranje (autonoma disfunkcija), profilaksa duboke venske tromboze, upravljanje nad mogućom disfunkcijom mokraćnog mjehura i crijeva, rano započinjanje sa fizikalnom terapijom i rehabilitacijom i psihosocijalna podrška. Dvije trećine pacijenata sa GBS-om pati od boli koja može biti vrlo jaka i trajati mjesecima (60). Međutim, ne postoji dovoljno dokaza koji bi podržali uporabu bilo koje posebne farmakološke intervencije u ovih bolesnika (74).

Nekoliko randomiziranih kontroliranih studija israživalo je učinak imunoterapije u GBS-u proteklih nekoliko desetljeća. Intravenski imunoglobulini (IVIg) i plazmafereza su se pokazali učinkovitim (75). No, većina ovih studija je provedena u Europi i Sjevernoj Americi gdje većina pacijenata boluje od akutnog upalnog demijelinizirajućeg polineuropatskog oblika bolesti. Ako se krene sa intravenskim imunoglobulinima ili izmjenom plazme, trebalo bi u principu početi što prije, prije nego dođe do nepovratnog živčanog oštećenja. Pet serija izmjene plazme (svaka izmjena sadrži 2-3 L plazme prema tjelesnoj masi) tijekom 2 tjedna je prihvatljiva, korisna procedura ukoliko se započne unutar 4 (još bolje 2) tjedna od početka bolesti u pacijenata sa GBS-om koji nisu u stanju hodati bez pomoći (GBS ljestvica invalidnosti >2) (76). Pacijenti sa GBS-om, koji su još u mogućnosti hodati, bi se mogli oporaviti brže nakon dvije serije izmjene plazme nego da se ista ne primjeni. IVIg su dokazano učinkoviti, u bolesnika koji nisu u mogućnosti hodati bez pomoći, ako se započne liječenje unutar prva 2 tjedna nakon početka slabosti. Je li povoljnija ukupna IVIg doza (2 g/kg tjelesne mase) primjenjena tijekom 2 dana (1 g/kg dnevno) ili ako se daje tijekom 5 dana (0,4 g/kg dnevno) nije nam poznato. Koristeći se rezultatima randomiziranog multicentričnog istraživanja došlo se do spoznaje da terapija intravenskim imunoglobulinima primjenjena tijekom 5 dana može izazvati manje nuspojave, a djeca koja primaju IVIg u kraćem vremenskom periodu imaju češće fluktuacije povezane sa liječenjem (77).

Iako su IVIg i izmjene plazme dokazano učinkoviti, mnogi oboljeli od GBS-a nastavljaju razvijati tešku slabost i dugi tijek bolesti, često s nepotpunim oporavkom, boli i umorom. Stoga je potrebno bolje liječenje. Iznenadujuće, oralni steroidi i intravenski metilprednizolon nisu od koristi u ovom poremećaju (78). Kombinacija IVIg-a i metilprednizolona nije učinkovitija od samog IVIg-a, iako bi mogao postojati dodatni kratkoročni učinak nakon poznatih prognostičkih čimbenika (79). Također, kombinacija izmjene plazme praćene primjenom IVIg-a nije u značajnijoj mjeri bolja od same izmjene plazme ili IVIg-a (80). Ne postoje dokazi koji bi potvrdili da je druga primjena IVIg-a učinkovitija u bolesnika sa GBS-om kojima se stanje nastavlja pogoršavati. Istraživači u Nizozemskoj proučavaju mogu li pacijenti sa lošijom prognozom GBS-a, definiranom koristeći modificiranu ocjensku ljestvicu Erasmus GBS (mEGOS), ostvariti korist od druge serije IVIg-a koja je primijenjena kratko vrijeme nakon prve serije (81). Postoji i međunarodna inačica navedene studije u kojoj istraživači proučavaju navedeni učinak koristeći opservacijsku, prospektivnu otvorenu studiju koja je vođena kao dio međunarodnog istraživanja o ishodu GBS-a, podržana od konzorcija o upalnoj neuropatiji (Inflammatory Neuropathy Consortium), kojem je cilj doprinijeti širem razumijevanju glavnih uzročnih čimbenika bolesti. Potpuno novi pristup je istražen u randomiziranom kontroliranom pokusu vezanom za lijek ekulizumab – humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže velikim afinitetom za faktor komplementa C5 i priječi njegovo razdvajanje na C5a i proupalni, citolitički C5b-9 kompleks (82, 83). Ipak, za sada su jedino IVIg i plazmafereza dokazano učinkovita terapija GBS-a. IVIg su prikladniji za primjenu, široko dostupni i općenito imaju manje nuspojave, pa su zamijenili izmjenu plazme kao poželjnu terapiju u mnogim centrima. Nedostatak IVIg-a je visoka cijena – glavni razlog zašto neki centri i dalje koriste izmjenu plazme. U zemljama s niskim dohotkom, IVIg i standardna terapija izmjenom plazme mogu biti preskupi ako imaju veći broj pacijenata. Potrebna su hitno nova istraživanja o poboljšanju tijeka i ishoda GBS-a (12).

Kad je riječ o Miller-Fisher sindromu, zasada nema randomiziranih kontroliranih pokusa vezanih za učinak izmjene plazme ili primjene IVIg-a. Opservacijske studije navode na zaključak da konačni ishod u pacijenata sa Miller-Fisher sindromom je općenito dobar. Opsežna japanska nekontrolirana opservacijska studija je otkrila da je IVIg blago ubrzao poboljšanje oftalmoplegije i ataksije, ali vremena nestanka ovih simptoma su slična kod sve tri promatrane skupine: IVIg, plazmafereza i grupa u kojoj nije provedeno liječenje.

Zaključeno je da IVIg i izmjena plazme nisu imali učinak na ishod pacijenata sa Miller-Fisher sindromom, po svoj prilici zbog dobrog prirodnog oporavka (84).



Prilagođeno

i

dostupno

s:

<http://www.thelancet.com/cms/attachment/2049099247/2058562166/gr3.jpg>

U oko 10% pacijenata liječenih sa IVIg-om ili izmjenom plazme će se pogoršati stanje nakon početnog poboljšanja ili stabilizacije, odnosno imati će terapijski vezane fluktuacije (85). Fluktuacije se obično javljaju unutar prvih 8 tjedana nakon početka liječenja. Zamijećeno je da je ponavljano liječenje (2 g IVIg/kg kroz 2-5 dana) od koristi u ovih bolesnika. Iako ni jedno randomizirano kontrolirano istraživanje nije ukazalo da je ponovljeno liječenje od koristi u slučaju terapijom uzrokovanih fluktuacija, česta je procedura u mnogim centrima (84). Pacijenti sa GBS-om i fluktuacijama su u većoj mogućnosti imati produženi imunološki odgovor koji uzrokuje trajno oštećenje živaca ili funkcionalnu blokadu, a to zahtijeva dulju terapiju nego uobičajena njega. Neki pacijenti kojima je početno dijagnosticiran GBS mogu imati nekoliko epizoda pogoršanja. Drugi pak imaju brzoprogresivni tijek poput GBS-a, ali naknadno imaju daljnju progresiju preko 4 tjedna. U tih bolesnika se često nameće pitanje je li dijagnoza i dalje u skladu sa GBS-om ili pacijent ima kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju sa akutnim nastupom (12). U nizu prospektivnih studija, oko 5% bolesnika sa početnom dijagnozom GBS-a je na kraju imalo potvrđen akutni nastup kronične upalne demijelinizirajuće polineuropatije (81, 86). Dijagnoza takve vrste neuropatije bi se trebala uzeti u obzir kad se radi o bolesnicima sa GBS-om koji su imali tri ili više puta razdoblja kliničkog pogoršanja ili kad je nastupilo novo pogoršanje 8 tjedana nakon početka slabosti. Takva sekundarna pogoršanja bi trebala biti prepoznata jer se pacijenti oboljeli od GBS-a sa terapijski povezanim fluktuacijama mogu poboljšati nakon ponovnog liječenja, dok osobe sa akutnim nastupom kronične upalne demijelinizacijske neuropatije obično trebaju kroničnu terapiju održavanja intravenskim imunoglobulinima ili prebacivanjem na kortikosteroidno liječenje (12).

1.4.8. Ishod i predviđanje ishoda

GBS je još uvijek životno ugrožavajući poremećaj s čestim morbiditetima, čak i kod primjene najboljeg dostupnog liječenja. Stope mortaliteta u Europi i Sjevernoj Americi odstupaju između 3% i 7%, a odstupanja su još veća u drugim zemljama koja raspolažu sa relevantnim podacima (87-89). Pacijenti mogu umrijeti za vrijeme akutnog progresivnog stadija, najvjerojatnije zbog respiratorne insuficijencije, pulmonarnih komplikacija ili disfunkcije autonomnog živčanog sustava uključujući aritmije. Međutim, smrt se može javiti i u kasnom stadiju kada je bolesnik otpušten iz jedinice intenzivne njege na kliniku za neurologiju, što ukazuje na važnost produženog i ažurnog praćenja te opće njege (89). Hitne situacije se mogu javiti nakon zakašnjele dijagnoze, pogotovo u mlađe djece (68). Pacijenti koji prežive GBS često se žale na ispade koji mogu imati značajan učinak na dnevne

aktivnosti i kvalitetu života (90). Oko 20% bolesnika sa GBS-om ne može hodati bez pomoći 6 mjeseci nakon početka bolesti. Većina ih ima zaostalu bol i umor što može dijelom može biti zbog trajnog aksonalnog gubitka (91, 92). Mnogi od njih moraju promjeniti posao i dnevne aktivnosti, čak i nakon dostignute dobre razine funkcionalnosti (93). Većina poboljšanja se dogodi tijekom prve godine, ali pacijenti mogu pokazivati daljnji oporavak i nakon 3 godine i više (94). Klinički tijek i ishod bolesti je veoma varijabilan i potrebno je na vrijeme prepoznati pacijente sa slabijim ishodom zbog personalizacije i unaprjeđenja terapije. Prognostički modeli mogu biti od pomoći kod identifikacije bolesnika koji trebaju dodatno liječenje i nadzor. Osobine pacijenata vezane za lošiju prognozu ishoda u GBS-u su starija dob (>40 godina), prethodni proljev (ili infekcija sa *C. jejuni* u protekla 4 tjedna) i visoka invalidnost. Erasmusova ljestvica ishoda za GBS je zasnovana na navedene 3 kliničke karakteristike i može se koristiti 2 tjedna nakon prijama pacijenta da bi se predvidjela sposobnost za hodaње za 6 mjeseci (95). Modificirana Erasmusova ljestvica ishoda za GBS umjesto karakteristike invalidnosti koristi ljestvicu mišićne snage koju je osmislio Medical Research Council (MRC) i može predvidjeti ishod već 1 tjedan nakon prijama, kada su terapijske intervencije učinkovitije (96). Rizik respiratornog zatajenja je povezan sa stopom progresije bolesti, jačinom slabosti udova, blokom provođenja peronealnog živca i niskim vitalnim kapacitetom. Rizik se može predvidjeti za individualne slučajeve koristeći Erasmusovu ljestvicu respiratorne insuficijencije u GBS, a ona se temelji na jačini slabosti udova (izražena kao MRC zbroj), početku slabosti, paralizi lica i bulbarnoj slabosti (73). Navedeni modeli trebaju biti potvrđeni za upotrebu u djece i pacijenata sa aksonalnim oblikom GBS-a (12).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja:

1. Prikupiti podatke o ukupnom broju oboljelih od akutne upalne poliradikuloneuropatije tj. sindroma Guillain-Barré u Kliničkom bolničkom centru Split u periodu od 2012. do 2016. godine
2. Razvrstati bolesnike sa GBS-om po dobi, spolu, međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB) i podvrsti akutne upalne poliradikuloneuropatije
3. Izračunati učestalost Guillain-Barré sindroma u KBC Split, dobiveni rezultat usporediti sa dostupnim epidemiološkim podacima Republike Hrvatske i ostale svjetske populacije te utvrditi postoji li značajna razlika
4. Utvrditi promjene u mišićnoj snazi po MRC (Medical Research Council) ljestvici po prijemu na Kliniku za neurologiju te po otpustu i dovesti rezultate u korelaciju sa primjenjenom terapijom
5. Utvrditi postojanje prethodne respiratorne ili gastrointestinalne infekcije, vakcinacije i razvijenih protutijela te eventualnu povezanost infekcije s podvrstama GBS-a
6. Izračunati prosječno trajanje hospitalizacije i utvrditi udio pacijenata koji su ovisni o respiratoru te korelaciju sa podvrstom GBS-a

2.2. Hipoteza

Učestalost akutne upalne poliradikuloneuropatije u KBC-u Split nije viša u usporedbi sa ostatkom Republike Hrvatske i ostale svjetske populacije.

3. MATERIЈAL I METODE

3.1. Ispitanici

Ispitanici su svi bolesnici liječeni na Klinici za neurologiju KBC Split u periodu od 2012. do 2016. godine. Kriterij uključenja je utvrđena dijagnoza akutne upalne poliradikuloneuropatije odnosno sindroma Guillain-Barré. U ovo presječno retrospektivno istraživanje je uključeno 54 pacijenta. Isključeni pacijenti su oni koji boluju od kronične upalne demijelinizacijske polineuropatije i drugih neuroloških bolesti koje se očituju sa sličnim simptomima poput transverzalne mijelopatije (Brown-Sequardov sindrom, oštećenja epikonusa, oštećenja konusa, oštećenja anteriornih i centralnih dijelova kralježnične moždine, oštećenja stražnjih funikula), kompresivne (siringomijelija, tumori kralježnične moždine, epiduralni apsces, kronični adhezivni arahnoiditis) i nekompresivne (postinfekcijski ili postvakcinalni mijelitis, idiopatski akutni transverzalni mijelitis, neoplastične i paraneoplastične mijelopatije, mijelopatije vezane uz sistemne autoimunosne bolesti, akutne mijelopatije uzrokovane infekcijom, metaboličke mijelopatije, subakutna kombinirana degeneracija, mijelopatija vezana uz deficit folata i vitamina E, vaskularne mijelopatije i transverzalna mijelopatija uzrokovana manjkom bakra) mijelopatije (1).

Za provedbu istraživanja odnosno korištenje medicinske dokumentacije dobiveno je odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Split.

