

Učinak toksina botulinuma tipa - A na nemotoričke simptome u bolesnika s fokalnom distonijom

Miletić, Vladimir

Doctoral thesis / Disertacija

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:560553>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vladimir Miletić

**Učinak toksina botulinuma tipa – A na
nemotoričke simptome u bolesnika s
fokalnom distonijom**

DISERTACIJA



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vladimir Miletić

**Učinak toksina botulinuma tipa – A na
nemotoričke simptome u bolesnika s
fokalnom distonijom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Autor disertacije

Autor disertacije je Vladimir Miletić, dr.med., specijalist neurolog u Referentnom centru Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za poremećaje pokreta i heredodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Mentor

Mentor disertacije je prof.dr.sc. Maja Relja, voditelj Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za poremećaje pokreta i heredodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i profesor neurologije u trajnom zvanju Katedre za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Naslov i voditelj projekta u okviru kojeg je izrađena disertacija

Disertacija je izrađena u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost 'Klostridijski neurotoksini i mozak' (BrainTox, broj projekta 2014-09-4503) i projekta COST EU projekt BM1101 'European network for the study of dystonia syndromes'.

Mjesto provođenja istraživanja

Disertacija je izrađena u Referentnom centru Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za poremećaje pokreta i heredodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvala

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Maja Relja na stručnom vodstvu, podršci i poticaju na rad.

Hvala mojim kolegama i prijateljima s odjela neurologije II na svesrdnoj pomoći.

Hvala mojim roditeljima Jagodi i Drinku, bratu Zlatku, supruzi Hani i sinovima Luki, Roku i Tomi na beskrajnoj podršci i razumijevanju.

Hvala svim prijateljima koji su bili uz mene tijekom ovog putovanja.

Posveta

Disertaciju posvećujem svojim sinovima Luki, Roku i Tomi jer svemu daju smisao.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Distonija	2
1.1.1. Definicija distonije	2
1.1.2. Klasifikacija distonija	3
1.1.3. Epidemiologija distonije	5
1.1.4. Patofiziologija distonije	6
1.1.5. Klinička obilježja i dijagnoza cervikalne distonije	8
1.1.6. Liječenje cervikalne distonije	14
1.2. Botulinum toksin (BoNT)	16
1.2.1. Strukturalna, farmakokinetička i farmakodinamska svojstva	16
1.2.2. Indikacije za primjenu BoNT i komercijalni pripravci	17
1.2.3. Algoritam primjene BoNT u liječenju cervikalne distonije	19
1.2.4. Periferni učinak	22
1.2.5. Centralni učinak	24
2. HIPOTEZA	27
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	28
3.1. Glavni cilj istraživanja	28
3.2. Specifični ciljevi istraživanja	28
4. ISPITANICI I METODE	29
4.1. Ispitanici i kontrolna grupa	29
4.2. Metode istraživanja	30
4.2.1. Ispitivanje motoričkih simptoma	30
4.2.2. Ispitivanje nemotoričkih simptoma	31
4.2.2.1. Ispitivanje psihijatrijskih poremećaja	31
4.2.2.2. Ispitivanje kvalitete spavanja i procjena umora	33
4.2.3. Ispitivanje kognitivnih funkcija	34
4.2.4. Ispitivanje kvalitete života	38
4.3. Protokol istraživanja	39
4.4. Statistička analiza podataka	39
5. REZULTATI	41
5.1. Rezultati prvog testiranja	41
5.1.1. Demografske osobine CDn bolesnika i kontrolne skupine	41
5.1.2. Intenzitet motoričkih simptoma, invaliditet/nesposobnost i bol	43

5.1.3.	Nemotorički simptomi	43
5.1.3.1.	Psihijatrijski poremećaji	43
5.1.3.2.	Kvaliteta spavanja i umor	47
5.1.4.	Kognitivne funkcije	48
5.1.5.	Kvaliteta života.....	50
5.1.6.	Korelacija boli s intenzitetom motoričkih simptoma	52
5.1.7.	Korelacija intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli s nemotoričkim simptomima CDn bolesnika.....	52
5.1.8.	Korelacija intenziteta motoričkih simptoma i invaliditeta/nesposobnosti s kvalitetom života CDn bolesnika	54
5.1.9.	Korelacija intenziteta motoričkih simptoma i invaliditeta/nesposobnosti s kognitivnim funkcijama CDn bolesnika.....	55
5.1.10.	Korelacija nemotoričkih simptoma i kvalitete života CDn bolesnika	57
5.1.11.	Korelacija nemotoričkih simptoma i kognitivnih funkcija CDn bolesnika	59
5.2.	Rezultati 2. i 3. testiranja – akutni i kronični učinak BoNT-A	63
5.2.1.	Intenzitet motoričkih simptoma, invaliditet/nesposobnost i bol.....	63
5.2.1.1.	Korelacija boli s intenzitetom motoričkih simptoma	65
5.2.1.2.	Korelacija intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli s nemotoričkim simptomima	66
5.2.1.3.	Korelacija intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli s kvalitetom života	69
5.2.2.	Nemotorički simptomi	71
5.2.2.1.	Psihijatrijski poremećaji	71
5.2.2.2.	Kvaliteta spavanja i umor	75
5.2.2.3.	Kognitivne funkcije	78
5.2.3.	Kvaliteta života.....	81
6.	RASPRAVA	83
6.1.	Nemotorički simptomi CDn bolesnika.....	83
6.2.	Kognitivne funkcije CDn bolesnika	88
6.3.	Kvaliteta života CDn bolesnika.....	92
6.4.	Dugoročni učinak primjene BoNT-A.....	93
7.	ZAKLJUČAK	99
8.	SAŽETAK	101
9.	SUMMARY	104
10.	POPIS LITERATURE	107
11.	BIOGRAFIJA	131

POPIS KRATICA

ANS - engl. *Auditory Number Sequencing*

AS - engl. *Apathy Scale*

BAI - engl. *Beck Anxiety Inventory*

BDI-II - engl. *Beck Depression Inventory – Second Edition*

BG - Bazalni gangliji

BoNT - Botulinum toksin

BoNT-A - Botulinum toksin tip-A

BP - Tjelesni bolovi (engl. *Body Pain*)

CD - Cervikalna distonija

CDn - Cervikalna distonija neliječena botulinum toksinom

CGRP - peptid srodan genu za kalcitonin (engl. *Calcitonin Gene Related Peptide*)

CT - engl. *Computed Tomography*

DBS - engl. *Deep Brain Stimulation*

DRD - engl. *DOPA-Responsive Dystonia*

EMG - Elektromiografija

Flanker CPT - engl. *Continuous Performance Test - Flanker version*

fMR - Funkcionalna magnetska rezonanca

FSS - engl. *Fatigue Severity Scale*

GABA - Gama-aminomaslačna kiselina

GH - Percepcija općeg zdravlja (engl. *General Health Perception*)

GPe - Globus pallidus pars externa

GPi - Globus pallidus pars interna

i.m. – Intramuskularno

m. - Mišić

MH - Mentalno/duševno zdravlje (engl. *Mental Health*)

MMSE - engl. *Mini-Mental State Examination*

MR - Magnetska rezonanca

NMS - Nemotorički simptomi

PET - engl. *Positron Emission Tomography*

PF - Fizičko funkcioniranje (engl. *Physical Functioning*)

PSQI - engl. *Pittsburgh Sleep Quality Index*

RE - Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća (engl. *Role Limitation Due to Emotional Problems*)

RP - Ograničenje zbog fizičkih poteškoća (engl. *Role Limitation Due to Physical Problems*)

SF - Socijalno funkcioniranje (engl. *Social Functioning*)

SF-36 - engl. *Short Form-36 Health Survey*

SNAP - engl. *SyNaptosomal Associated Protein 25 kDa*

SNARE - Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment protein Receptor

SNpc - Supstancija nigra pars compacta

SNpr - Supstancija nigra pars reticularis

SP - Supstanca P

STD - engl. *Strategic Target Detection*

STN - Subtalamička jezgra

SWM - *Spatial Working Memory*

SŽS - Središnji živčani sustav

ToL - *Tower of London*

TWSTRS - engl. *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*

U – Jedinica engl. *Unit*

VT – Vitalnost (engl. *Vitality/Energy*)

1. UVOD

Distonija je treći po učestalosti poremećaj pokreta poslije Parkinsonove bolesti i esencijalnog tremora, a obilježena je nevoljnim kontrakcijama antagonističkih mišićnih skupina što uzrokuje abnormalne pokrete i/ili položaje zahvaćenog dijela tijela (1). Fokalne distonije zahvaćaju samo jedan dio tijela i najčešći su tip distonije, a među njima je najčešća cervikalna distonija (CD) (2). Dugi niz godina distonija je shvaćena kao dominantno motorički poremećaj. Ipak, novija istraživanja sve više ukazuju na prisutnost i značaj nemotoričkih simptoma (NMS) te naglašavaju njihov utjecaj na kvalitetu života bolesnika (3-6). Spektar NMS obuhvaća bol, smetnje spavanja, smetnje kognicije i psihijatrijske poremećaje poput depresije, anksioznog poremećaja i opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OCP). S obzirom na to da se NMS ne mogu direktno povezati s težinom motoričkih simptoma neophodno je istražiti pojavnost NMS, posebno kognitivnih smetnji u bolesnika s CD.