3.2. Mjesto istraživanja

Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

3.3. Metoda prikupljanja i obrade podataka

Podaci su prikupljeni pretraživanjem središnjeg računala Klinike za neurologiju koristeći šifru G 61.0 međunarodne klasifikacije bolesti (MKB) 10. revizija i arhiva Klinike za neurologiju za 2016. i 2015. godinu, središnji arhiv bolnice Firule za 2014. godinu te arhiva Zavoda za pomorsku medicinu Vojno zdravstvenog središta za 2013. i 2012. godinu. Prikupljeni podaci su uneseni u program Microsoft Excell za obradu podataka i prikazani su u programu za obradu teksta Microsoft Word.

3.4. Opis istraživanja

Radi se o presječnom retrospektivnom istraživanju koje obuhvaća petogodišnje razdoblje od 2012. do 2016. godine. Izvor podataka su bile povijesti bolesti pohranjene u arhivskim prostorijama smještenim na 3 prethodno navedene lokacije. Kod svakog bolesnika su promatrani sljedeći parametri: dob, spol, datum prijama na Kliniku za neurologiju, inačica

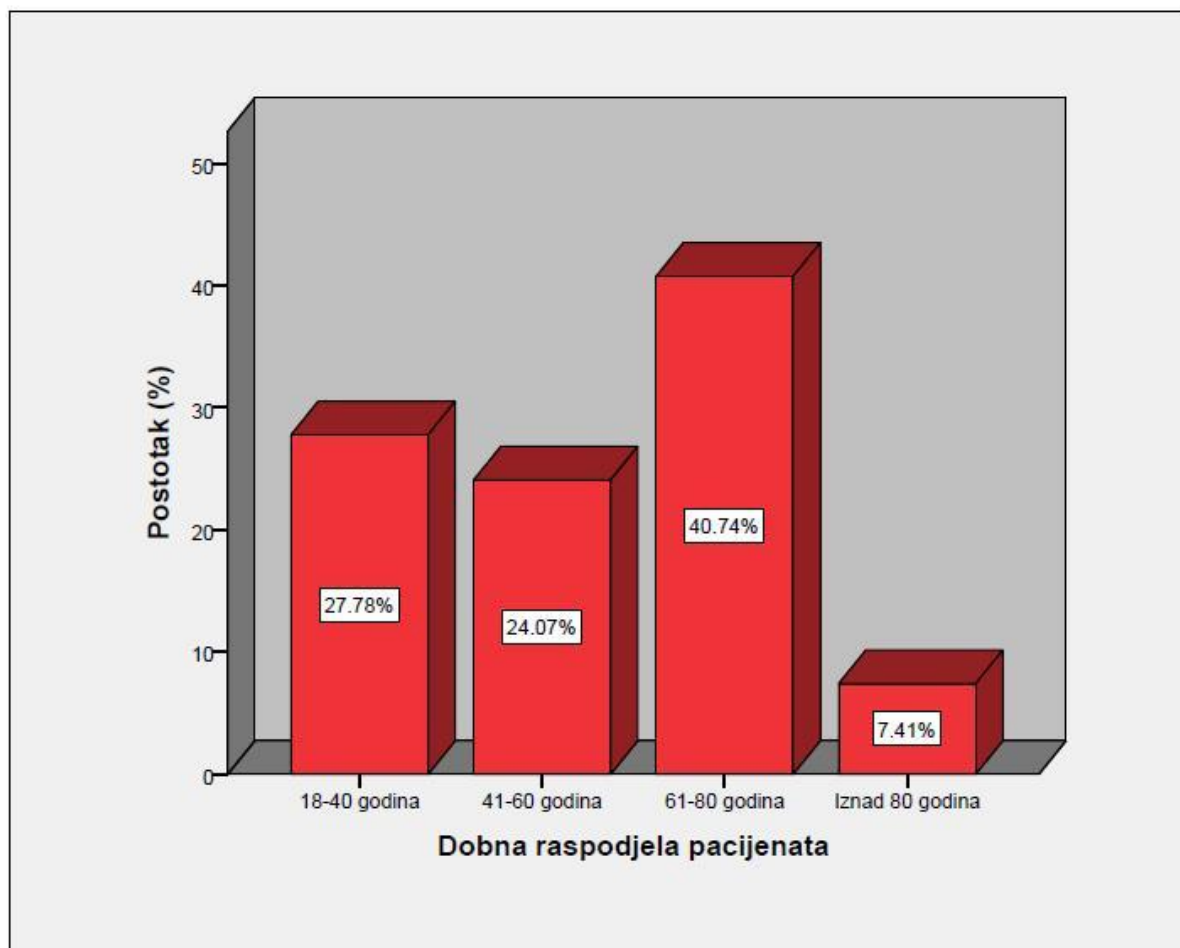
akutne upalne poliradikuloneuropatije, MRC (Medical Research Council) ljestvica mišićne snage po prijemu i otpustu sa Klinike za neurologiju, postojanje prethodne respiratorne ili gastrointestinalne infekcije, protutijela na mogućeg uzročnika infekcije, trajanje hospitalizacije u danima, primijenjena terapija, ovisnost o umjetnoj ventilaciji, i kvaliteta mišićno-tetivnih refleksa (MTR). Kao izvor podataka o populaciji Splitsko-dalmatinske županije korišteni su statistički prikazi posljednjeg popisa stanovništva Republike Hrvatske po gradovima i općinama iz 2011. godine dostupni na web stranici Državnog zavoda za statistiku.

3.5. Statistička obrada

Statistička obrada podataka provedena je koristeći statistički paket IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM, Armonk, NY). Kontinuirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost (mean) \pm standardna devijacija (SD), dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli brojevi i postotci. Razlike između više od 2 skupine, u smislu kontinuiranih varijabli, analizirane su testom analize varijance (ANOVA) sa post-hoc Tukey HSD testom. Razlike između dobivenih vrijednosti kategorijskih varijabli između skupina utvrđene su koristeći Hi-kvadrat test (Pearson χ^2 test). Za usporedbu vrijednosti i utvrđivanje eventualne razlike između MRC-a pri prijemu i pri otpustu korišteni su slijedeći neparametrijski testovi - related-samples Sign test te related-samples Wilcoxon signed rank test. Vrijednosti statističke značajnosti (p) manje od 0,05 su se smatrale statistički značajnima (two-tailed significance).

4. RESULTATI

U ovo presječno retrospektivno istraživanje u razdoblju od 2012. do 2016. godine, pregledom arhivske građe KBC Split, uključena su 54 odrasla pacijenta s potvrđenom dijagnozom Guillain-Barré sindroma. Najmlađi pacijent ima 19 godina, a najstariji 89 godina.

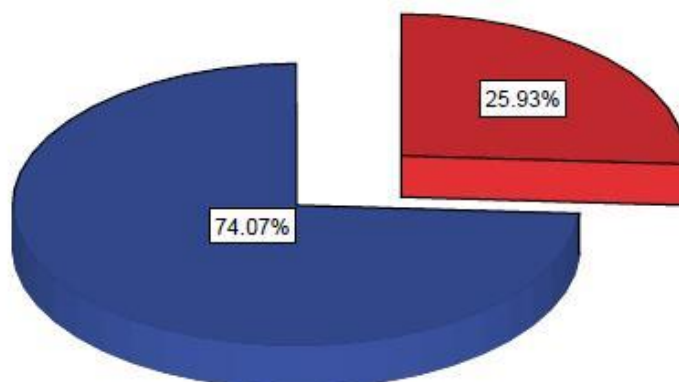


Slika 5. Grafički prikaz oboljelih od GBS-a po dobi u starosnim intervalima.

Najveći dio ukupnog broja oboljelih od GBS-a čine pacijenti u dobnom intervalu od 61 do 80 godina sa udjelom od 40,74%.

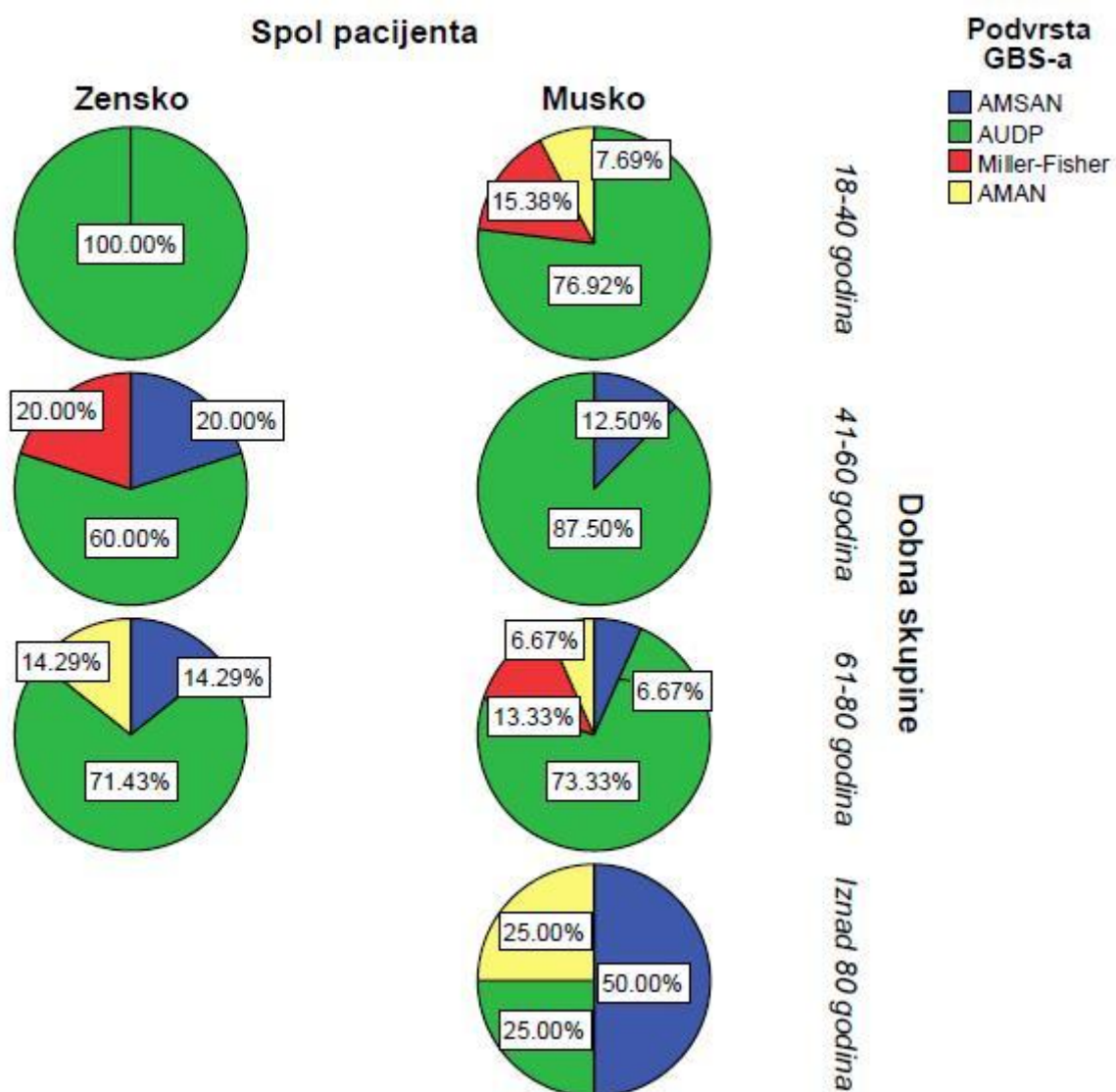
Raspodjela pacijenata po spolu

Spol pacijenta
■ Žensko
■ Muško



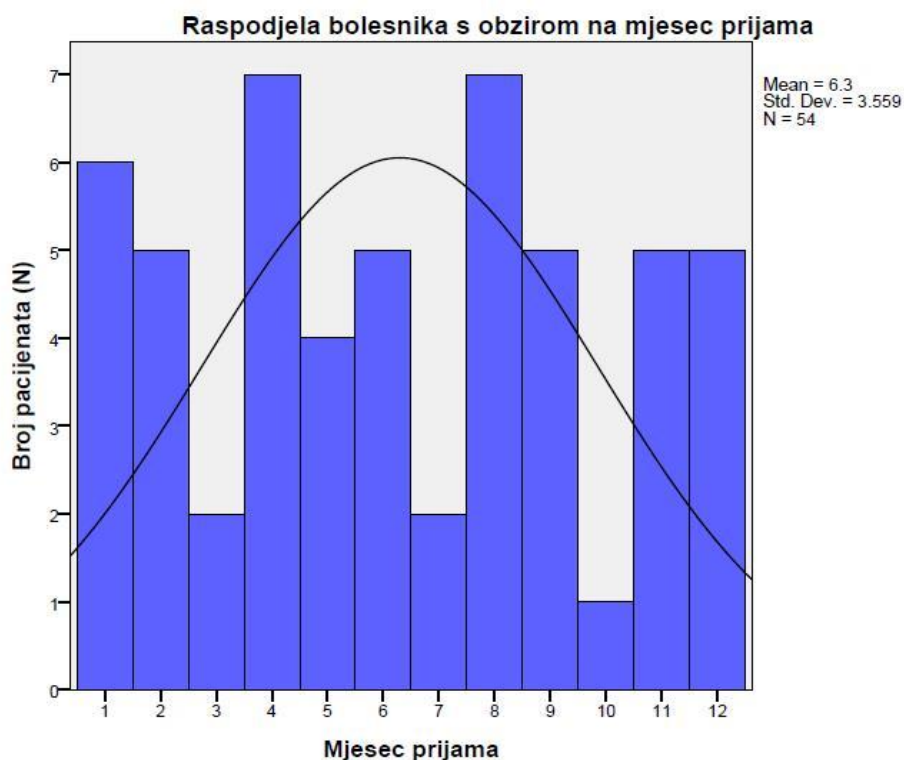
Slika 6. Prikaz raspodjele ukupnog broja pacijenata po spolu.

Od ukupnog broja bolesnika gotovo tri četvrtine, odnosno 74,07%, čine osobe muškog spola, a žene su zastupljene sa 25,93%.



Slika 7. Prikaz ukupnog broja oboljelih po dobi i spolu u usporedbi sa podvrstama GBS-a te njihova zastupljenost.

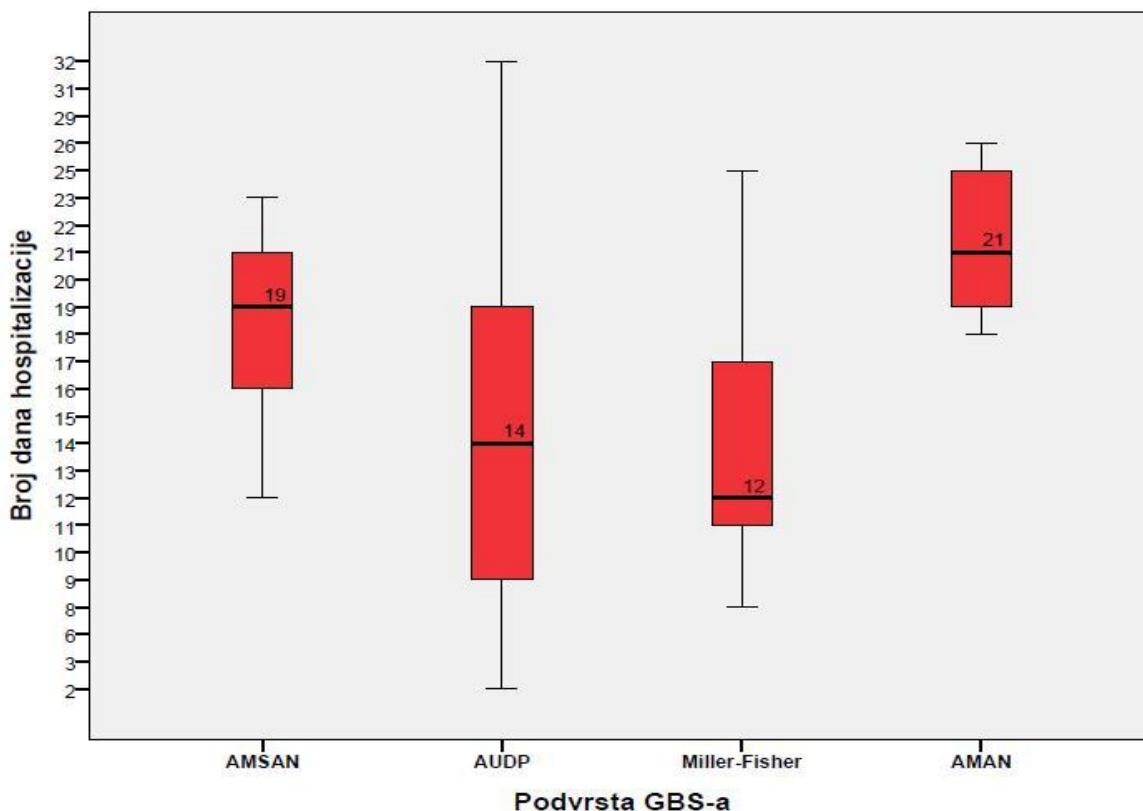
Uzevši u obzir spol, dobne skupine bolesnika i zastupljenost pojedine podvrste GBS-a po njima, AUDP čini većinu bez obzira na spol u svim dobnim skupinama osim kod muškaraca starijih od 80 godina, gdje polovinu svih slučajeva čini AMSAN.



Slika 8. Raspodjela bolesnika s obzirom na mjesec prijama na Kliniku za neurologiju.

Gaussova krivulja pokazuje raspodjelu broja bolesnika kroz mjesece u godini kad su hospitalizirani te se može vidjeti da zbirno, najveći broj slučajeva je evidentiran u proljetnim i ljetnim mjesecima. Godišnji prosjek zaprimanja pacijenata sa ovom dijagnozom je 4.5 pacijenata/mjesečno. Najviše evidentiranih slučajeva je u travnju i kolovozu, a najmanje u listopadu.

Najveći broj bolesnika je proveo 12 dana na liječenju, najkraća hospitalizacija je trajala dva, a najduža 32 dana. Gledajući srednju vrijednost trajanja hospitalizacije na Klinici za neurologiju, ona iznosi 15.54 dana. 54% pacijenata je hospitalizirano u trajanju dužem od 15 dana, a 24% njih je liječeno u razdoblju kraćem od 10 dana.



Slika 9. ANOVA analiza duljine hospitalizacije s obzirom na podvrstu GBS-a.

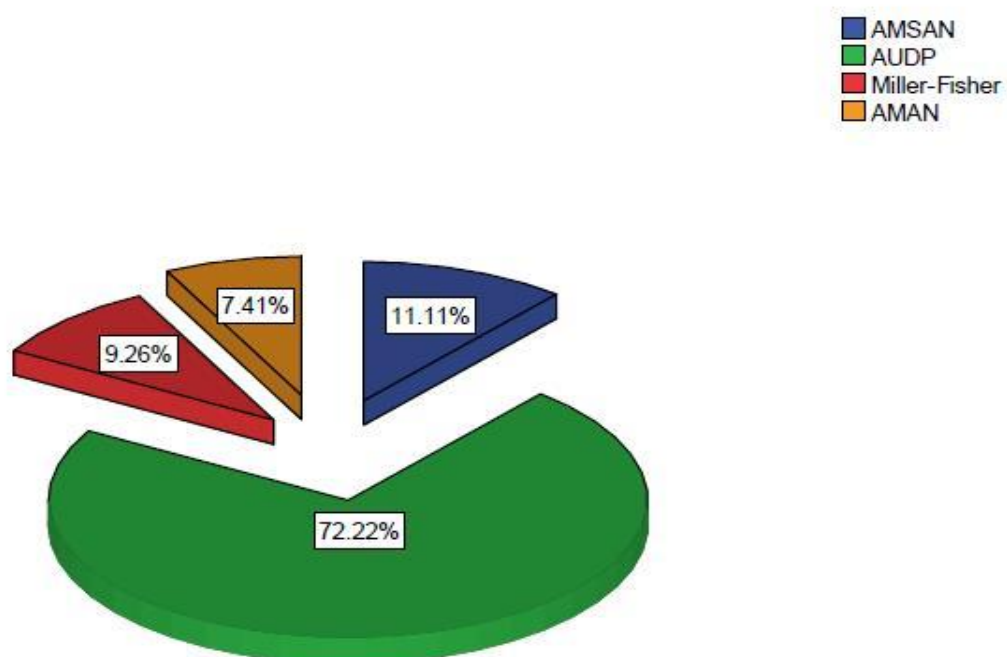
Koristeći ANOVA analizu duljine hospitalizacije prema podvrstama GBS-a, bolesnici koji boluju od AMAN varijante su liječeni prosječno 21 dan, 19 dana osobe sa utvrđenim AMSAN oblikom, 14 dana oboljeli od AUDP-a, a 12 osobe kojima je dijagnosticiran Miller-Fisher sindrom. Granice 95% raspona pouzdanosti za AMSAN su od 14.21 do 22.46, za AUDP su od 12.04 do 17.19, za Miller-Fisher sindrom su od 6.34 do 22.86 i za AMAN iznose od 16.06 do 26.94. Među oblicima GBS-a nije bilo značajne razlike u trajanju hospitalizacije jer se preklapaju njihovi rasponi pouzdanosti.

Tablica 4. Izračun incidencije GBS-a u SDŽ po godinama od 2012. do 2016.

Godina	Broj slučajeva	Broj stanovnika SDŽ		Incidencija
2016.	10	/454 798	x 100 000	2.20
2015.	11			2.41
2014.	7			1.54
2013.	11			2.41
2012.	15			3.30

Prema posljednjem popisu stanovništva Republike Hrvatske, u Splitsko-dalmatinskoj županiji ukupno je živjelo 454 798 ljudi (97). Shodno tome, izračunata je incidencija GBS-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji. 2016. godine je evidentirano 10 slučajeva te je incidencija GBS-a 2.20 na 100 000 stanovnika, 2015. godine 11 slučajeva i incidencija 2.41 na 100 000, 2014. godine 7 slučajeva i incidencija 1.54 na 100 000, 2013. godine 11 slučajeva i incidencija 2.41 na 100 000 te 2012. godine 15 slučajeva sa incidencijom od 3.30 na 100 000 stanovnika. Prosječna petogodišnja incidencija (2012. – 2016.) GBS-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji iznosi 2.37 na 100 000 stanovnika.

Raspodjela pacijenata s obzirom na podvrstu GBS-a



Slika 10. Prikaz udjela pacijenata s obzirom na podvrstu GBS-a.

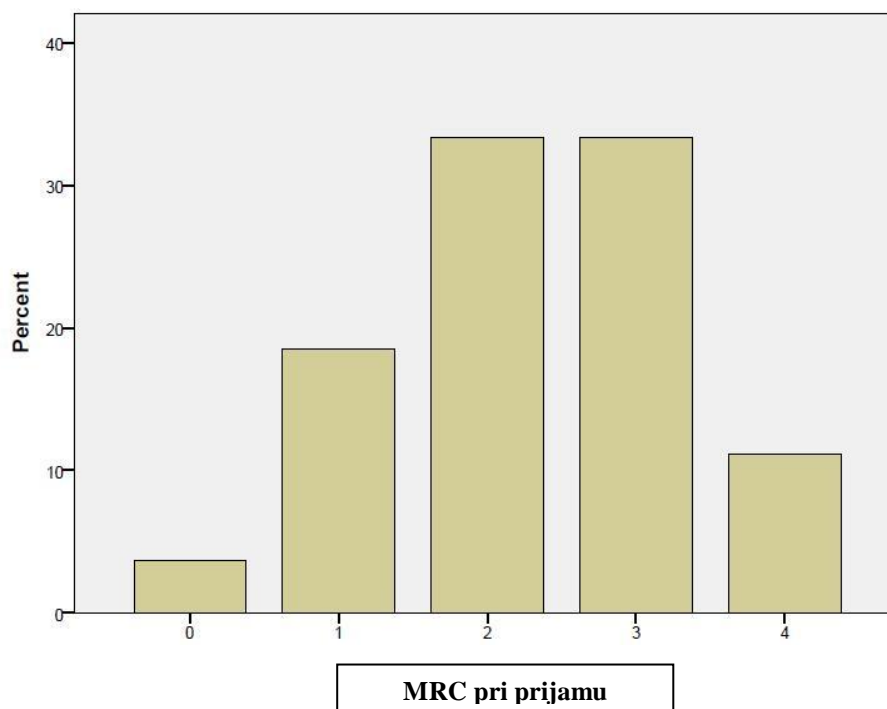
Najzastupljenija podvrsta GBS-a među pacijentima je AUDP sa 72,22%, potom slijedi AMSAN sa 11,11%, sindrom Miller-Fisher sa 9,26% i AMAN sa 7,41%.

Tablica 5. MRC ljestvica pri prijamu i otpustu sa Klinike za neurologiju.

	Broj slučajeva	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum	Percentili		
						25.	50. (medijan)	75.
MRC pri prijamu	54	2.30	1.021	0	4	2.00	2.00	3.00
MRC pri otpustu	53	2.81	1.401	0	5	2.00	3.00	4.00

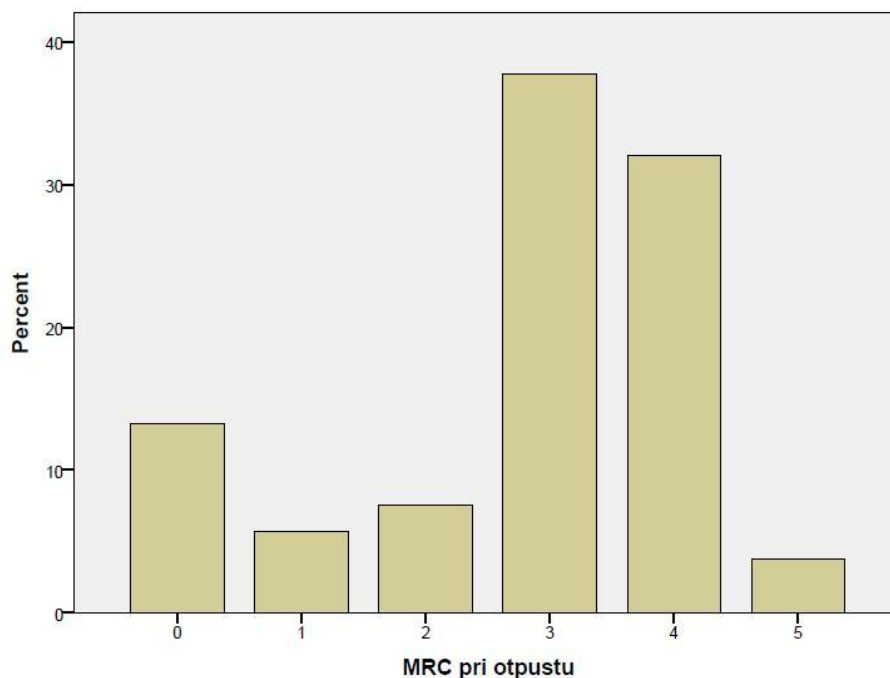
Srednja vrijednost MRC pri prijamu je 2.30. Za MRC pri otpustu srednja vrijednost je viša i iznosi 2.81.

Prema neparametrijskim testovima – related samples Sign Test i Wilcoxon Matched-pairs Signed Rank Test postoji značajna razlika između MRC nakon otpusta sa Klinike u usporedbi sa MRC pri prijamu; na statističkoj razini srednja vrijednost 2.81 naprama 2.30, $p < 0.001$.



Slika 11. Strukturirani grafički prikaz MRC ljestvice pri prijemu na Kliniku za neurologiju.

Vrijednosti 2 i 3 MRC ljestvice mišićne snage čine najveći udio, odnosno 66,6% pri prijemu na Kliniku za neurologiju.