U liječenju distonije najčešće su se primjenjivali miorelaksansi i antikolinergici u relativno visokim dozama, ali iako djelomično učinkoviti imaju ograničenje zbog značajnih neželjenih učinaka. Kao terapija prvog izbora u liječenju fokalnih distonija danas se primjenjuje botulinum toksin (BoNT) (7). Kao prednost BoNT uvijek se naglašavala lokalna primjena i ograničeni lokalni učinak, a kao nedostatak potreba kontinuiranog liječenja i dugotrajne primjene u intervalima 3-4 mjeseca, gotovo doživotno.

Dugo se vjerovalo da je antikolinergički učinak BoNT isključivo lokalni, periferan, odnosno ograničen na injicirane mišićne skupine. Tako su i dosadašnja klinička istraživanja učinka BoNT u liječenju fokalnih distonija uglavnom bila usko ograničena na motoričke simptome. Ipak, novije spoznaje proizašle iz pretkliničkih istraživanja, upućuju i na centralni učinak botulinum toksina tip A (BoNT-A) koji se temelji na retrogradnom aksonalnom prijenosu u

središnji živčani sustav (SŽS) (8,9). Stoga se kao prioritet nameće istraživanje centralnog učinka dugotrajne terapijske primjene BoNT-A na NMS, osobito kogniciju, u bolesnika s CD.

1.1. Distonija

1.1.1. Definicija distonije

Marcus Walter Schwalbe je 1908. godine prvi prepoznao zasebnost ovog kliničkog entiteta u svojoj je disertaciji 'Eine eigentumliche tonische krampfform mit hysterischen symptomem', gdje je uz opis deformirajućih postura prepoznao i nasljednu podlogu (10). Ipak, poremećaj je primarno shvaćen kao psihijatrijski. Pojam '*distonija*' dolazi od grčkih riječi *dys* + *tonos* (poremećeni mišićni tonus), a termin je skovan 1911. godine kada su Oppenheim i Flatau opisali djecu s nevoljnim, abnormalnim pokretima i 'torzijskim spazmima' (11,12). Sve do 80-tih godina 20. stoljeća uvriježio se stav o distoniji kao psihijatrijskom poremećaju. Ipak, Charles David Marsden, najveći autoritet u području poremećaja pokreta 20. stoljeća, je na temelju svojih radova promijenio tradicionalni koncept shvaćanja distonije što je u konačnici rezultiralo i stvaranjem nove definicije distonije 1984. godine kao primarno neurološkog poremećaja (13,14). Definitivna potvrda ovakvog stava dogodila se 1997. godine kada su Ozelius i sur. identificirali DYT1 gen na kromosomu 9q34 odgovoran za nastanak rane generalizirane distonije (15). Ovaj nalaz je „zacementirao“ Marsdenova opažanja o distoniji kao neurološkom poremećaju. Ipak, i dalje je bilo jasno da distonija može biti i psihogena/funkcionalna, odnosno imati psihijatrijsku komponentnu. Uslijedilo je renesansno razdoblje u istraživanju kliničke prezentacije distonije, molekularne podloge i patofiziologije, što je 2013. godine rezultiralo stvaranjem nove i danas važeće definicije distonije:

Distonija je hiperkinetski poremećaj pokreta karakteriziran kontinuiranim ili povremenim kontrakcijama mišića što uzrokuje abnormalne, ponavljajuće pokrete i/ili položaje zahvaćenih dijelova tijela. Distonički pokreti tipično su stereotipni - 'šablonizirani', uvijajući, a dodatno može biti prisutan i tremor. Distonija se inicira ili pogoršava voljnom aktivnošću, a pridružena je aktivacija i drugih anatomske odvojenih mišićnih skupina (1).

Iz priložene aktualne definicije distonije, vidljivo je da ona zadržava svoje korijene u fenomenologiji abnormalnih pokreta zbog njihove upečatljive kliničke prezentacije, iako je danas sasvim jasno da uz motoričku komponentu postoji i širok spektar NMS.

1.1.2. Klasifikacija distonija

Prema važećoj klasifikaciji distonija se klasificira duž dvije osi:

- a) Kliničke karakteristike
- b) Etiologija (1,16)

Kliničke karakteristike posvećene su fenomenologiji distonije i uključuju: vrijeme početka simptoma, distribuciju (zahvaćenost dijelova tijela), vremenski obrazac (tijek bolesti i varijabilnost simptoma) i pridruženost drugih poremećaja pokreta ili drugih bolesti. Druga os posvećena je etiologiji distonije i obuhvaća: anatomske promjene SŽS-a (degeneracija, strukturalna promjena ili bez vidljivih patomorfoloških abnormalnosti) i uzorak nasljeđivanja (nasljedna, stečena ili idiopatska). Primarne distonije uključuju nasljedne distonije i sve idiopatske distonije, dok sekundarne distonije imaju u svojoj podlozi druga patološka stanja i bolesti SŽS-a. Aktualna klasifikacija distonije je prezentirana u Tablici 1. Termin „izolirana distonija“ se koristi kako bi se opisalo stanje u kojem osim distonije i eventualno tremora ne postoji niti jedan drugi poremećaj pokreta.

Tablica 1. Klasifikacija distonije

1. Kliničke karakteristike	a) Dob početka simptoma	<ul style="list-style-type: none">● Dojenačka dob (rođenje – 2. godine)● Dječja dob (3. – 12. godine)● Adolescentska dob (13. – 20. godine)● Rana odrasla dob (21. – 40. godine)● Kasna odrasla dob (> 40. godine)
	b) Distribucija	<ul style="list-style-type: none">● Fokalna (zahvaćen jedan dio tijela)● Segmentalna (zahvaćena 2 ili više povezana dijela tijela)● Multifokalna (zahvaćena 2 ili više nepovezana dijela tijela)● Generalizirana distonija (zahvaćen trup i minimalno 2 druga dijela tijela)● Hemidistonija (zahvaćena jedna polovica tijela)
	c) Vremenski obrazac	<ul style="list-style-type: none">● Tijek bolesti (statična ili progresivna)● Varijabilnost simptoma (perzistentni, za radnju specifični, paroksizmalni, s diurnalnim fluktuacijama)
	d) Pridruženi poremećaji	<ul style="list-style-type: none">● Izolirana● Kombinirana s drugim poremećajima pokreta● Udruženost s drugim neurološkim i/ili sistemskim bolestima
2. Etiologija	a) Patološke promjene SŽS	<ul style="list-style-type: none">● Strukturalne promjene● Znaci neurodegeneracije● Bez evidentne degeneracija ili strukturalnih promjena
	b) Nasljeđivanje	<ul style="list-style-type: none">● Nasljedne: - autosomno dominantne<ul style="list-style-type: none">- autosomno recesivne- X - vezane recesivne- mitohondrijske

-
- Stečene: - perinatalna oštećenja
 - infekcije
 - lijekovi
 - toksični agensi
 - vaskularne bolesti
 - tumori
 - ozljede mozga
 - psihogene / funkcionalne
 - Idiopatske: - sporadične
 - familijarne
-

1.1.3. Epidemiologija distonije

Distonija je treći po učestalosti poremećaj pokreta iza Parkinsonove bolesti i esencijalnog tremora (17). Razlike u prevalenciji distonije variraju među studijama, a ovisne su i o ispitivanoj etničkoj skupini. U kolaborativnoj Europskoj studiji 'the Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE)' prevalencija distonije se procjenjuje na 15,2 bolesnika na 100000 stanovnika (18). Od toga većina otpada na bolesnike s fokalnom distonijom čija se prevalencija procjenjuje na 11,7 slučajeva na 100000 stanovnika, a među njima je najčešća CD s prevalencijom od 5,7 na 100000 stanovnika.