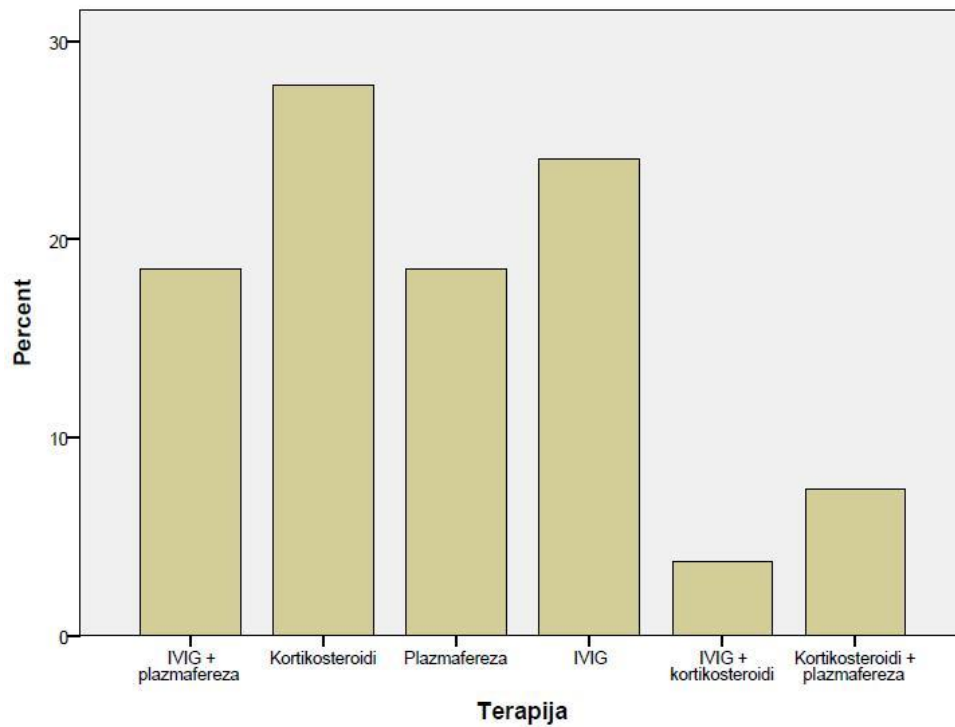
Slika 12. Strukturirani grafički prikaz MRC ljestvice po otpustu sa Klinike za neurologiju.

Pri otpustu su najzastupljenije vrijednosti 3 i 4 sa udjelom od 68,5%, što grafički prikazuje znatno poboljšanje kliničkog statusa pacijenata nakon provedenog liječenja.

Tablica 6. Vrijednosti MRC ljestvice pri otpustu sa Klinike nakon primijenjene terapije.

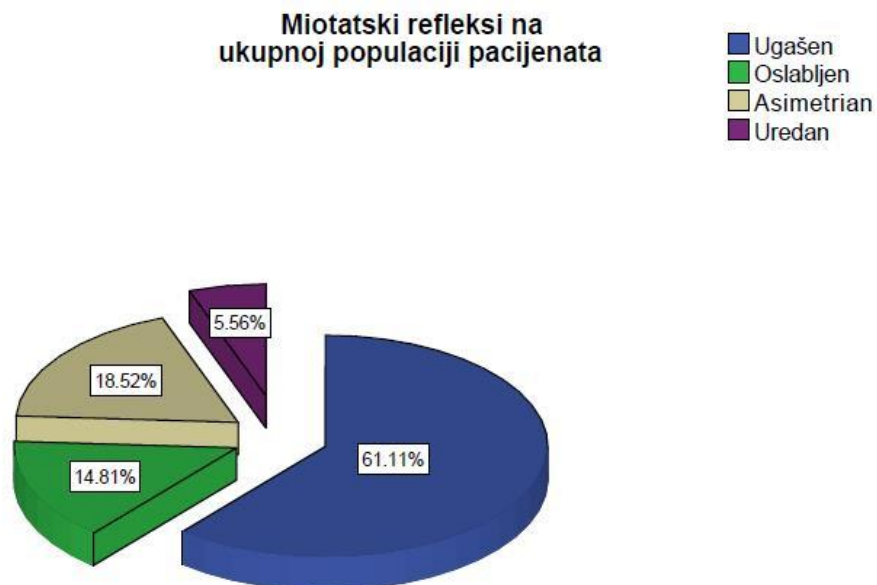
					95% CI za srednju vrijednost			
	N	Srednja vrijednost	Std. devijacija	Std. pogreška	Donja granica	Gornja granica	Min.	Max.
IVIg + plazmafereza	10	2.90	.876	.277	2.27	3.53	1	4
Kortikosteroidi	14	3.43	1.089	.291	2.80	4.06	0	4
Plazmafereza	10	2.00	1.826	.577	.69	3.31	0	4
IVIg	13	3.00	1.414	.392	2.15	3.85	0	5
IVIg + kortikosteroidi	2	.50	.707	.500	-5.85	6.85	0	1
Kortikosteroidi + plazmafereza	4	3.00	.816	.408	1.7	4.30	2	4
Ukupno	53	2.81	1.401	.192	2.43	3.20	0	5

Najviše srednje vrijednosti MRC ljestvice pri otpustu imaju osobe liječene kortikosteroidima (3.43), intravenskim imunoglobulinima (3.00), kombinacijom kortikosteroida i plazmafereze (3.00) te intravenskim imunoglobulinima uz izmjenu plazme (2.90). MRC vrijednost ne ovisi samo o primjenjenoj terapiji, već i o drugim parametrima koji u ovoj studiji nisu provjeravani poput fizikalnog statusa, ostalih komorbiditeta, dob, spol.



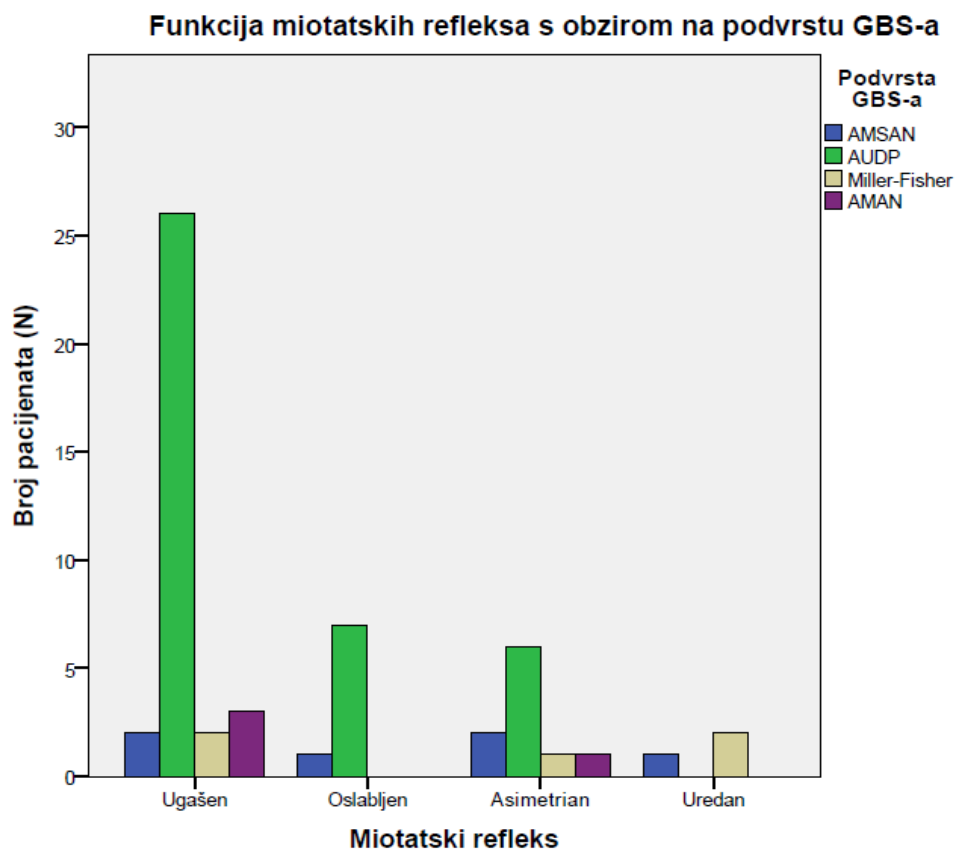
Slika 13. Grafički prikaz udjela pojedine ordinirane terapije u liječenju GBS-a na Klinici za neurologiju.

Najčešće primjenjivana terapija su kortikosteroidi, dok je zbirno gledano terapija sa IVIg i/ili plazmaferezom najzastupljenija.



Slika 14. Grafički prikaz udjela kvalitativnih stanja mišićno-tetivnih refleksa.

Pri kliničkom pregledu mišićno tetivnih refleksa, 61,11% njih je imalo ugašene reflekse.



Slika 15. Prikaz funkcije miotatskih refleksa u usporedbi sa podvrstom GBS-a.

U usporedbi sa podvrstom GBS-a, ugašene, oslabljene ili asimetrične reflekse ima najviše bolesnika koji boluju od AUDP-a, dok kod onih pacijenata sa urednim refleksima veći dio čine oboljeli od Miller-Fisher sindroma.

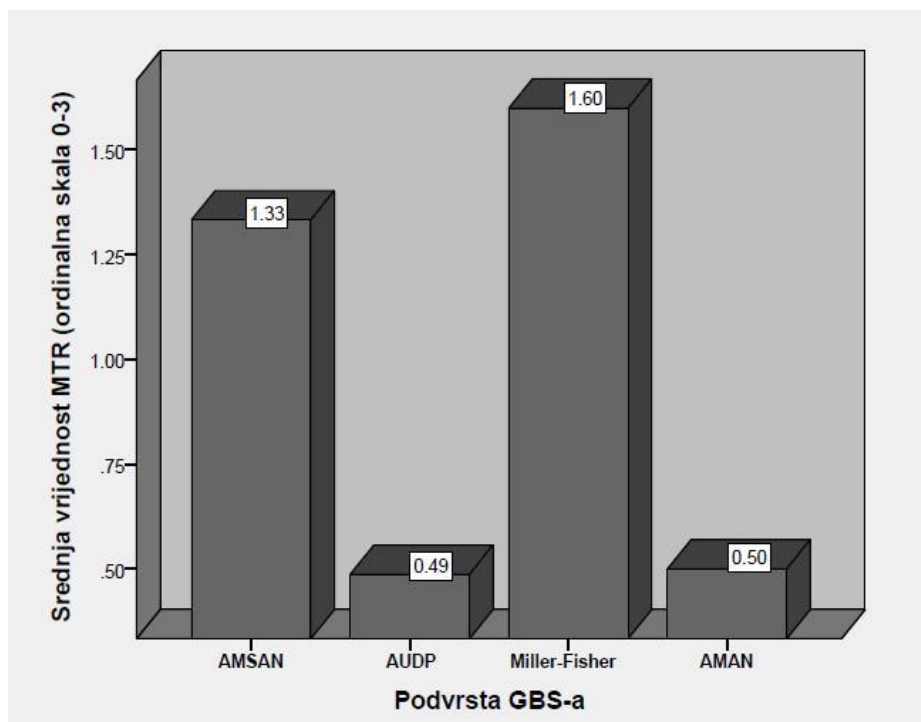
Tablica 7. Analiza MTR-a u usporedbi sa podvrstama GBS-a.

					95% CI za srednju vrijednost			
	N	Srednja vrijednost	Std. devijacija	Std. pogreška	Donja granica	Gornja granica	Min.	Max.
AMSAN	6	1.33	1.211	.494	.06	2.60	0	3
AUDP	39	.49	.756	.121	.24	.73	0	2
Miller-Fisher	5	1.60	1.517	.678	-.28	3.48	0	3
AMAN	4	.50	1.000	.500	-1.09	2.09	0	2
Ukupno	54	.69	.968	.132	.42	.95	0	3

N – Broj slučajeva GBS-a

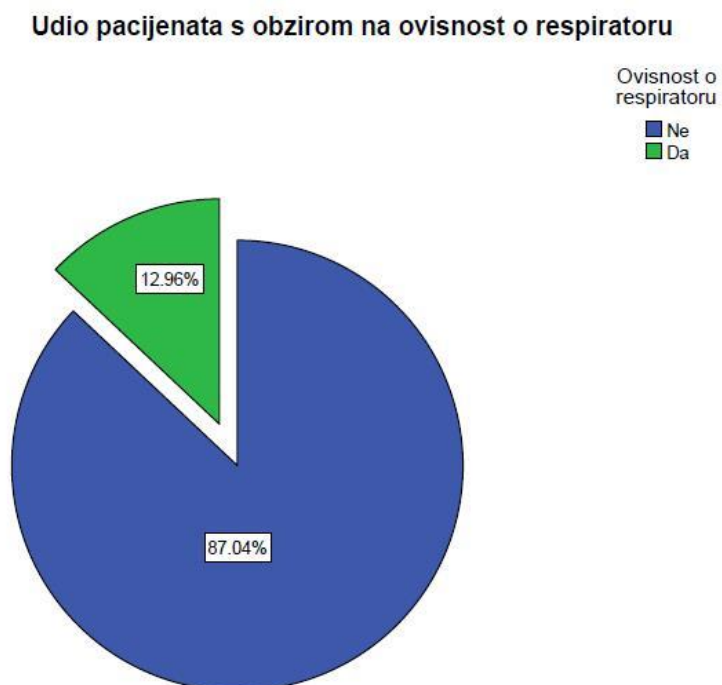
Prema zadanoj ordinalnoj ljestvici, u kojoj vrijednost 0 označuje ugašene reflekse, a vrijednost 3 potpuno uredne reflekse, najniže srednje vrijednosti kod analize mišićno-tetivnih refleksa zauzimaju AUDP (0.49) i AMAN (0.50). Najviše srednje vrijednosti MTR iskazuje Miller-Fisher sindrom (1.60).

Analizom korelacije nalaza mišićno-tetivnih refleksa i podvrste GBS-a sa Pearsonovim korelacijskim testom, nije utvrđena statistički značajna korelacija između nalaza MTR-a i pojedinih oblika GBS-a, na globalnoj razini ($r=0.022$, $p=0.874$; r - Pearsonov korelacijski indeks).