Prema rezultatima meta-analize do sada provedenih epidemioloških studija prevalencija primarnih distonija se procjenjuje na 16,43 bolesnika na 100000 stanovnika (2). Među primarnim distonijama najčešće su izolirane fokalne distonije odrasle dobi koje su i do 10 puta češće od ranih generaliziranih oblika (2,19). Najčešći oblik fokalne distonije u odrasloj dobi je CD s prevalencijom 4,98 na 100000 stanovnika (2), a incidencija se procjenjuje na 8 – 12 novootkrivenih slučajeva godišnje na milijun stanovnika (19). Uzevši u obzir ovakve rezultate možemo reći da distonija spada u skupinu rijetkih bolesti.

1.1.4. Patofiziologija distonije

Patofiziologija distonije je kompleksna i do danas nedovoljno istražena. Ipak, uvriježen je stav da je distonija bolest bazalnih ganglija (BG). Patofiziološki mehanizmi nastanka distonije se mogu podijeliti na:

- a) Gubitak inhibicije motoričkog obrasca koji proizlazi iz hiperaktivnosti direktnog dopaminskog puta u BG i oštećene okolne inhibicije
- b) Abnormalna senzomotorna integracija - čemu u prilog govori oštećena vremenska i prostorna diskriminacija te pozitivan senzorni trik – 'geste antagoniste' koji ublažava simptome distonije
- c) Poremećaj plastičnosti SŽS (20).

Ukratko, disfunkcija dopaminergičkog sustava često se povezuje s nastankom distonije. Abnormalno otpuštanje dopamina, hiperaktivnost dopaminergičkih neurona, nereaktivnost na L-dopu, poremećaji sinteze ili transporta dopamina mogu inducirati različite fenotipove distonije (21-25). To sugerira da bilo kakve oscilacije razine dopamina (povišene ili snižene) mogu izazvati distoniju (26). Smatra se da BG moduliraju pokret pomoću direktnog i indirektnog dopaminskog puta. Direktni strijato-medijalni pallido-nigralni put se aktivira glutaminergičkim projekcijama iz senzomotornog korteksa i dopaminergičkim strijatalnim projekcijama iz supstancije nigre pars compacta (SNpc). Aktivacija direktnog puta inhibira unutarnji globus palidus (GPi) i supstanciju nigru pars reticularis (SNpr) inhibitornim neurotransmiterom gama-aminomaslačnom kiselinom (GABA). Snižena inhibitorna aktivnost GPi i SNpr na motorički dio talamusa rezultira pojačanom aktivnošću talamičkih projekcija prema korteksu što dovodi do pojačane aktivnosti u kortikostrijatalnom traktu i u konačnici razvoja hiperkinetskih poremećaja pokreta. S druge strane, u neizravnom putu, dopamin se veže na strijatalne D2 receptore, što uzrokuje deklinaciju inhibicije vanjskog dijela globus

pallidusa (GPe) i subtalamičke jezgre (STN), što za posljedicu ima aktivaciju neurona u GPi i inhibiciju motoričkog dijela talamusa putem GABA-ergičke transmisije, što u konačnici smanjuje aktivaciju korteksa. U bolesnika s distonijom postoji neravnoteža izravnog i neizravnog dopaminskog puta, bilo da je riječ od hiperaktivnosti direktnog puta odnosno hipoaktivnosti indirektnog puta (27). Okolna inhibicija je neuronski mehanizam koji služi za izoštravanje i poboljšanje željenog pokreta dezinhibicijom aktivnosti agonističke mišićne skupine, odnosno inhibicijom aktivnosti antagonističke mišićne skupine (28). Okolna inhibicija je snižena u bolesnika s fokalnom distonijom i dodatno doprinosi razvoju abnormalnih pokreta i postura (29).

Abnormalna senzomotorna integracija uključuje oštećenja senzorne i perceptivne funkcije i to u prostornoj, ali i vremenskoj domeni (30). Mali mozak i BG igraju važnu ulogu u filtriranju senzornih informacija koje se prenose do motoričkog sustava, stoga ne čudi da ispadi funkcije BG i malog mozga mogu dovesti do distonije (31). Osim toga, u bolesnika s distonijom abnormalni su mehanizmi plastičnosti koji inače pomažu mozgu da se prilagodi okolišnim čimbenicima i podražajima u procesu učenja (32). Abnormalna plastičnost zabilježena je u BG, malom mozgu i korteksu bolesnika s distonijom (33,34).

Metode funkcionalnog 'neuroimaginga' dodatno su doprinijele razumijevanju anatomske podloge distonije. U nekoliko je studija korištena funkcionalna magnetska rezonanca (fMR) i rezultati su ukazali na abnormalnosti u BG i malom mozgu (35-38). Podatak koji dodatno doprinosi važnosti BG u patofiziologiji distonije je činjenica da duboka moždana stimulacija (DBS) GPi poboljšava simptome distonije (39,40).

Generalno, možemo reći da patofiziologija distonije proizlazi iz promjena BG-talamo-kortikalne i cerebello-talamo-kortikalne mreže. Ipak, još se ne zna jesu li te promjene uzročne, kompenzatorne ili pak epifenomeni.

1.1.5. Klinička obilježja i dijagnoza cervikalne distonije

Motorički simptomi

Zahvaćenost mišića vrata u bolesnika s CD je varijabilna, stoga ne čudi heterogena klinička prezentacija. Postoje četiri klasična oblika CD: tortikolis, laterokolis, retrokolis i antekolis. Ova četiri oblika mogu se pojaviti izolirano ili u kombinaciji. Bolesnici također mogu imati i druge znakove i simptome poput odizanja ramena, bolova u vratu i ramenima, distoničkog tremora glave, tremora ruku, a dodatno može biti prisutan i karakterističan senzorni trik – „geste antagoniste“ (lagani i nježni dodir glave i/ili vrata koji omogućava ispravno pozicioniranje glave odnosno ublažava distonički položaj) (41,42). Upravo je zbog svoje kliničke heterogenosti CD često neprepoznata i/ili pogrešno dijagnosticirana (43). Stoga su Albanese i Lalli 2012. godine predstavili strukturirani pristup za lakše prepoznavanje motoričkih obilježja distonije koji je dijelom modificiran 2013. godine i uključuje sljedeće značajke (1,44):

1. Voljna aktivnost (šetanje, održavanje udova u antigravitacijskom položaju itd.) pogoršava nevoljne distoničke pokrete i položaje.
2. Distonički tremor označava spontane, ritmičke (iako često nekonzistentne) i šablonizirane pokrete koji su posljedica kontrakcije distoničkih mišićnih skupina.
3. Fenomen „prelijevanja“ označava nenamjernu i pridruženu kontrakciju anatomski udaljenih mišića koja se javlja prilikom pokušaja pokreta distonijom zahvaćenog dijela tijela (45).
4. „Zrcalna“ distonija predstavlja unilateralni pokret ili položaj koji je sličan ili istovjetan primarnom distoničkom poremećaju, a javlja se prilikom aktivacije kontralateralnog ekstremiteta.

5. Senzorni trik – „geste antagoniste“

Trenutno ne postoji specifičan dijagnostički test, stoga je prepoznavanje kliničke fenomenologije distonije nezaobilazan prvi korak za postavljanje ispravne dijagnoze, a potom i primjene adekvatnog liječenja (7). Pri postojanju sumnje na nasljedne oblike distonija neophodno je učiniti genetsko testiranje. Neurofiziološke pretrage nisu potrebne za dijagnosticiranje distonije, ali se mogu upotrijebiti za procjenu aktivacije agonističkih i antagonističkih mišićnih skupina. Metode neurooslikavanja, kao što su CT i MR mozga, nisu neophodne za postavljanje dijagnoze idiopatske, izolirane, fokalne distonije odrasle dobi. Ipak, uputno ih je učiniti u slučaju sumnje na stečene ili nasljedne oblike distonije. Dodatno se može učiniti i radionuklidna pretraga - DaTSCAN koja služi za prikaz nigrostrijatalnog dopaminskog sustava i koristi se u diferenciranju Parkinsonove bolesti od distonije s pozitivnom odgovorom na levodopu (DOPA-responsive dystonia – DRD).

Za objektivizaciju motoričkih simptoma koristi se nekoliko validiranih ocjenskih ljestvica kao što su *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)* (46,47), *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale* (48) i *Tsui Scale* (49).

Nemotorički simptomi

Distonija se, slično Parkinsonovoj bolesti, tradicionalno smatrala isključivo motoričkim poremećajem. No, unatoč činjenici da je CD definirana i prepoznatljiva po svojoj motoričkoj fenomenologiji, sve je više dokaza o postojanju pridruženih nemotoričkih poremećaja poput senzornih poremećaja, psihijatrijskih komorbiditeta, poremećaja spavanja i kognitivnih ispada (3,4). To nije iznenađujuće s obzirom na to da su ranije navedene abnormalnosti kortikostrijato-talamo-kortikalne mreže povezane ne samo s motoričkim, već i sa senzoričkim i kognitivnim procesiranjem (50,51).