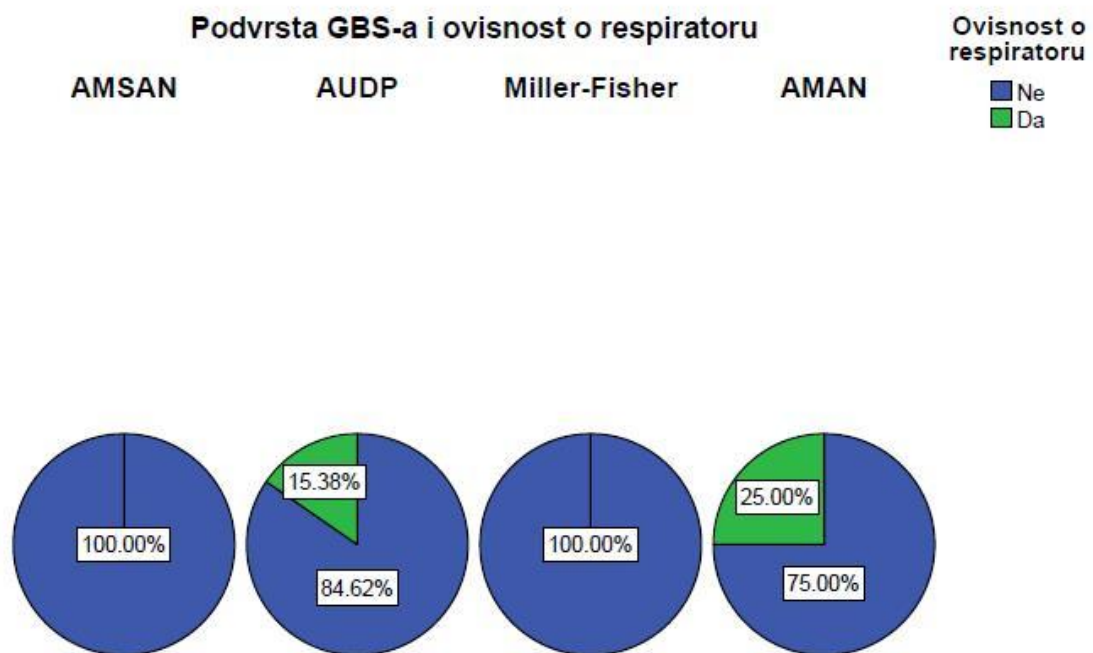
Slika 16. Prikaz srednjih vrijednosti MTR-a prema podvrstama GBS-a.

Srednja vrijednost MTR-a u AUDP-u je 0,49; u AMAN-u je 0,50; u AMSAN-u je 1,33; u Miller-Fisher sindromu je 1.60.



Slika 17. Prikaz udjela pacijenata s obzirom na ovisnost o umjetnoj ventilaciji.

Među ukupnim brojem bolesnika, 12,96% njih je ovisno o umjetnoj ventilaciji.

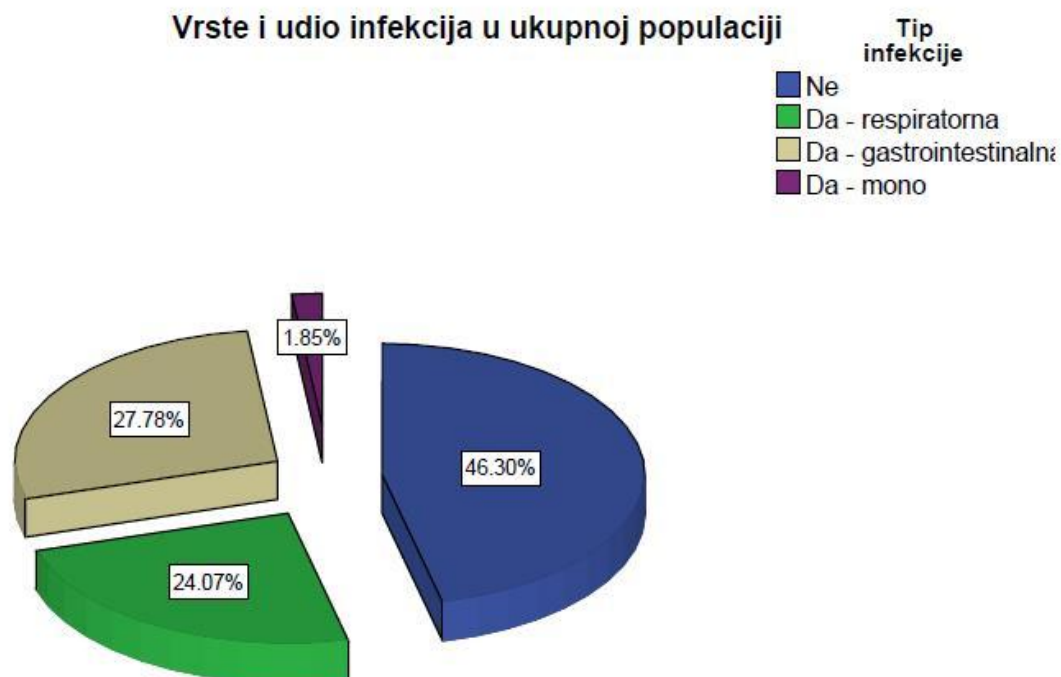


Slika 18. Prikaz udjela pacijenata s obzirom na ovisnost o umjetnoj ventilaciji u usporedbi sa podvrstama GBS-a.

Uspoređujući podvrste GBS-a sa ovisnošću o respiratoru, 15,38% oboljelih od AUDP-a je ovisno o umjetnoj ventilaciji, dok je najveća ovisnost o respiratoru (25%) zabilježena u osoba sa AMAN tipom GBS-a. Među oboljelima od Miller-Fisher sindroma i AMSAN-a nije bilo slučajeva ovisnosti o umjetnoj ventilaciji.

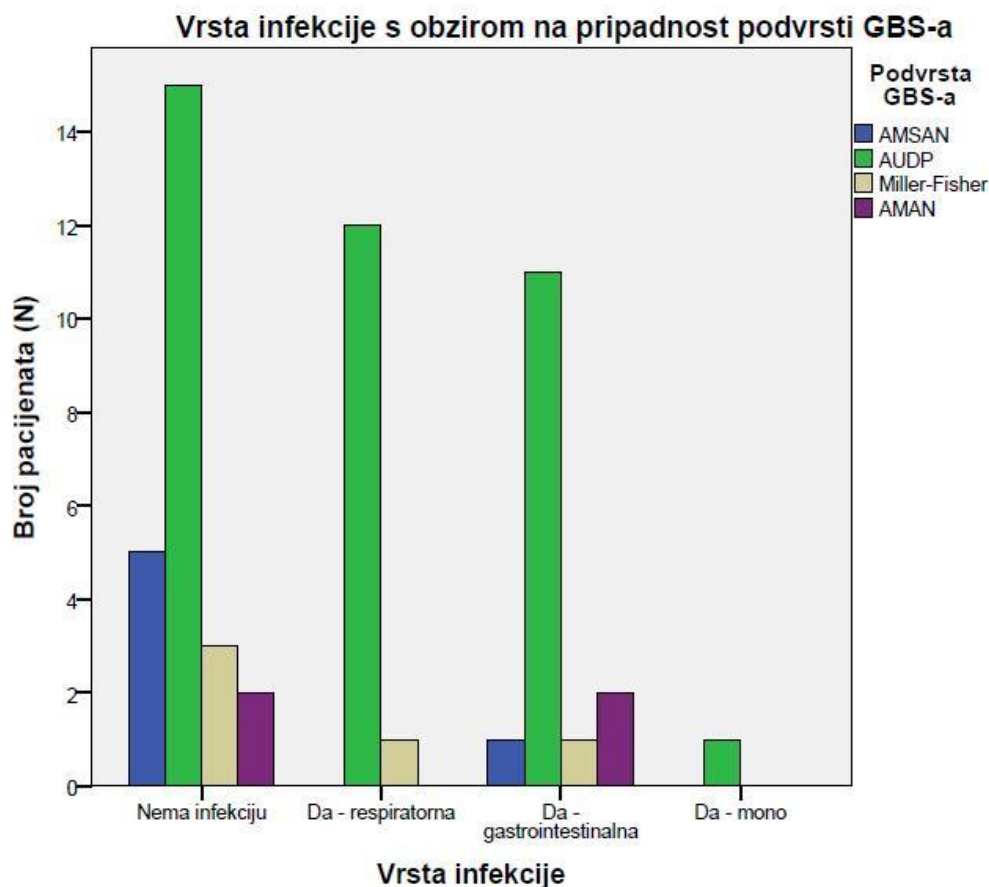
Analizom korelacije podvrste GBS-a i ovisnosti o umjetnoj ventilaciji sa Pearsonovim korelacijskim testom, nije utvrđena statistički značajna korelacija između ovisnosti o umjetnoj ventilaciji i podvrste GBS-a, na globalnoj razini ($r=0.087$, $p=0.533$; r - Pearsonov korelacijski indeks).

Vrste i udio infekcija u ukupnoj populaciji



Slika 19. Prikaz udjela i vrste infekcija u ukupnom broju oboljelih od GBS-a.

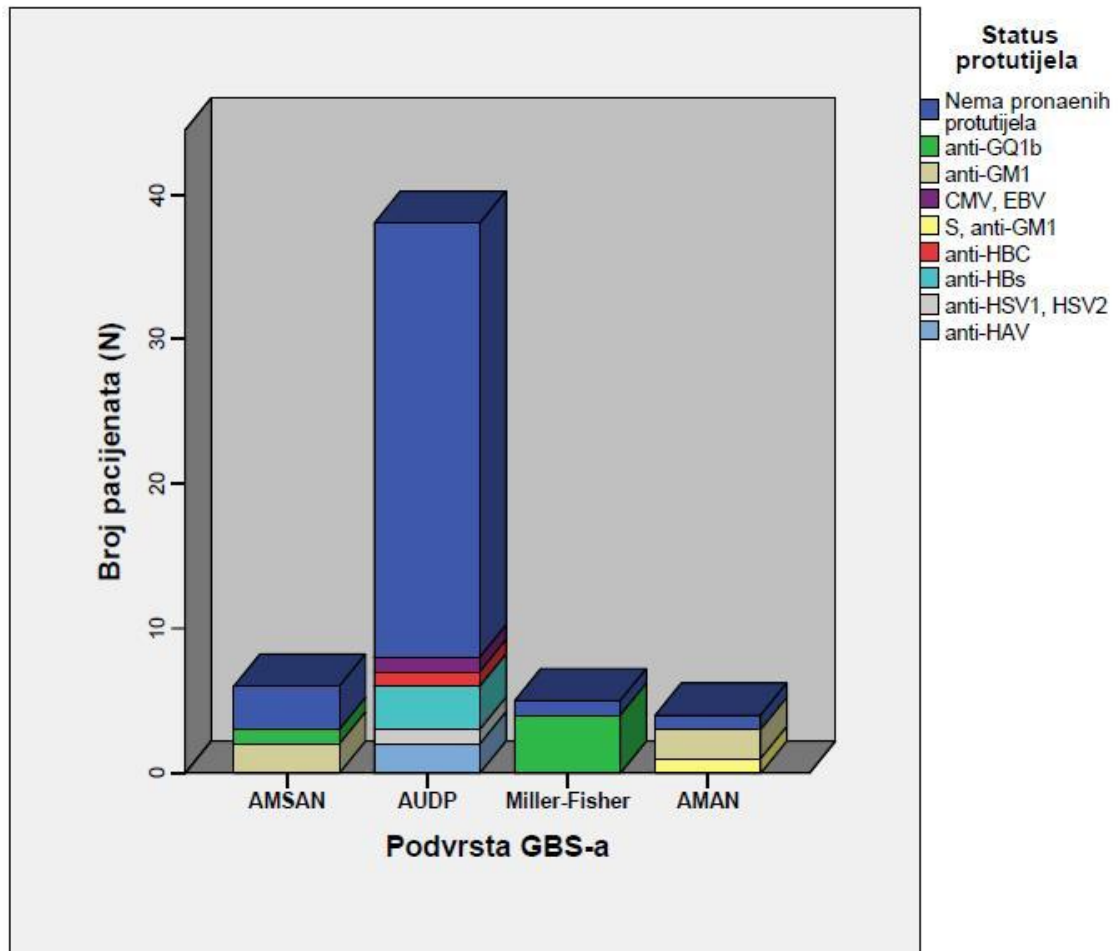
U 27,78% slučajeva gastrointestinalna infekcija je prethodila razvoju kliničke slike GBS-a, u 24,07% slučajeva se radilo o respiratornoj infekciji, dok je u 1,85% slučajeva utvrđena infektivna mononukleoza. 46,30% bolesnika nije imalo prethodnu infekciju.



Slika 20. Prikaz zastupljenosti infekcije s obzirom na podvrstu GBS-a.

Promatrajući oblike GBS-a i tip infekcije, kod infekcija je dominantna pojava AUDP-a. Jednak slučaj je i kod bolesnika kojima nije prethodila nikakva infekcija.

Analizom korelacije podvrste GBS-a i infekcije koja je prethodila razvoju kliničke slike sa Pearsonovim korelacijskim testom, nije utvrđena statistički značajna korelacija između podvrste GBS-a i prethodne infekcije, na globalnoj razini ($r=0.091$, $p=0.513$; r - Pearsonov korelacijski indeks).



Slika 21. Prikaz udjela pojedinih protutijela s obzirom na podvrstu GBS-a.

Kod svih oblika GBS-a nema ili nisu potvrđena protutijela izuzev Miller-Fisher sindroma gdje veći dio bolesnika ima razvijena anti-GQ1b protutijela.

5. RASPRAVA

U ovom presječnom retrospektivnom istraživanju koje obuhvaća petogodišnje razdoblje od 2012. do 2016. godine, uključena su 54 bolesnika sa klinički potvrđenom dijagnozom akutne upalne poliradikuloneuropatije. Svi podaci su prikupljeni pregledom arhivske građe KBC-a Split. Najmlađi pacijent ima 19 godina, a najstariji 89 godina.

Iz prikazanih rezultata može se uočiti da je učestalost GBS-a u KBC-u Split viša od prosječnih vrijednosti na razini RH i zapadnog svijeta. Najveći udio oboljelih čine osobe u dobi od 61 do 80 godina. Bolest dominantno zahvaća muški spol, a najveći dio čini AUDP oblik GBS-a. Na godišnjoj razini gledajući po mjesecima, najviše slučajeva je evidentirano u travnju i kolovozu. Prosječno trajanje hospitalizacije na Klinici za neurologiju je 11 dana, a nakon primjenjene terapije razvidno je značajno poboljšanje u kliničkoj slici prema parametru MRC ljestvice mišićne snage. Kvalitativnom analizom mišićno-tetivnih refleksa, AUDP i AMAN oblici GBS-a imaju najniže vrijednosti MTR. Osobe oboljele od AMAN oblika bolesti razvijaju tešku komplikaciju kliničke slike u smislu ovisnosti o umjetnoj ventilaciji u odnosu na ostale podvrste GBS-a. U većini slučajeva se radilo o infekciji koja je prethodila razvoju kliničke slike akutnog upalnog poliradikuloneuritisa.