Bolesnici s fokalnom distonijom često se žale na različite senzorne simptome koji se mogu pojaviti i prije pojave prepoznatljive motoričke komponente. Tako bolesnici s blefarospazmom često navode osjećaj žarenja i suhoće u očima te fotofobiju (5). Bol je jedan od najčešćih NMS kod bolesnika s CD, a može biti prisutna i u gotovo 90% bolesnika (52). U recentno publiciranom multicentričnom istraživanju bol povezana s CD je bila prisutna u 88,9% bolesnika, a njih 70,7% ocijenilo je bol kao umjerenu i/ili tešku (53). Prema nekim studijama, bol je glavni razlog zbog kojeg bolesnici traže liječničku pomoć (54). Uloga boli u patofiziologiji CD i težini kliničke slike nije sasvim razjašnjena i predstavlja vrlo kompleksan problem. Općenito se smatra se da je bol posljedica težine kliničke slike, odnosno mišićnog spazma. Naizgled se čini očiglednim da će distonički mišići biti bolni, ali zanimljivo je da bolesnici sa sličnim motoričkim stupnjem distonije (objektiviziran pomoću ocjenskih ljestvica) ne navode jednak intenzitet boli (55). Iako se stupanj devijacije glave te mišićna tenzija mogu povezati s razinom boli, iznenađujuće je da objektivna težina motoričkih simptoma ne korelira pozitivno s bolnom komponentnom. U prilog tome govori i činjenica da je upravo bol, a ne intenzitet motoričkih simptoma, ključna odrednica invaliditeta bolesnika i općenito kvalitete života (56). Jedno od potencijalnih objašnjenja zbog kojeg je bol toliko prisutna je da se prag za doživljavanje boli smanjuje u bolesnika s distonijom (57). Poznato je i da bolesnici s distonijom mogu imati abnormalno procesiranje boli uz oštećenja proprioceptivnih aferentnih funkcija čak i u dijelovima tijela koji nisu zahvaćeni distonijom (58-60).

Psihijatrijski poremećaji dodatno nadopunjuju fenotipski spektar CD. Životna prevalencija psihijatrijskih poremećaja u bolesnika s CD se procjenjuje na 70,9% do 91,4% u odnosu na 35% u općoj populaciji (61,62). Pretpostavlja se da će 15% do 53% bolesnika s CD tijekom života razviti simptome depresije, odnosno da će njih 26% do 83,3% razviti anksiozni poremećaj (63). Nekoliko studija je pokazalo značajno veću učestalost depresije i

anksioznosti u bolesnika s distonijom (55,56,64-72), a dodatno je zabilježena i veća učestalost OCP-a (69,73,74). Depresija i anksioznost definirani su kao važni prediktori kvalitete života bolesnika s distonijom pa je neophodno njihovo rano prepoznavanje (6). Još nije razjašnjeno jesu li psihijatrijski simptomi reakcija na kroničnu i tešku bolest ili pak dijele patofiziološki mehanizam s motoričkim simptomima distonije. Činjenica je da postoji reaktivna komponenta na vidljivu i bolnu motoričku prirodu bolesti te da ona može dodatno pogoršati pridružene psihijatrijske poremećaje. S druge strane, prisutnost psihijatrijskih poremećaja i prije pojave motoričkih simptoma distonije govori u prilog zajedničkoj neurobiologiji (55,65,66,70). Štoviše, studije koje su uspoređivale CD bolesnike s oboljelima od drugih kroničnih bolesti poput alopecie areate i cervikalne spondiloze, pokazale su veću učestalost psihijatrijskih poremećaja među CD bolesnicima, implicirajući primarni fenotip, a ne reaktivni mehanizam (63,68).

Poremećaji spavanja u sklopu spektra NMS CD nedovoljno su istraženi i samo se nekoliko studija bavilo ovom problematikom. U njima je primijećena veća učestalost smetnji spavanja i usnivanja u bolesnika s CD u usporedbi sa zdravom kontrolnom grupom (71,75-77). Tako je u studiji Eichenseer i sur. 65% bolesnika s CD imalo smetnje spavanja (76). U istoj studiji pokazano je da opetovana aplikacija BoNT ublažava motoričke simptome, ali ne poboljšava kvalitetu spavanja što isključuje motoričku komponentu kao glavni uzrok poremećaja spavanja. No, rezultati se moraju oprezno sagledati jer su u studijama korištene tek subjektivne samoocjenske ljestvice i nedostaje objektivna metoda valorizacije – polisomnografija. Tek je nedavno objavljena prva studija koja je sistematično analizirala aktivnost distoničkih mišića u različitim fazama sna i uspoređivala neurofiziološke rezultate s rezultatima samoocjenskih upitnika (78). Studija je pokazala da bolesnici s CD imaju značajno oštećenu arhitekturu spavanja, sniženu ukupnu kvalitetu i učinkovitost spavanja te

povećanu latencu usnivanja. Iako neurobiološka podloga poremećaja spavanja u bolesnika s CD nije razjašnjena, danas se smatra da su poremećaji spavanja sastavni dio spektra NMS.

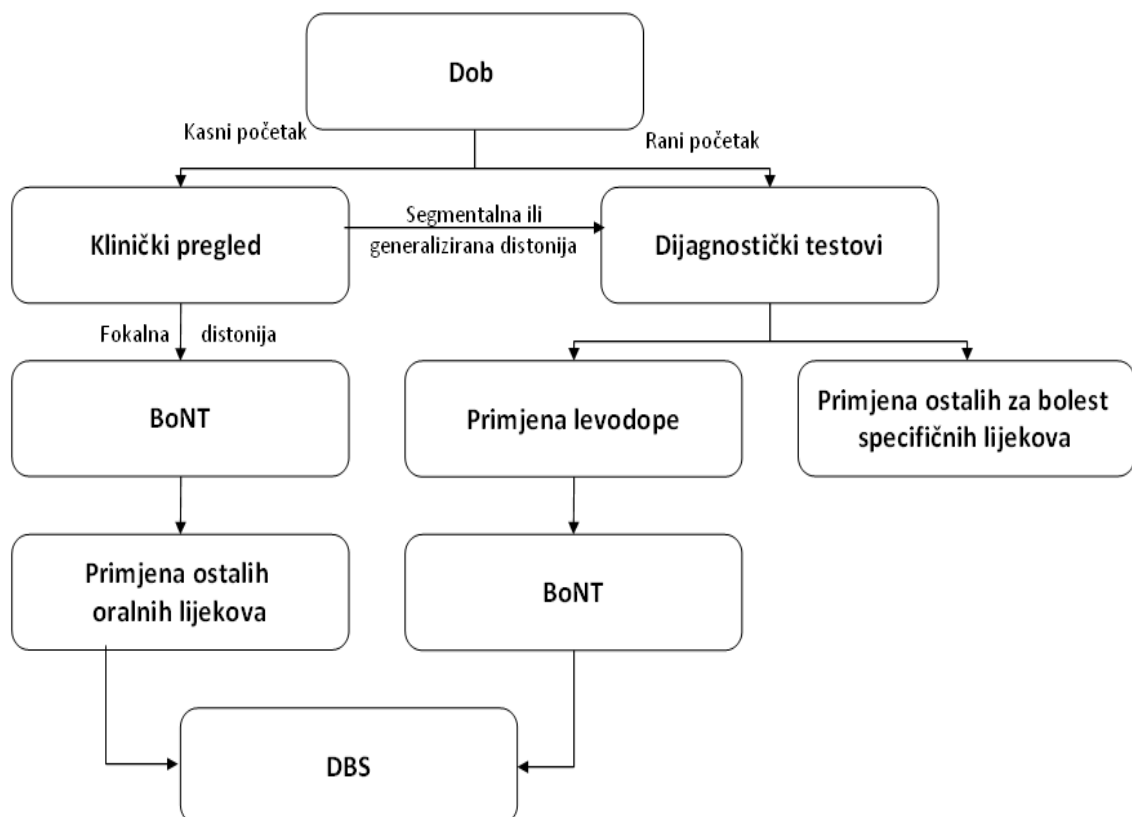
Malo je podataka o kognitivnim smetnjama u bolesnika s distonijom, a činjenica da postoje oprečni rezultati dodatno komplicira donošenje adekvatnih zaključaka. Sami rezultati dodatno su kompromitirani i heterogenošću ispitivanih bolesničkih grupa. Naime, nekoliko je studija uključilo bolesnike s različitim oblicima distonije, a rezultati su zajednički obrađeni i analizirani (79-81). Jedna od prvih studija posvećenih kognitivnim funkcijama bolesnika s CD pokazala je da su kognitivne smetnje većinom posljedica primjene antikolinergičke terapije (82). Nešto kasnije, 1994. godine, Leplow i sur. su na malom broju bolesnika s CD opisali deficit vidno-prostornih funkcija kao posljedicu blagog oštećenja pažnje, a slična opažanja uslijedila su i 1996. godine (83,84). Kognitivni ispad, prvenstveno u domeni pažnje nađen je i u studiji Duane i Vermiliona (85). Allam i sur. su također identificirali poremećaj pažnje u bolesnika s CD, no nakon aplikacije BoNT uslijedio je oporavak kognitivnih funkcija pa su autori zaključili da su prvotno opisane smetnje pažnje sekundarni fenomen i posljedica distoničkih spazama (86). Nedavno su Romano i sur. opisali oštećenja radne memorije, kratkotrajne memorije, brzine procesiranja i vidno-prostornih funkcija kod bolesnika s primarnom kranio-cervikalnom distonijom (87). Generalno se smatra da je kognitivni deficit u bolesnika s CD ipak suptilan i da ne narušava svakodnevno funkcioniranje. No, recentno publicirano istraživanje Czekóová i sur. pokazalo je po prvi put da bolesnici s CD uz oštećenja u domenama verbalne memorije i egzekutivnih funkcija, imaju i kompromitirane socijalno-kognitivne funkcije koje predstavljaju 'kritičnu' odrednicu za optimalno socijalno funkcioniranje (88). Etiologija kognitivnih ispada nije potpuno razjašnjena. Jedno od mogućih objašnjenja je da kronična uporaba lijekova, osobito antikolinergika i benzodiazepina može pogoršati kognitivne funkcije (82,89). U studiji Taylor i sur. primjena antikolinergika negativno je utjecala na kognitivne funkcije i to uglavnom kod starijih bolesnika (90). Drugo

moгуće objašnjenje kognitivnih ispada u bolesnika s CD proizlazi iz činjenice da su psihijatrijski simptomi značajno učestaliji u toj populaciji, a dobro je poznato da depresija može uzrokovati „pseudodemenciju“. Iako do sada nije jasno utvrđena poveznica između kognitivne disfunkcije i ostalih psihijatrijskih poremećaja, Bugalho i sur. su ukazali na moguću asocijaciju egzekutivne disfunkcije i postojanja OCP (80). Dodatno, postoji i mogućnost da težina motoričkih simptoma, uz bol kao zaseban prediktor, uzrokuje ispade kognicije, prvenstveno pažnje (86). U konačnici, moguće je i da postoji neurobiološka osnova kognitivnih smetnji, iako je ona još uvijek predmet istraživanja. Konvencionalne metode 'neuroimaginga' poput MR nisu pokazale nikakve abnormalnosti SŽS u bolesnika s distonijom. Ipak, razvojem suvremenih metoda kao što je voxel-based morfometrija, dokazane su morfološke promjene sive tvari u BG, talamusu, malom mozgu, senzomotornom i premotornom korteksu kod različitih oblika fokalnih distonija pa tako i u CD (38,91-94). Metode funkcionalnog 'neuroimaginga' fMR i Positron Emission Tomography (PET) dodatno su pomogle razumijevanju anatomske podloge distonije. Korištenjem 18F-fluorodeoksiglukoze (FDG-PET) dokazan je povećan metabolizam glukoze u BG bolesnika s CD, dok se u ostalim regijama poput malog mozga, korteksa, talamusa uočio varijabilan metabolički obrazac (95,96). Iz navedenog je vidljivo da distonija nije bolest samo jednog dijela mozga već posljedica abnormalnosti visoko funkcionalne i savršeno orkestrirane neuralne mreže koju čine somatosenzorni korteks, BG, talamus i mali mozak (97). Poznato je i da oštećena aktivnost na relaciji mali mozak-BG-talamus-frontalni korteks utječe i na limbičke funkcije koje posreduju u kognitivnim funkcijama (51,98,99), što se uklapa u anatomske osnovu kognitivnih procesa i govori u prilog patomorfološke podloge kognitivnih poremećaja kao primarnog procesa, a ne samo sekundarnog/reaktivnog mehanizma. Ipak, za konačan zaključak neophodna su daljnja istraživanja neurobiologije kognitivnih procesa u strogo homogeniziranim skupinama bolesnika.

1.1.6. Liječenje cervikalne distonije

Distonije mogu biti primarne/idiopatske ili sekundarne/simptomatske. Kod sekundarnih distonija poznata je etiologija što ponekad nudi šansu za liječenjem samog uzroka. S druge strane, idiopatske distonije su najčešće i obuhvaćaju sve distonije čiji uzrok još nije identificiran, a njihovo liječenje je isključivo simptomatsko. Stoga se savjetuje multimodalni pristup liječenju, odnosno kombinacija dostupnih terapijskih metoda kako bi se u što većoj mjeri iskoristili pozitivni učinci. Postoje 4 osnovna modaliteta liječenja: fizikalna terapija, primjena oralnih lijekova, aplikacija BoNT i DBS (100). Kratak algoritam dijagnostike i liječenja distonije prikazan je na Slici 1.

Slika 1. Algoritam dijagnostike i liječenja bolesnika s distonijom



Primarni cilj fizikalne terapije je održavanje opsega pokreta i sprečavanje razvoja kontraktura. Tek je nekoliko studija proučavalo učinak fizikalne terapije na simptome CD (101-103). Generalno se može izvući zaključak da se udruženom primjenom fizikalne terapije uz aplikacije BoNT postižu bolji rezultati, nego primjenom unimodalnog liječenja. Poboljšanje je najbolje vidljivo u ublažavanju motoričkih simptoma te smanjenju invaliditeta i bolne komponente (104,105). Ipak, fizikalno-terapijski postupci razlikovali su se među studijama, stoga je neophodno razviti standardiziran pristup.

Oralni lijekovi se mogu primjenjivati kao etiološko liječenje (npr. primjena levodope u slučaju DRD), no češće se primjenjuju kao simptomatsko liječenje. Najčešće primjenjivani oralni lijekovi su antikolinergici (triheksifenidil i biperidin). Koriste se primarno u liječenju ranih generaliziranih distonija (106), dok je njihova uporaba u liječenju fokalnih distonija sve više limitirana zbog brojnih nuspojava, ali i boljeg učinka BoNT koji je preuzeo primat u liječenju fokalnih distonija. Od ostalih lijekova mogu se upotrijebiti benzodiazepini (klonazepam, diazepam i lorazepam), zatim GABA_b agonist baklofen te antidopaminergici (klozapin, tetrabenazin).

Primjena BoNT danas predstavlja terapiju prvog izbora u liječenju fokalnih distonija, a nešto više o samom neurotoksinu i njegovom djelovanju bit će rečeno u poglavlju 1.2.

Najinvazivnija metoda liječenja distonije je DBS. Primjena neurokirurških zahvata u liječenju poremećaja započela je 50-tih godina prošlog stoljeća (107). Temelji se na stereotaksiji, ciljanom zahvatu u dubokim moždanim strukturama koji u kontroliranim uvjetima trodimenzionalnog geometrijskog koordinantnog sustava određuje ciljanu referentnu točku. Primjena DBS u liječenju distonije počela je 1996. godine (108). Elektrode se najčešće postavljaju bilateralno, a ciljno mjesto s najvećim antidistoničkim učinkom je GPi. Danas je DBS GPi etablirana i validirana neurokirurška metoda i prva opcija liječenja za bolesnike s

generaliziranom distonijom (109,110). S obzirom na to da su inicijalne studije pokazale značajnu učinkovitost DBS GPi i to podjednako za sve regije tijela koje su zahvaćene distonijom, metoda se ubrzo počela primjenjivati i u liječenju fokalnih i segmentalnih distonija. Krauss i sur. su 1999. godine prvi opisali pozitivan učinak DBS GPi u bolesnika s CD (111). Poslije su provedene još tri kontrolirane studije koje su potvrdile prvotne opservacije i dokazale značajnu redukcije abnormalnih postura i boli te poboljšanje kvalitete života (112-114). Ipak, za konačan sud neophodne su studije s većim brojem ispitanika uz definiranje specifičnih kriterija. Danas se smatra da je DBS GPi opcija liječenja za bolesnike rezistentne na primjenu BoNT.