Slika 5. Prikazuje dobnu raspodjelu ukupnog broja bolesnika svrstanih u dobne intervale od 20 godina. Najveći udio oboljelih od GBS-a se nalazi u intervalu od 61-80 godina i oni čine 40,74% ukupnog broja bolesnika. Dobiveni rezultat je u skladu sa sličnim istraživanjem provedenim u SAD-u prema kojemu najveći udio oboljelih od GBS-a gledajući po dobnim intervalima, čini upravo populacija starije životne dobi tj. od 60-79 godina. Prema istom istraživanju incidencija GBS-a za dob od 60 do 69 godina iznosi 6.1 na 100 000 stanovnika dok je za dob od 70 do 79 godina 8.1 na 100 000 stanovnika (98). Udio oboljelih u intervalu 18-40 godina je 27,78%, u dobnoj skupini od 41 do 60 godina je 24,07%, a iznad 80 godina udio bolesnika iznosi 7,41%.

Gledajući raspodjelu ukupnog broja pacijenata po spolu prikazanim na slici 6., tri četvrtine oboljelih čine muškarci (74,07%), a žene 25,93%. Ako uzmemo u obzir dobne intervale i zastupljenost prema podvrsti GBS-a što se može vidjeti na slici 7., tada među ženama dobi od 18 do 40 godina svi slučajevi GBS-a su AUDP. Među muškarcima iste dobi AUDP čini većinu od 76,92%, slijedi Miller-Fisher sa 15,38% i AMAN sa udjelom od 7,69%. U dobnom intervalu 41-60 godina, 60% žena boluje od AUDP-a dok su Miller-Fisher i AMSAN zastupljeni jednakim udjelom od 20%. Kod muškaraca je dominantan AUDP sa 87,50%, a ostatak čini AMSAN sa 12,50%. Među ženama dobi od 61 do 80 godina najveći dio slučajeva čini AUDP sa 71,43%, dok opet jednake udjele, ali ovaj put AMAN i AMSAN

čine sa po 14,29%. U muškaraca u tom istom intervalu AUDP zauzima 73,33%, slijedi ga Miller-Fisher sa 13,33% te AMAN i AMSAN sa 6,67%. U dobi iznad 80 godina 50% slučajeva GBS-a u muškaraca čini AMSAN, ostatak sa jednakim udjelom od 25% svaki, čine AUDP i AMAN, dok ženskih pacijenata u tom dobnom intervalu nije bilo.

Na godišnjoj razini najveći broj slučajeva oboljelih od GBS-a se javlja u mjesecima travnju i kolovozu, a najmanje u listopadu što se može uočiti na slici 8. Godišnji prosjek zaprimanja pacijenata sa ovom dijagnozom je 4.5 pacijenata/mjesečno. Zbog sve više rastućeg straha i negativističkog stava u suvremenom društvu prema cijepljenju općenito, iz prikazanih podataka se može izvući jedan posredan zaključak budući da izravno istraživanje nije moguće provesti u Hrvatskoj zbog malog broja stanovnika i nižeg cjepnog obuhvata. Nakon što je uočen, a kasnije i potvrđen povišen rizik za razvoj GBS-a u ljudi cijepljenih protiv svinjske gripe 1976. godine, među američkom javnosti je zavladao zabrinutost i strah. Nikada nakon masovnog cijepljenja 1976. g. nije uočen takav porast incidencije GBS-a te sva nacionalna savjetodavna tijela preporučuju cijepljenje protiv gripe jer potencijalan korist od cijepljenja uvelike nadmašuje potencijalni rizik od nastanka GBS-a (99). Posredan pokazatelj povezanosti cijepljenja protiv sezonske gripe i nastanka GBS-a se može dobiti uvidom javljanja GBS-a po mjesecima te stavljanje mjesečne incidencije GBS-a u odnos sa vremenom cijepljenja protiv gripe i razdobljem oboljenja od gripe u RH. Cijepljenje protiv gripe počinje početkom studenog i do kraja prosinca se cijepi većina osoba koje se odazivaju na cijepljenje. Period za eventualni nastanak GBS-a se očekuje unutar 6 tjedana od cijepljenja. Dakle, za očekivati je eventualne slučajeve GBS-a koji se jave nakon cijepljenja u periodu od studenog do siječnja. Nadalje, epidemija gripe bi počinjala u drugoj polovini siječnja te se eventualni slučajevi GBS-a kao posljedica gripe mogu očekivati od veljače do travnja (100). Prema rezultatima ovog istraživanja razdoblje od studenog do siječnja kad bi se očekivali slučajevi GBS-a uzrokovanog cijepljenjem su manji u odnosu na proljetni i ljetni dio godine na koje otpada gotovo dvije trećine svih hospitalizacija zbog GBS-a. S druge strane, jedan dio većeg broja slučajeva u travnju može sugerirati povezanost sa mogućim oboljenjem od virusa gripe. Nedostatak ove hipoteze je nemogućnost uvida u informacije o cijepljenju protiv sezonske gripe ako ih je bilo u svakog pojedinog bolesnika te o eventualno preboljenoj gripi. Drugo veće javljanje GBS-a u KBC-u Split je u mjesecu kolovozu, što se može povezati sa većim brojem stranih državljana u SDŽ koji su na godišnjem odmoru, a zaprimljeni su na Kliniku za neurologiju te im je dijagnosticiran GBS.

Najveći udio čine osobe čija je hospitalizacija trajala 12 dana, najkraće vrijeme provedeno na Klinici za neurologiju je 2 dana zbog pacijentovog izričitog zahtjeva za otpustom iz bolnice, a najduže vrijeme hospitalizacije je 32 dana kod pacijenta koji je imao brojne komorbiditete. Gledajući srednju vrijednost trajanja hospitalizacije na Klinici za neurologiju, ona iznosi 15.54 dana. 54% pacijenata je hospitalizirano u trajanju dužem od 15 dana, a 24% njih je liječeno u razdoblju kraćem od 10 dana. (Slika 8.)

Koristeći ANOVA analizu duljine hospitalizacije prema podvrstama GBS-a, osobe koje su bolovale od AMAN-a su provele prosječno 21 dan u bolnici, od AMSAN-a 19, od AUDP-a 14, a od Miller-Fishera 12 dana. (Slika 9.) Granice 95% raspona pouzdanosti za AMSAN su od 14.21 do 22.46, za AUDP su od 12.04 do 17.19, za Miller-Fisher sindrom su od 6.34 do 22.86 i za AMAN iznose od 16.06 do 26.94. Prema tome, može se zaključiti da među oblicima GBS-a nije bilo značajne razlike u trajanju hospitalizacije jer se preklapaju njihovi rasponi pouzdanosti.

Prema posljednjem popisu stanovništva RH u SDŽ je ukupno živjelo 454 798 ljudi (97). Ukupan broj oboljelih od GBS-a prema arhivskim podacima KBC-a Split za razdoblje od 2012. do 2016. godine je 54 osobe. Prema tablici 4., 2016. godine je evidentirano 10 slučajeva te je incidencija GBS-a 2.20 na 100 000 stanovnika, 2015. godine 11 slučajeva i incidencija 2.41 na 100 000, 2014. godine 7 slučajeva i incidencija 1.54 na 100 000, 2013. godine 11 slučajeva i incidencija 2.41 na 100 000 te 2012. godine 15 slučajeva sa incidencijom od 3.30 na 100 000 stanovnika. Prosječna petogodišnja incidencija (2012.-2016.) u SDŽ iznosi 2.37 na 100 000 stanovnika. Dakle riječ je o incidenciji nešto višoj nego u ostatku RH i ostatku Zapadnog svijeta (21, 101). Dva su razloga tome. Prvi je taj što KBC-u Split gravitira dio stanovništva naseljen u pograničnim općinama i županijama susjedne države Bosne i Hercegovine te tako utječe negativno na omjer broja potvrđenih slučajeva GBS-a i popisom utvrđenog broja stanovnika SDŽ. Kao drugi razlog treba spomenuti značajnost SDŽ i grada Splita kao turističkog središta, što u ljetnom razdoblju može povećati broj možebitnih slučajeva GBS-a zbog većeg broja turista, a može se povezati i sa prethodno navedenim podatkom većeg broja evidentiranih hospitalizacija zbog potvrđenih slučajeva GBS-a za mjesec kolovoz. Prema tome, početna hipoteza nije potvrđena, ali se ostavlja prostor za naredna pornija istraživanja učestalosti GBS-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Promatrajući udjele pojedinih podvrsta GBS-a u ukupnom broju bolesnika, najveći dio čini AUDP sa 39 slučajeva odnosno 72,22%, potom AMSAN sa 6 slučajeva i 11,11%, Miller-

Fisher sa 5 slučajeva i 9,26% i AMAN sa 4 slučaja i 7,41%. (Slika 10.) Dobiveni rezultati su u skladu sa pregledanom dostupnom literaturom (102, 103).

U tablici 5. su prikazani rezultati MRC ljestvice mišićne snage pri prijemu i nakon otpusta sa Klinike za neurologiju. Ukupan broj slučajeva obrađenih u promatranom polju MRC pri prijemu je 54, a srednja vrijednost MRC je 2.30. U polju MRC pri otpustu, ukupan broj slučajeva je 53, jedan rezultat izostaje zbog prijevremenog otpusta iz bolnice na bolesnikov zahtjev, a srednja vrijednost je 2.81. Prema neparametrijskim testovima – related samples Sign Test i Wilcoxon Matched-pairs Signed Rank Test postoji statistički značajna razlika između MRC ljestvice mišićne snage nakon otpusta sa Klinike za neurologiju u usporedbi sa MRC ljestvicom mišićne snage pri prijemu na Kliniku, $p < 0,001$.

Vrijednosti 2 i 3 MRC ljestvice mišićne snage čine najveći udio pri prijemu na Kliniku za neurologiju tj. 66,6%, dok su pri otpustu najzastupljenije vrijednosti 3 i 4 sa 68,5% što grafički i numerički prikazuje znatno poboljšanje kliničkog statusa pacijenata nakon provedenog liječenja. (Slika 11. i 12.)

Uspoređujući vrijednosti MRC ljestvice mišićne snage sa vrstom primijenjene terapije, najveću srednju vrijednost od 3.43 postiže terapija kortikosteroidima. No, tu je bitno naglasiti da se takva terapija primjenjivala u vrlo ranom stadiju dijagnosticirane bolesti i sa znatno boljom kliničkom slikom. Isto se odnosi i na terapiju kortikosteroda u kombinaciji sa plazmaferezom gdje je srednja vrijednost MRC ljestvice mišićne snage 3.00, ali je minimalna vrijednost MRC pri kojoj je primijenjena terapija bila 2.00, što govori u prilog lakšim slučajevima bolesnika navedene grupe liječenja. Prema tome, terapija sa IVIg i/ili plazmaferezom ostvaruje veoma povoljan učinak i znatan napredak u kliničkoj slici i vrijednostima MRC ljestvice. To je ujedno i najbolji pristup liječenja GBS-a koji je usvojen kao standardna terapija uz potpuno liječenje na svjetskoj razini (12). I na kraju, MRC vrijednost ne ovisi samo o primijenjenoj terapiji, već i o drugim parametrima koji u ovoj studiji nisu provjeravani poput fizikalnog statusa, ostalih komorbiditeta, dob, spol. (Tablica 6: srednja vrijednost terapije IVIg + plazmafereza je 2.90, plazmafereze 2.00, IVIg 3.00) Također, 2/3 svih bolesnika je primilo terapiju sa IVIg i/ili plazmaferezom. (Slika 13.)

Prema kvalitativnom stanju miotatskih refleksa, najveći dio čine ugašeni refleksi (61,11%), potom asimetrični refleksi (18,52%), oslabljeni su u 14,81%, a normalni u 5,56% slučajeva. U usporedbi sa podvrstom GBS-a, ugašene, oslabljene ili asimetrične reflekse ima najviše bolesnika koji boluju od AUDP-a, dok kod onih pacijenata sa urednim refleksima veći

dio čine oboljeli od Miller-Fisher sindroma. (Slika 14. i 15.) Analizirajući mišićno-tetivne reflekse, sastavljena je ordinalna ljestvica: 0 – ugašeni refleksi, 1 – oslabljeni refleksi, 2 – asimetrični refleksi i 3 – uredni refleksi. Obradom podataka dobivene su srednje vrijednosti MTR prema svakoj podvrsti GBS-a. Srednja vrijednost MTR-a u AUDP-u je 0,49; u AMAN-u je 0,50; u AMSAN-u je 1,33; u Miller-Fisher sindromu je 1.60. (Tablica 7. i Slika 16.) Dakle, najlošije stanje MTR pri kliničkom pregledu imaju AUDP i AMAN oblici GBS-a. Izvedena je korelacija MTR-a sa pojedinom podvrstom GBS-a Pearsonovim korelacijskim testom i nije utvrđena statistički značajna korelacija između njih na globalnoj razini, $r=0.022$; $p=0,874$.

Među ukupnim brojem bolesnika, njih 13,96% je ovisno o respiratoru. Uspoređujući ovisnost o umjetnoj ventilaciji sa podvrstama GBS-a, nitko među oboljelima od Miller-Fisher sindroma i AMSAN-a nije ovisan o respiratoru. Njih 15,38% oboljelih od AUDP-a je ovisno o umjetnoj ventilaciji, dok je najveća ovisnost o respiratoru (25%) zabilježena u osoba sa AMAN tipom GBS-a. (Slika 17. i 18.) Analizom korelacije podvrste GBS-a i ovisnosti o umjetnoj ventilaciji sa Pearsonovim korelacijskim testom, nije utvrđena statistički značajna korelacija između ovisnosti o umjetnoj ventilaciji i podvrste GBS-a, na globalnoj razini ($r=0.087$, $p=0.533$).