1.2. Botulinum toksin (BoNT)

1.2.1. Strukturalna, farmakokinetska i farmakodinamska svojstva

BoNT je neuroparalitički bakterijski egzotoksin. *Clostridium botulinum* je gram pozitivna bakterija koja u anaerobnim uvjetima prelazi u vegetativni oblik, u čijem se citosolu stvara sedam različitih serotipova neurotoksina: tip A, B, C, D, E, F i G. Ovi toksini djeluju specifično na perifernim kolinergičnim živčanim završecima, gdje zaustavljaju egzocitozu acetilkolina iz presinaptičkog neurona (115). BoNT je najpotentniji biološki otrov i procjenjuje se da je letalna količina kristaliničnog botulinum toksina tip-A (BoNT-A) oko 70 µg kod peroralnog unošenja, 0,09-0,15 µg nakon intravenske i intramuskularne primjene (i.m.), odnosno 0,70-0,90 µg ako se inhalira (116). BoNT-A se stvara kao kompleks od 900 kDa, a čini ga neurotoksična - biološki aktivna komponenta veličine 150 kDa i netoksični proteini (750kDa). Biološki aktivni dio molekule oblikuju dva lanca povezana disulfidnom vezom. Dugi lanac, veličine oko 100 kDa, je odgovoran za vezanje neurotoksina za

presinaptičke membrane, dok kratki lanac (50 kDa) posjeduje endopeptidaznu aktivnost i specifično cijepa ključne proteine u procesu vezanja sinaptičkih mjehurića s membranom.

Mehanizam djelovanja BoNT-A može se podijeliti u tri koraka (115). Prvi korak je vezanje toksina za akceptore na membranama. Inicijalni kontakt BoNT-A i vanjskog dijela membrane ostvaruje se preko polisijalogangliozida te sinaptičkog vezikularnog proteina 2 i receptora 3 čimbenika rasta fibroblasta (118,119). Nakon specifičnog vezanja, slijede procesi internalizacije i translokacije toksina u citosol. Proces translokacije započinje promjenama u strukturi toksina pod utjecajem kiselog pH, nakon čega slijedi ugradnja toksina u membranu endosoma, translokacija kratkog lanca s luminalne na citosolnu površinu membrane endosoma, redukcija disulfidne veze, te konačno odvajanje kratkog od dugog lanca. Kratki lanac je specifična, o cinku-ovisna endoproteaza koja cijepa jedan ili više proteina SNARE (Soluble N-ethylmaleimid fusion protein Attachment Protein Receptor) kompleksa. SNARE kompleks sastoji se od sinaptobrevina, sintaksina i SNAP-25 (Synaptosomal Associated Protein) proteina koji su ključni u procesu fuzije sinaptičke vezikule s presinaptičkom membranom. Blokada fuzije sinaptičke vezikule bogate acetilkolinom i presinaptičke membrane u konačnici uzrokuje izostanak egzocitoze neurotransmitora što se u kliničkoj slici očituje mlohavom parezom mišića.

1.2.2. Indikacije za primjenu BoNT i komercijalni pripravci

U kasnim 60-tim i 70-tim godina prošlog stoljeća američki oftalmolog Allan B. Scott je prvi upotrijebio male doze pročišćenog BoNT-A u liječenju strabizma kod djece, aplicirajući ga u *m. rectus medialis* i *m. rectus lateralis* (120, 121). Uvođenje BoNT u kliničku praksu potkraj 1980-ih godina revolucioniralo je liječenje različitih neuroloških, oftalmoloških i autonomnih poremećaja koji se manifestiraju abnormalnim, prekomjernim kontrakcijama mišića ili povećanom sekrecijom (pojačano znojenje, prekomjerno lučenje sline). Sažetak odobrenih

indikacija za primjenu BoNT od strane Američke agencije za hranu i lijekove (United States Food and Drug Administration (U.S. FDA)) prikazan je u Tablici 2. Ne postoji lijek koji je prošao toliko rigoroznu proceduru kao BoNT prije konačnog odobrenja za kliničku primjenu, dok je danas, BoNT jedan od najkorištenijih lijekova (122,123). Od svih sedam serotipova botulinum toksina, za sada se u terapiji koriste samo dva, i to tip A (Botox® - onabotulinumtoksinA, Allergan, Irvine, CA, USA; Dysport® - abobotulinumtoksinA, Slough, Berks, UK; Xeomin® - incobotulinumtoksinA, Merz Pharmaceuticals, Frankfurt/M, Germany) i tip B (Neurobloc®, odnosno Myobloc® u SAD – rimabotulinumtoksinB, Eisai, Hatfield, Herts, UK, odnosno US World Drugs, Louisville, KY, USA).

Tablica 2. Indikacije za primjenu BoNT odobrene od FDA*

Godina	Odobrena indikacija
1989.	OnabotulinumtoksinA (Botox®) - odobren za liječenje strabizma, blefarospazma i poremećaja VII kranijuskog živca (uključujući i hemifacijalni spazam)
2000.	OnabotulinumtoksinA (Botox®) i rimabotulinumtoksinB (Myobloc®) - odobreni za liječenje CD
2002.	OnabotulinumtoksinA (Botox® Cosmetic) – odobren za liječenje bora
2004.	OnabotulinumtoksinA (Botox®) – odobren za liječenje pretjeranog znojenja
2009.	AbobotulinumtoksinA (Dysport®) – odobren za liječenje CD i liječenje bora
2010.	OnabotulinumtoksinA (Botox®) – odobren za liječenje spasticiteta gornjih udova u odraslih i za liječenje kronične migrene IncobotulinumtoksinA (Xeomin®) – odobren za liječenje CD i blefarospazma
2011.	OnabotulinumtoksinA (Botox®) – odobren za liječenje inkontinencije zbog hiperaktivnog mokraćnog mjehura IncobotulinumtoksinA (Xeomin®) – odobren za liječenje bora

*FDA - United States Food and Drug Administration; CD – cervikalna distonija

Postoje neke razlike u potentnosti, trajanju djelovanja, učestalosti nuspojava i antigenosti između BoNT-A i BoNT B. Djelovanje BoNT-B nastupa prije, no traje kraće uz više zabilježenih nuspojava, a potrebne su i nekoliko puta veće doze od BoNT-A što doprinosi razvoju specifičnih protutijela i razvoju rezistentnosti (124). No, i dalje postoji debata o razlikama u potenciji BoNT-A i BoNT-B (125). Međutim, razlike postoje i između različitih komercijalnih pripravaka samog BoNT-A. Tako se onabotulinumtoksinA i incobotulinumtoksinA primjenjuju u omjeru 1:1, onabotulinumtoksinA/incobotulinumtoksinA i abobotulinumtoksinA se primjenjuju u omjeru 1:2, 1:3 ili 1:4, a onabotulinumtoksinA/incobotulinumtoksinA i rimabotulinumtoksinB se primjenjuju u omjeru 1:40 (126-129). U našem istraživanju korišten je BoNT-A, OnabotulinumtoksinA - Botox® (Allergan, Irvine, CA, USA).

1.2.3. Algoritam primjene BoNT u liječenju cervikalne distonije

Od prve primjene BoNT na ljudima prošlo je gotovo 40-ak godina, a pozitivni rezultati prvih dvostruko-slijepih, placebo kontroliranih studija o primjeni BoNT-A u bolesnika s CD objavljeni su 1986. i 1987. godine (49,130). Značajno poboljšanje motoričkih simptoma potvrđeno je i u brojnim drugim, naknadno provedenim ispitivanjima (131-135). Poboljšanje motoričkih simptoma varira od 40% pa do 100% u studiji Barbosa i sur. (136-140). Nakon aplikacije BoNT u ciljani mišić poboljšanje simptoma nastupa unutar 3 - 14 dana. Maksimalni učinak obično nastupa između 4. i 6. tjedna nakon aplikacije, a jenjavanje učinka vidljivo je između 10. - 12. tjedna.

Odabir mišića pogodnih za aplikaciju ovisi o tipu distonije (141,142), a za ispravan odabir neophodan je adekvatan klinički pregled koji uključuje:

- a) Inspekciju tijekom mirovanja i aktivnosti (šetanje) uz glavu postavljenu u uspravni, medioponiran položaj
- b) Ispitivanje pasivnog i aktivnog opsega kretnje
- c) Određivanje hipertrofije, spazma te bolnih i osjetljivih točaka palpacijom

Najteži detektirani distonički položaj koristit će se za odabir muskulature koja će biti injicirana. Prije same i.m. aplikacije neophodno je kristaliziranu formu BoNT-A razrijediti u fiziološkoj otopini. Sheme rekonstitucije su različite, a obično se 100U onabotulinumtoksina A razrjeđuje u 1ml ili 2ml fiziološke otopine. Tako se za klasičan tortikolis BoNT-A aplicira u kontralateralni *m. sternocleidomastoideus*, ipsilateralni *m. splenius capitis* i kontralateralni *m. trapezius* (gornja trećina), a ovisno o postojanju pridružene elevacije ramena aplicira se i ipsilateralni *m. levator scapulae*. Kod izoliranog laterokolisa BoNT-A se aplicira u ipsilateralni *m. sternocleidomastoideus*, *m. splenius capitis*, *m. trapezius*, *m. scalenus posterior* i *m. scalenus medialis*. U liječenju antekolisa najčešće se injiciraju obostrano *m. sternocleidomastodeus* i skalenska skupina mišića, a potreban je oprez zbog razvoja disfagije. U liječenju retrokolisa BoNT-A se aplicira obostrano u *m. levator scapulae*, *m. splenius capitis*, *m. longissimus capitis* i *m. longissimus cervicis* te *m. semispinalis capitis* i *m. semispinalis cervicis*. S obzirom na to da je klinička slika CD heterogena, odnosno mogu biti udruženi različiti podtipovi, tako je varijabilan i odabir mišićne skupine koja će biti injicirana. Odabiru se mišići koji izazivaju abnormalni pokret i/ili položaj, a prioritet imaju veliki, bolni i hipertrofični mišići te mišići koji pokazuju značajno veću aktivnost tijekom elektromiografije (EMG), ako se ista primjenjuje tijekom aplikacije (143).

Optimalna doza BoNT-A je minimalna doza kojom se postiže predviđen učinak i koja ne izaziva nuspojave. Smatra se da veću dozu BoNT-A treba aplicirati u mišiće koji su veliki, bolni, hipertrofični, čija se primarna funkcija usko povezuje s distoničkom posturom i koji

pokazuju više patološke aktivnosti tijekom EMG. Tijekom aplikacije potreban je oprez prilikom aplikacije dubokih i posteriornih skupina mišića zbog bolne komponente i razvoja nuspojava među kojima je najopasnija disfagija.

Kod inicijalne primjene BoNT savjetuje se primjena nešto manjih doza kod blagih oblika CD. Također, manja inicijalna doza se primjenjuje kod potrebe injiciranja u prednje mišiće vrata i kod osoba sitnije građe. Prema preporukama stručne grupe, učinkovita inicijalna doza abobotulinumtoksinaA iznosi 500U, incobotulinumtoksinaA 120U i rimabotulinumtoksinaB 2500-5000U (129). Ne postoji jasna smjernica o minimalnoj preporučenoj inicijalnoj dozi onabotulinumtoksinaA. Ipak, smatra se da ona ne bi trebala biti veća od 200U (maksimalno 50U po mišiću, s tim da se u *m. sternocleidomastoideus* ne smije injicirati više od 100U). Smjernica također naglašavaju i da se injiciranjem više mjesta na istom mišiću postiže bolji učinak nego apliciranjem u samo jednu točku, a tako se izbjegavaju i učestale nuspojave uzrokovane ukupno apliciranim volumenom i širenjem BoNT (129,143,144). Najčešće nuspojave BoNT uključuju slabost vratne muskulature (6-18%), disfagija (7-20%) i bol na mjestu primjene. No, one su prolazne i spontano regrediraju unutar 2-3 tjedna (129,145). Vitalno ugrožavajuće nuspojave su iznimno rijetke i uključuju tešku disfagiju, respiratornu insuficijenciju i pneumotoraks, brahijalnu plexopatiju (146), poliradikuloneuritis (147) i sistemsku reakciju sličnu botulizmu (148).

S druge strane, kod nekih bolesnika može potpuno izostati učinak BoNT. Takvi bolesnici karakterizirani su kao primarni 'non-responderi' i iznimno su rijetki. Izostanak učinka povezuje se s mogućim genetskim čimbenicima, pridruženim neprepoznatim botulizmom, ali i tehničkim pogreškama (neispravno doziranje, greške prilikom pohrane i rekonstitucije BoNT, neispravan odabir mišića) (149). Pod pojmom sekundarni 'non-responderi' podrazumijevamo bolesnike kod kojih je nakon inicijalnih primjena BoNT i zadovoljavajućih rezultata, izostao terapijski učinak tijekom sljedeće tri aplikacije (133,150). Otprilike 3-5%

bolesnika s CD spada u grupu sekundarnih 'non-respondera'. Glavni uzrok sekundarnog izostanka učinka je formiranje neutralizirajućih protutijela, čemu pridonose učestale aplikacije većih doza BoNT ili aplikacija u nepravilnim i isprekidanim vremenskim intervalima (129). U tim slučajevima je moguća zamjena preparata BoNT-A s BoNT-B, no s vremenom će se razviti i antitijela na drugi preparat.

1.2.4. Periferni učinak

Ono po čemu je BoNT poznat i zbog čega je opravdao svoje mjesto u kliničkoj primjeni je impresivan periferni učinak na živčano-mišićnoj spojnici koji se očituje u blokadi otpuštanja acetilkolina iz živčanih završetaka. Posljedična kemijska denervacija izaziva slabost mišića i blokira sekreciju egzokrinih žlijezda dovodeći do reverzibilne atrofije bez fibroze (151,152). Inicijalna faza reinervacije ostvaruje se u procesu grananja i stvaranjem novih živčanih nastavaka koji započinju mišićnu reinervaciju nakon 28 dana. U fazi kasnog oporavka dolazi do uspostavljanja vezikularnog kruženja i približavanja originalnim živčanim završecima uz eliminaciju novostvorenih 'grančica'. U eksperimentalnom modelu ovaj proces traje 91 dan (153). Ponovnom sintezom SNARE kompleksa uspostavlja se oslobađanje acetilkolina u sinaptičku pukotinu, a funkcija mišića i egzokrinih žlijezda se normalizira (154). Vidljivo je da su učinci BoNT-A u sinapsama reverzibilni i da jednokratni učinak terapijske periferne primjene BoNT-A traje između 3-4 mjeseca, nakon čega iščezava učinak proteaze i sinapsa vraća svoju izvornu funkciju pa je za terapijske svrhe neophodna kontinuirana aplikacija. Iako, BoNT-A pokazuje izrazitu selektivnost u blokadi ekscitatorne (kolinergične i glutamatergične) neurotransmisije, zbog ubikvitarne prisutnosti SNARE proteina on također koči i lučenje drugih neurotransmitera poput serotonina, dopamina, noradrenalina, enkefalina, glicina, supstance P (SP) i peptida srodnom genu za kalcitonin (CGRP) (155-159).

Uz neuroparalitički učinak, uočeno je da BoNT-A smanjuje i bol povezanu s poremećajima neuromišićne hiperaktivnosti, kao što je CD (49,160,161). Inicijalno se vjerovalo da je amelioracija boli nakon primjene BoNT-A povezana sa smanjenom kontrakcijom zahvaćenih mišića (162-164). Naknadna istraživanja mehanizma antinociceptivnog djelovanja BoNT-A sugerirala su mehanizam analogan onome pomoću kojeg BoNT-A ostvaruje paralitički učinak. Dakle, pretpostavilo se da BoNT-A ostvaruje antinociceptivni učinak inhibiranjem lučenja neurotransmitera iz završetaka senzornih živaca (165-168). Ovakav stav proizašao je iz istraživanja Cui i sur. na formalinskom modelu upalne boli u štakora (165). Formalinski model upalne boli karakteriziran je dvjema fazama. Nakon injiciranja otopine formalina u plantarnu površinu stražnje šape životinja, dolazi do pojave spontanih bolnih odgovora, poput trzanja i lizanja šape. Prva faza nastupa odmah nakon injiciranja upalne tvari i traje 15 minuta. Ona je posljedica izravne stimulacije nociceptora formalinom. Druga faza je posljedica djelovanja oslobođenih upalnih medijatora i senzitivacije. Periferno primijenjen BoNT-A u plantarnu površinu šape štakora inhibirao je neke od neurofizioloških i neurokemijskih učinaka formalina, kao što su periferno lučenje glutamata, ekspresija c-fos proteina u kralješničnoj moždini i aktivacija neurona u dorzalnim rogovima kralježničke moždine. U ovim ispitivanjima BoNT-A nije utjecao na prvu fazu formalinskog testa, niti je mijenjao prag osjetljivosti na termalni podražaj. No, primijećena je značajna redukcija lizanja šape u drugoj, inflamatornoj fazi boli pa se pretpostavilo da antinociceptivno djelovanje BoNT-A kod upalne boli uključuje perifernu inhibiciju lučenja glutamata, čime je smanjena periferna, a indirektno i središnja senzitivacija. *Ex vivo*, *in vitro* i *in vivo* studije su pokazale da osim glutamata BoNT-A inhibira lučenje i drugih neurotransmitera uključenih u procese inflamacije i boli kao što su SP i CGRP (150,158,170-171). Stoga se nametao zaključak da antinociceptivni učinak BoNT-A proizlazi iz redukcije otpuštanja različitih medijatora upale. Ipak, nekoliko sljedećih studija nije potvrdilo vezu između protuupalnog i antinociceptivnog učinka BoNT-A (172-174).