U 46,30% slučajeva nije utvrđeno postojanje infekcije koja je prethodila kliničkoj slici GBS-a. u 27,78% slučajeva se radilo o gastrointestinalnoj, a u 24,07% o respiratornoj infekciji koje su prethodile bolesti. U 1,85% slučajeva se radilo o infektivnoj mononukleozu. (Slika 19.) Što se tiče zastupljenosti infekcije u odnosu na podvrstu GBS-a, u svim promatranim aspektima prevladava AUDP. (Slika 20.) Ispitivana je korelacija infekcije koja je prethodila oboljenju sa podvrstom GBS-a i Pearsonovim korelacijskim testom nije utvrđena statistički značajna korelacija između podvrste GBS-a i prethodne infekcije, na globalnoj razini ($r=0.091$, $p=0.513$).

Za veći dio protutijela nema podataka ili nisu ispitivana pa se tako očituju i grafički prikazani udjeli pojedinih protutijela s obzirom na podvrstu GBS-a. Iznimka je Miller-Fisher sindrom sa većim brojem potvrđenih GQ1b protutijela (Slika 21.) Razlog ovakvom rezultatu leži u činjenici da na nalaz protutijela treba čekati duži vremenski period nego što pacijenti provedu ležeći u bolnici. Tako dobiveni rezultati budu dostavljeni bolesnicima na kućnu adresu, dok u arhivi povijesti bolesti nema u svih bolesnika laboratorijski nalaz ispitivanih protutijela.

6. ZAKLJUČCI

Uzevši u obzir zadane ciljeve istraživanja, početnu hipotezu i prikazane rezultate uspoređene sa dostupnom literaturom, iz ovog istraživanja proistječu sljedeći zaključci:

1. Iz provedenog istraživanja vidljivo je da većinu oboljelih od GBS-a čine osobe u dobi od 61 do 80 godina
2. Bolest dominantno zahvaća muški spol koji čini $\frac{3}{4}$ svih oboljelih
3. Prosječno trajanje hospitalizacije na Klinici za neurologiju je 21 dan u osoba koje boluju od AMAN varijante GBS-a, 19 dana u osoba sa utvrđenim AMSAN oblikom, 14 dana kod oboljelih od AUDP-a, a 12 dana kod osoba kojima je dijagnosticiran Miller-Fisher sindrom
4. Prosječna petogodišnja incidencija (2012. – 2016.) GBS-a u KBC Split odnosno u Splitsko-dalmatinskoj županiji iznosi 2.37 na 100 000 stanovnika što je nešto više nego u ostatku RH i zemljama Zapadnog svijeta sudeći prema podacima dostupne literature. Na taj način je opovrgnuta početna hipoteza prema kojoj incidencija GBS-a u KBC Split nije viša u odnosu na ostatak RH i svjetsku populaciju. Navedeni rezultat se može objasniti time što KBC-u Split gravitira dio stanovništva naseljen u pograničnim općinama i županijama susjedne države Bosne i Hercegovine te tako utječe negativno na omjer broja potvrđenih slučajeva GBS-a i popisom utvrđenog broja stanovnika SDŽ. Kao drugi razlog treba spomenuti značajnost SDŽ i grada Splita kao turističkog središta, što u ljetnom razdoblju može povećati broj slučajeva GBS-a koji čine ljudi koji nisu dio popisanog stanovništva SDŽ već se nalaze na godišnjem odmoru, a evidentirani su na Klinici za neurologiju kao potvrđeni slučajevi GBS-a.
5. Najveći udio među oblicima GBS-a čini AUDP sa 72,22%
6. Uspoređujući MRC ljestvicu mišićne snage pri prijemu i nakon otpusta sa Klinike za neurologiju, utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0,001$. Bolji rezultati na MRC ljestvici pri otpustu se dovode u vezu sa kvalitetnom i primjerenom terapijom pruženoj bolesnicima.
7. Analiza mišićno-tetivnih refleksa (MTR) pokazala je da najveći dio čine ugašeni refleksi (61,11%), a oblici AUDP (srednja vrijednost MTR-a 0,49) i AMAN (srednja vrijednost MTR-a 0,50) imaju najlošije vrijednosti MTR-a
8. Od ukupnog broja pacijenata, njih 13,96% je ovisno o umjetnoj ventilaciji, najveći dio čine oboljeli od AMAN oblika GBS-a

9. U 46,30% slučajeva GBS-a nije prethodila infekcija, u 27,78% slučajeva se radilo o gastrointestinalnoj infekciji, u 24,07% slučajeva je prethodila razvoju kliničke slike GBS-a respiratorna infekcija, a u 1,85% slučajeva se radilo o infektivnoj mononukleози

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Brinar V. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
2. Hend A, Muhammad U. F, Minal B, Arshad M, Mounzer Y. K. Peripheral Neuropathy: Differential Diagnosis and Management [Internet]. East Lansing, Michigan: Michigan State University College of Human Medicine; 2010; [citirano 11. 07. 2017.] dostupno na: <http://www.aafp.org/afp/2010/0401/p887.pdf>
3. Misra U, Kalita J, Nair P. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. Ann Indian Acad Neurol. [Internet]. 2008; [citirano 11. 07. 2017.];11(2):89. dostupno na: www.annalsofian.org/article.asp
4. Goodman C, Fuller K, Marshall C. Pathology for the physical therapist assistant. St. Louis, Mo. Elsevier; 2017. 890 p.
5. Ebnezar J. Textbook of orthopaedics. Tunbridge Wells, UK: Anshan; 2007. 342 p.
6. Dyck P, Kratz K, Karnes J, Litchy W, Klein R, Pach J i sur. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology. 1993;43(4):817 p.
7. Poncelet A. An Algorithm for the Evaluation of Peripheral Neuropathy [Internet]. Aafp.org. 2017; [citirano 11. 07. 2017.] dostupno na: <http://www.aafp.org/afp/1998/0215/p755.html>
8. England J, Asbury A. Peripheral neuropathy [Internet]. The Lancet. 2004; [citirano 11. 07. 2017.] dostupno na: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)16508-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)16508-2/abstract)
9. Shields R. Peripheral Neuropathy [Internet]. Clevelandclinicmeded.com. 2010; [citirano 11. 07. 2017.] dostupno na: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/peripheral-neuropathy/>
10. Kraker J, A. Zivkovic S. Autoimmune Neuromuscular Disorders. Curr Neuroparmacol. 2011;9(3):400-8.

11. Sasso A, Radić Nišević J. AKUTNA UPALNA DEMIJELINIZIRAJUĆA POLIRADIKULONEUROPATIJA (GUILLAIN-BARRÉ SINDROM) [Internet]. 57. izd. Zagreb: Paediatr Croat; 2013; [citirano 11. 07. 2017.] dostupno na: <http://hpps.kbsplit.hr/hpps-2013/pdf/Dok%2010.pdf>
12. Willison H, Jacobs B, van Doorn P. Guillain-Barré syndrome [Internet]. Lancet. 2017; [citirano 11. 07. 2017.] dostupno na: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00339-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00339-1/fulltext)
13. Asbury A, Cornblath D. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27(S1):S21-S24.
14. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs B, van Doorn P. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):469-82.
15. Willison H, Goodyear C. Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends Immunol*. 2013;34(9):453-59.
16. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn P, Jacobs B. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2013;137(1):33-43.
17. Lim J, Devaux J, Yuki N. Peripheral nerve proteins as potential autoantigens in acute and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Autoimmun Rev*. 2014;13(10):1070-8.
18. Hughes R, Wijdicks E, Benson E, Cornblath D, Hahn A, Meythaler J i sur. Supportive Care for Patients With Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1194.
19. Hughes R, Swan A, van Doorn P. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;.
20. Rajabally Y, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(7):711-8.
21. Sejvar J, Baughman A, Wise M, Morgan O. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123-33.

22. Webb A, Brain S, Wood R, Rinaldi S, Turner M. Seasonal variation in Guillain-Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;86(11):1196-201.
23. Huang W, Lu C, Chen S. A 15-Year Nationwide Epidemiological Analysis of Guillain-Barré Syndrome in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):249-54.
24. Jackson B, Zegarra J, López-Gatell H, Sejvar J, Arzate F, Waterman S. i sur. Binational outbreak of Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter jejuni* infection, Mexico and USA, 2011. *Epidemiol Infect*. 2013;142(05):1089-99.
25. Jacobs B, Rothbarth P, van der Meche F, Herbrink P, Schmitz P, de Klerk M i sur. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: A case-control study. *Neurology*. 1998;51(4):1110-5.
26. Islam Z, Jacobs B, van Belkum A, Mohammad Q, Islam M, Herbrink P i sur. Axonal variant of Guillain-Barre syndrome associated with *Campylobacter* infection in Bangladesh. *Neurology*. 2010;74(7):581-7.
27. Rees J, Soudain S, Gregson N, Hughes R. *Campylobacter jejuni* Infection and Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(21):1374-9.
28. Mori M. *Haemophilus influenzae* infection and Guillain-Barre syndrome. *Brain*. 2000;123(10):2171-8.
29. GeurtsvanKessel C, Islam Z, Mohammad Q, Jacobs B, Endtz H, Osterhaus A. Hepatitis E and Guillain-Barré Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1369-70.
30. van den Berg B, van der Eijk A, Pas S, Hunter J, Madden R, Tio-Gillen A i sur. Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology*. 2014;82(6):491-7.
31. Musso D, Cao-Lormeau V, Gubler D. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya?. *Lancet*. 2015;386(9990):243-4.
32. Ho T, Willison H, Nachamkin I, Li C, Veitch J, Ung H i sur. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45(2):168-73.

33. Jacobs B, van Doorn P, Tio-Gillen A, Visser L, van der Meché F, Schmitz P i sur. Campylobacter jejuni infections and anti-GM1 antibodies in guillain-barré syndrome. *Ann Neurol.* 1996;40(2):181-7.
34. Guillain-Barré syndrome common concerns. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2015; [citirano 12. 07. 2017.] dostupno sa: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/gbs.html>
35. Kuitwaard K, Bos-Eyssen M, Blomkwist-Markens P, Van Doorn P. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *J Peripher Nerv Syst.* 2009;14(4):310-5.
36. Willison H. The immunobiology of Guillain-Barre syndromes. *J Peripher Nerv Syst.* 2005;10(2):94-112.
37. Willison H. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain.* 2002;125(12):2591-625.
38. Koga M. Comparative study of preceding Campylobacter jejuni infection in Guillain-Barre syndrome in Japan and The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(5):693-5.
39. Soliven B. Animal Models of Autoimmune Neuropathy. *ILAR J.* 2014;54(3):282-90.
40. Susuki K, Yuki N, Schafer D, Hirata K, Zhang G, Funakoshi K i sur. Dysfunction of nodes of Ranvier: A mechanism for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp Neurol.* 2012;233(1):534-42.
41. Willison H. The translation of the pathological findings described in humans to experimental models of acute motor axonal neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(s3):3-8.
42. Jacobs B, Koga M, van Rijs W, Geleijns K, van Doorn P, Willison H i sur. Subclass IgG to motor gangliosides related to infection and clinical course in Guillain–Barré syndrome. *J Neuroimmunol.* 2008;194(1-2):181-90.
43. McGonigal R, Rowan E, Greenshields K, Halstead S, Humphreys P, Rother R i sur. Anti-GD1a antibodies activate complement and calpain to injure distal motor nodes of Ranvier in mice. *Brain.* 2010;133(7):1944-60.

44. Plomp J, Willison H. Pathophysiological actions of neuropathy-related anti-ganglioside antibodies at the neuromuscular junction. *J Physiol*. 2009;587(16):3979-99.
45. Liu J, Willison H, Pedrosa-Domellof F. Immunolocalization of GQ1b and Related Gangliosides in Human Extraocular Neuromuscular Junctions and Muscle Spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3226.
46. Nachamkin I, Liu J, Li M, Ung H, Moran A, Prendergast M i sur. *Campylobacter jejuni* from Patients with Guillain-Barre Syndrome Preferentially Expresses a GD1a-Like Epitope. *Infect Immun*. 2002;70(9):5299-303.
47. Willison H, Scherer S. Ranvier revisited: Novel nodal antigens stimulate interest in GBS pathogenesis. *Neurology*. 2014;83(2):106-8.
48. Sawai S, Satoh M, Mori M, Misawa S, Sogawa K, Kazami T i sur. Moesin is a possible target molecule for cytomegalovirus-related Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 2014;83(2):113-7.
49. Samukawa M, Hamada Y, Kuwahara M, Takada K, Hirano M, Mitsui Y i sur. Clinical features in Guillain-Barré syndrome with anti-Gal-C antibody. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):55-60.
50. Kaida K, Kusunoki S. Immune-mediated neuropathy and anti-glycolipid antibodies. *Brain Nerve* 2013; 65: 413-23 (in Japanese).
51. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome: Clinical and immunohistochemical studies. *Neurology*. 1993;43(10):1911 p.
52. Rinaldi S, Brennan K, Kalna G, Walgaard C, van Doorn P, Jacobs B i sur. Antibodies to Heteromeric Glycolipid Complexes in Guillain-Barré Syndrome. *PLoS One*. 2013;8(12):e82337.
53. Galban-Horcajo F, Halstead S, McGonigal R, Willison H. The application of glycosphingolipid arrays to autoantibody detection in neuroimmunological disorders. *Curr Opin Chem Biol*. 2014;18:78-86.
54. Hadden R, Cornblath D, Hughes R, Zielasek J, Hartung H, Toyka K i sur. Electrophysiological classification of guillain-barré syndrome: Clinical associations and outcome. *Ann Neurol*. 1998;44(5):780-8.

55. Umapathi T, Tan E, Kokubun N, Verma K, Yuki N. Non-demyelinating, reversible conduction failure in Fisher syndrome and related disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(9):941-8.
56. Stathopoulos P, Alexopoulos H, Dalakas M. Autoimmune antigenic targets at the node of Ranvier in demyelinating disorders. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):143-56.
57. Cashman C, Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. *Neurosci Lett*. 2015;596:33-50.
58. Sejvar J, Kohl K, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R i sur. Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011;29(3):599-612.
59. van den Berg B, Fokke C, Drenthen J, van Doorn P, Jacobs B. Paraparetic Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 2014;82(22):1984-89.
60. Ruts L, Drenthen J, Jongen J, Hop W, Visser G, Jacobs B i sur. Pain in Guillain-Barre syndrome: A long-term follow-up study. *Neurology*. 2010;75(16):1439-47.
61. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M i sur. Guillain–Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *J Neurol*. 2011;259(6):1181-90.
62. Oh S, Kurokawa K, de Almeida D, Ryan H, Claussen G. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2003;61(11):1507-12.
63. Wong A, Umapathi T, Nishimoto Y, Wang Y, Chan Y, Yuki N. Cytoalbuminologic dissociation in Asian patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20(1):47-51.
64. Yang J, Huan M, Jiang H, Song C, Zhong L, Liang Z. Pure sensory Guillain-Barré syndrome: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med*. 2014;.
65. Lyu R, Tang L, Cheng S, Hsu W, Chen S. Guillain-Barre syndrome in Taiwan: a clinical study of 167 patients [Internet]. *BMJ*. 1997 [citirano 12. 07. 2017.] dostupno na: <http://jnnp.bmj.com/content/63/4/494>

66. Funakoshi K, Kuwabara S, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Clinical predictors of mechanical ventilation in Fisher/Guillain-Barre overlap syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;80(1):60-4.
67. Roodbol J, de Wit M, Aarsen F, Catsman-Berrevoets C, Jacobs B. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(2):121-6.
68. Roodbol J, de Wit M, Walgaard C, de Hoog M, Catsman-Berrevoets C, Jacobs B. Recognizing Guillain-Barre syndrome in preschool children. *Neurology*. 2011;76(9):807-10.
69. Ho T, Mishu B, Li C, Gao C, Cornblath D, Griffin J i sur. Guillain-Barré syndrome in northern China Relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. 1995;118(3):597-605.
70. Vucic S, Cairns K, Black K, Tick Chong P, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(10):2329-35.
71. Kokubun N, Shahrizaila N, Hirata K, Yuki N. Reversible conduction failure is distinct from neurophysiological patterns of recovery in mild demyelinating Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci*. 2013;326(1-2):111-4.
72. Uncini A, Zappasodi F, Notturmo F. Electrodiagnosis of GBS subtypes by a single study: not yet the squaring of the circle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;86(1):5-8.
73. Walgaard C, Lingsma H, Ruts L, Drenthen J, Koningsveld R, Garssen M i sur. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2010;67(6):781-7.
74. Liu J, Wang L, McNicol E. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;.
75. Raphaël J, Chevret S, Hughes R, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;.
76. Hughes R, Swan A, Raphael J, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn P. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain*. 2007;130(9):2245-57.

77. Korinthenberg R. Intravenously Administered Immunoglobulin in the Treatment of Childhood Guillain-Barre Syndrome: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2005;116(1):8-14.
78. Hughes R, van Doorn P. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;.
79. van Koningsveld R, Schmitz P, van der Meché F, Visser L, Meulstee J, van Doorn P. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9404):192-6.
80. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1997;349(9047):225-30.
81. Ruts L, Drenthen J, Jacobs B, van Doorn P. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: A prospective study. *Neurology*. 2010;74(21):1680-6.
82. Fitzpatrick A, Mann C, Barry S, Brennan K, Overell J, Willison H. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(2):84-91.
83. Halstead S, Zitman F, Humphreys P, Greenshields K, Verschuuren J, Jacobs B i sur. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain*. 2008;131(5):1197-208.
84. van Doorn P. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Med*. 2013;42(6):e193-e201.
85. Kleyweg R, van der Meche F. Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(11):957-60.
86. Dionne A, Nicolle M, Hahn A. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2009.

87. Kulkarni G, Rao S, Netto A, Taly A, Umamaheswara Rao G. Mortality in mechanically ventilated patients of Guillain Barré Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol.* 2011;14(4):262.
88. Benamer H, Bredan A. Guillain–Barré syndrome in Arab countries: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2014;343(1-2):221-3.
89. van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn P, Jacobs B. Mortality in Guillain-Barre syndrome. *Neurology.* 2013;80(18):1650-4.
90. Darweesh S, Polinder S, Mulder M, Baena C, van Leeuwen N, Franco O i sur. Health-related quality of life in Guillain-Barré syndrome patients: a systematic review. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19(1):24-35.
91. Drenthen J, Jacobs B, Maathuis E, van Doorn P, Visser G, Blok J. Residual fatigue in Guillain-Barre syndrome is related to axonal loss. *Neurology.* 2013;81(21):1827-31.
92. Merkies I, Faber C. Fatigue in immune-mediated neuropathies. *Neuromuscul Disord.* 2012;22:S203-S207.
93. Bernsen R, de Jager A, Schmitz P, van der Meche F. Residual physical outcome and daily living 3 to 6 years after Guillain-Barre syndrome. *Neurology.* 1999;53(2):409 p.
94. Vanhoutte E, Faber C, Merkies I. 196th ENMC international workshop: Outcome measures in inflammatory peripheral neuropathies 8–10 February 2013, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(11):924-33.
95. van Koningsveld R, Steyerberg E, Hughes R, Swan A, van Doorn P, Jacobs B. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurology.* 2007;6(7):589-94.
96. Walgaard C, Lingsma H, Ruts L, van Doorn P, Steyerberg E, Jacobs B. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Neurology.* 2011;76(11):968-75.
97. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske [Internet]. Dzs.hr. 2011 [citirano 13. 07. 2017.] dostupno sa: http://www.dzs.hr/Hrv/censuses/census2011/results/htm/H01_01_03/h01_01_03.html

98. Prevots D, Sutter R. Assessment of Guillain-Barre Syndrome Mortality and Morbidity in the United States: Implications for Acute Flaccid Paralysis Surveillance. *J Infect Dis.* 1997;175(Supplement 1):S151-S155.
99. Guillain-Barré syndrome and Flu Vaccine| Seasonal Influenza (Flu) | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2017 [citirano 15. 07. 2017.] dostupno sa: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/guillainbarre.htm>
100. Kaic B, Tomic B, Nemeth-Blažić T, Kurečić Filipović S, Višekruna Vucina V, Draženović V i sur. Guillain- Barré sindrom i cijepljenje protiv gripe [Internet]. Zagreb: Hrvatski časopis za javno zdravstvo; 2013 [citirano 15. 07. 2017.] dostupno sa: <https://www.hcjz.hr/index.php/hcjz/article/download/175/142>
101. McGrogan A, Madle G, Seaman H, de Vries C. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide. *Neuroepidemiology.* 2008;32(2):150-63.
102. Dimachkie M, Barohn R. Guillain-Barré Syndrome and Variants. *Neurol Clin.* 2013;31(2):491-510.
103. Guillain-Barré syndrome - Theory - Epidemiology - Best Practice - English [Internet]. Bestpractice.bmj.com. 2017 [citirano 15. 07. 2017.] dostupno sa: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/176/basics/epidemiology.html>

8. SAŽETAK

UČESTALOST AKUTNE UPALNE POLIRADIKULONEUROPATIJE U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U RAZDOBLJU OD 2012. DO 2016. GODINE

Cilj: Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost akutne upalne poliradikuloneuropatije u KBC-u Split u razdoblju od 2012. do 2016. godine.

Materijal i metode: Pretraživanjem arhive KBC-a Split pronađena su 54 bolesnika sa dijagnosticiranim sindromom Guillain-Barré. Isključeni pacijenti su oni koji boluju od kronične upalne demijelinizacijske polineuropatije i drugih neuroloških bolesti koje se očituju sa sličnim simptomima. Kod svakog bolesnika su promatrani sljedeći parametri: dob, spol, datum prijama na Kliniku za neurologiju, inačica akutne upalne poliradikuloneuropatije, MRC (Medical Research Council) ljestvica mišićne snage po prijemu i otpustu sa Klinike za neurologiju, postojanje prethodne respiratorne ili gastrointestinalne infekcije, protutijela na mogućeg uzročnika infekcije, trajanje hospitalizacije u danima, primijenjena terapija, ovisnost o umjetnoj ventilaciji, i kvaliteta mišićno-tetivnih refleksa (MTR). Kao izvor podataka o populaciji Splitsko-dalmatinske županije korišteni su rezultati popisa stanovništva RH iz 2011. godine. Statistička obrada podataka provedena je koristeći statistički paket IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM, Armonk, NY).

Rezultati: Iz prikazanih rezultata može se uočiti da je učestalost GBS-a u KBC-u Split viša od prosječnih vrijednosti na razini RH i zapadnog svijeta (2.37 na 100 000 stanovnika). Najveći udio oboljelih čine osobe u dobi od 61 do 80 godina (40,74%). Bolest dominantno zahvaća muški spol, a najveći dio čini AUDP oblik GBS-a (72,22%). Na godišnjoj razini gledajući po mjesecima, najviše slučajeva je evidentirano u travnju i kolovozu. Najveći udio čine osobe čija je hospitalizacija trajala 12 dana, a nakon primjenjene terapije razvidno je značajno poboljšanje u kliničkoj slici prema parametru MRC ljestvice mišićne snage (na statističkoj razini srednja vrijednost 2.81 naprama 2.30, $p < 0.001$). Kvalitativnom analizom mišićno-tetivnih refleksa, AUDP i AMAN oblici GBS-a imaju najniže vrijednosti MTR. (srednja vrijednost MTR-a u AUDP-u je 0,49; u AMAN-u je 0,50). Osobe oboljele od AMAN oblika bolesti razvijaju tešku komplikaciju kliničke slike u smislu ovisnosti o umjetnoj ventilaciji (25%) u odnosu na ostale podvrste GBS-a. U većini slučajeva se radilo o infekciji koja je prethodila razvoju kliničke slike akutnog upalnog poliradikuloneuritisa.

Zaključak: Viša incidencija akutnog upalnog poliradikuloneuritisa se može objasniti time što KBC-u Split gravitira dio stanovništva naseljen u pograničnim općinama i

županijama susjedne države Bosne i Hercegovine te tako utječe negativno na omjer broja potvrđenih slučajeva GBS-a i popisom utvrđenog broja stanovnika SDŽ. Treba spomenuti i značajnost SDŽ i grada Splita kao turističkog središta, što u ljetnom razdoblju može povećati broj slučajeva GBS-a koji čine ljudi koji nisu dio popisanog stanovništva SDŽ već se nalaze na godišnjem odmoru, a evidentirani su na Klinici za neurologiju kao potvrđeni slučajevi GBS-a.

9. SUMMARY

THE INCIDENCE OF ACUTE INFLAMMATORY POLYRADICULONEUROPATHY IN CLINICAL HOSPITAL CENTRE SPLIT IN THE PERIOD FROM 2012. TO 2016.

Objective: The aim of the study was to determine the incidence of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Clinical Hospital Centre Split in the period from 2012. to 2016.

Material and Methods: Upon searching archives of Clinical Hospital Centre Split, 54 patients with diagnosed Guillain-Barré syndrome have been found. Excluded patients are those who suffer from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and other neurological diseases that are manifested with similar symptoms. The following parameters were observed for each patient: age, gender, date of admission to the Neurology Clinic, version of acute inflammatory polyradicular neuropathy, MRC (Medical Research Council) muscle strength scores at reception and discharge from the Neurology Clinic, previous respiratory or gastrointestinal infections, antibodies against the possible cause of infection, duration of hospitalization in days, applied therapy, artificial ventilation dependence, and quality of muscular-tendon reflexes (MTR). As a source of data on the population of the Split-Dalmatia County, the results of the 2011 census of the population of Croatia were used. Statistical data processing was performed using the statistical suite IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM, Armonk, NY).

Results: It can be seen from the presented results that the frequency of GBS in Clinical Hospital Centre Split is higher than the average values at the level of the Republic of Croatia and the Western world (2.37 per 100 000 inhabitants). The largest proportion of people affected are 61 to 80 years of age (40.74%). The disease is dominated by male sex, and most of it forms the AIDP form of GBS (72.22%). On a yearly basis, looking at months, most cases were recorded in April and August. The largest share is made by persons whose hospitalization lasted for 12 days and after the applied therapy there is a marked improvement in the clinical picture according to the MRC scale of muscle strength (at the statistical level the mean value of 2.81 vs. 2.30, $p < 0.001$). Qualitative analysis of muscular-tendon reflexes, AIDP and AMAN forms of GBS have the lowest MTR values. (The average value of MTR in AIDP is 0.49, AMAN is 0.50). People suffering from AMAN disease develop a serious clinical complication in terms of artificial ventilation dependency (25%) compared to other GBS subtypes. In most cases, there was an infection that preceded the development of a clinical stage of acute inflammatory polyradiculoneuropathy.

Conclusion: The higher incidence of acute inflammatory polyradiculoneuropathy can be explained by the fact that Clinical Hospital Centre Split is gravitating to a part of the population inhabited by border municipalities and counties of neighboring Bosnia and Herzegovina, thus adversely affecting the ratio of the number of confirmed GBS cases and the list of established Split-Dalmatia County population. It should be mentioned also the significance of the Split-Dalmatia County and the city of Split as a tourist center, which in the summer period may increase the number of GBS cases that make people who are not part of the Split-Dalmatia County population, they were on vacation and recorded at the Neurology Clinic as confirmed cases of GBS.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Ante Pelivan

Adresa: Livanjska 25, 21210 Solin

Mobitel: (+385) 98 99 62 309

E-mail: ante.pelivan11@gmail.com

Državljanstvo: Republike Hrvatske

Narodnost: Hrvat

Datum i mjesto rođenja: 4. studenog 1990.

OBRAZOVANJE

1997. – 2005. Osnovna škola „don Lovre Katića“ u Solinu

2005. – 2009. opća gimnazija „Marko Marulić“ u Splitu

2011. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

Engleski jezik (C1)

STUDENTSKE AKTIVNOSTI

- Član Studentskog zbora i zamjenik predstavnika studenata medicine u Fakultetskom vijeću 2015. – 2017.
- Član Povjerenstva za unutarnju prosudbu sustava osiguranja kvalitete 2015. – 2017.

11. PRILOG

Tablica 8. MRC ljestvica mišićne snage.

MRC ljestvica	
0	potpuna paraliza
1	minimalna kontrakcija
2	aktivna kretnja uz gravitaciju nije moguća
3	slaba kontrakcija protiv gravitacije
4	aktivne kretnje protivne gravitaciji i otpor
5	normalna snaga