1.2.5. Centralni učinak

U eksperimentalnim modelima upalne boli inducirane kapsaicinom ili karagenanom u štakora, uočeno je da BoNT-A normalizira mehaničku i termalnu hiperalgeziju unatoč tome što nije pokazao antiedematozni i protuupalni učinak (173,172). Dodatno je uočeno da periferna primjena BoNT-A ima značajan antinociceptivni učinak i kod tipova boli kod kojih periferno otpuštanje neurotransmitera i periferna upala nemaju značajniju ulogu, poput bilateralne hiperalgezije. Bilateralni učinak nakon unilateralne primjene BoNT-A u bilateralnim modelima boli uočen je u nekoliko studija (172,175-177). Navedeni udaljeni, kontralateralni učinak sigurno se ne može objasniti samo djelovanjem BoNT-A na periferiji niti sistemskom difuzijom. Stoga su autori pretpostavili da je antinociceptivni učinak BoNT-A centralno posredovan. Rani eksperimenti pokazali su da se radioaktivno obilježen BoNT-A nakon aplikacije u *m. gastrocnemius* mačke može širiti preko *n. ishiadicusa* i ventralnih korijena do odgovarajućeg segmenta kralježničke moždine (178,179). Ipak, ove studije nisu uspjele dokazati prisutnost enzimatski aktivnog BoNT-A u SŽS-u pa se vjerovalo da zbog sporog aksonalnog transporta vjerojatno dolazi do inaktivacije BoNT-A prije dolaska u SŽS. Sve do nedavno uvriježilo se mišljenje da je aksonalni transport BoNT-A u SŽS vrlo ograničen ili da ga uopće nema, odnosno ako i postoji ne uključuje aktivne molekule toksina.

Istražujući mogućnost da je antinociceptivno djelovanje BT-A neovisno od perifernog lučenja neurotransmitora, Bach-Rojecky i Lacković su uočili da nakon intratekalne primjene, BoNT-A djeluje u nekoliko puta manjim dozama od perifernih uz nastup učinka unutar 24 sata te da primjena kolhicina, inhibitora aksonalnog transporta, sprječava djelovanje periferno primijenjenog BoNT-A u modelu karagenanom inducirane upalne boli kod štakora (180). Ovakav nalaz sugerirao je da je za antinociceptivno djelovanje BoNT-A neophodan retrogradni aksonalni transport, no ostalo je nerazjašnjeno odvija li se transport u senzornim ili motornim neuronima. U naknadnim studijama iste grupe autora, pokazano je da se bol u eksperimentalno induciranoj

trigeminalnoj neuropatiji može prevenirati aplikacijom kolhicina u trigeminalni ganglij, što je bila dodatna potvrda postojanja aksonalnog retrogradnog transporta u senzornim aksonima (8).

Iako do sada aksonalni transport BoNT-A nije direktno ispitan na ljudima, nekoliko neurofizioloških studija je ukazalo na centralne učinke BoNT-A nakon periferne aplikacije. Tako je već 1963. godine Tyler primijetio promjene H refleksa u bolesnika s botulizmom što je indikativno za promjene na razini kraljezničke moždine (181). 30 godina kasnije Garner i sur. su koristeći 'single-fiber' EMG primijetili reduciranu aktivnost u udaljenim, ne-injiciranim mišićima u bolesnika s fokalnom distonijom glave i vrata liječenih BoNT-A pa su špekulirali o mogućem retrogradnom aksonalnom transportu (182). U sličnoj studiji provedenoj na bolesnicima s CD i 'pišćevim' grčem liječenim BoNT-A uočene su promjene motoneuralne ekscitabilnosti (promjene F-vala) (183). S obzirom na to da su autori isključili mogućnost difuzije BoNT-A u udaljene mišiće, ponuđeno je objašnjenje o mogućem učinku BoNT-A na razini motoneurona SŽS. Nedavno su Marchand-Pauvert i sur. mjerenjem spinalne povratne inhibicije u injiciranim i neinjiciranim mišićima bolesnika sa spasticitetom, uočili smanjenje povratne inhibicije u udaljenim neinjiciranim mišićima (184). Takve promjene upućuje na moguću aksonalni transport BoNT-A u aksonima motoneurona i njegov direktan učinak na kolinergičkoj sinapsi između kolaterala primarnih motoneurona i Renshaw interneurona u prednjem rogu kraljezničke moždine. Prvi biokemijski dokaz o centralnoj proteolitičkoj aktivnosti BoNT-A pružili su Antonucci i sur (185). Studija je kritizirana zbog korištenja visokih doza nekomercijalnog BoNT-A. Potom su Matak i sur. aplicirajući male doze komercijalnog BoNT-A u *m. gastrocnemius* štakora imunohistokemijski dokazali djelovanje periferno apliciranog BoNT-A na SNAP-25 u kolinergičkim sinapsama ventralnih rogova kraljezničke moždine (8), a naknadno su dokazali prisutnost pocijepanog SNAP-25 u odgovarajućim lumbalnim segmentima kralježnice, implicirajući tako prisutnost aksonalnog transporta enzimatski aktivnog BoNT-A i nakon periferne primjene malih, ali klinički relevantnih doza BoNT-A (9). Rezultati navedenih studija definitivno potvrđuju hipotezu o centralnom antinociceptivnom učinku BoNT-A, ipak sam

mehanizam nije sasvim razjašnjen. Recentna istraživanja ukazuju da bi antinociceptivni učinak BoNT-A mogao bi biti povezan s GABA-ergičkim i endogenim opioidnim sustavom (186,187).

Dok eksperimentalni podatci pokazuju da periferno apliciran BoNT-A može spriječiti oslobađanje neurotransmitera iz senzornih perifernih aferentnih okončina, činjenica je da spomenuti periferni učinak BoNT-A ne može samostalno objasniti antinociceptivnu aktivnost te da mora postojati i centralni mehanizam djelovanja.

Prezentirani dokazi o centralnom antinociceptivnom učinku BoNT-A otvaraju vrata kliničke primjene u raznim bolnim stanjima. Ipak, neophodan je oprez zbog nedovoljno istraženog centralnog učinka BoNT i potencijalnog razvoja nuspojava. Naime, poznato je da kolinergički sustav ima važnu ulogu u kognitivnim funkcijama, pa se postavlja pitanje ima li BoNT-A jednak centralni učinak na kolinergičku transmisiju kao što ima na periferiji, odnosno neuromuskularnoj spojnici. Lacković i sur. su 2009. godine pokazali da jednokratna, intraventrikularna primjena malih doza BoNT-A u štakora uzrokuje sporo razvijajući i dugoročni kognitivni deficit (188). Autori sugeriraju da je upravo polagan razvoj kognitivne disfunkcije razlog zbog čega kognitivna deterioracija nije opisana kao potencijalni neželjeni učinak primjene BoNT-A. Do sada nije provedeno kvantitativno ispitivanje dugoročne primjene BoNT-A na kognitivne funkcije u ljudi. Stoga smo kao prioritet ovog istraživanja, a temeljem prekliničkih dokaza o centralnom djelovanju BoNT-A, izabrali upravo ispitivanje učinka dugoročne primjene BoNT-A na kognitivne funkcije i NMS u bolesnika s CD.

2. HIPOTEZA

Dugo godina distonija je bila prihvaćena kao izolirani motorički poremećaj u okviru bolesti bazalnih ganglija, a mehanizam terapijskog djelovanja BoNT-A objašnjavao se primarno perifernom blokadom neuromišićne spojnice. Najnovije spoznaje međutim, ukazuju i na NMS u sklopu fokalnih distonija, ali i na centralni učinak BoNT-A. Naša hipoteza je da primjenom ciljanih testova možemo pokazati učinak BoNT-A na NMS, posebice kognitivne funkcije u bolesnika s neliječenom izoliranom fokalnom distonijom.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Glavni cilj istraživanja

- Istražiti učinak akutne i kronične primjene (duže od godinu dana) BoNT-A na NMS i kognitivne funkcije u bolesnika s izoliranom CD koji prethodno nisu liječeni BoNT (CDn)

3.2. Specifični ciljevi istraživanja

- Istražiti kognitivne funkcije i NMS u CDn bolesnika i usporediti ih s kontrolnom skupinom
- Istražiti korelaciju NMS i kognitivnih funkcija CDn bolesnika
- Istražiti kvalitetu života CDn bolesnika
- Istražiti utjecaj NMS i kognitivnih funkcija na kvalitetu života CDn bolesnika
- Istražiti učinak motoričkih simptoma na NMS, kognitivne funkcije i kvalitetu života CDn bolesnika

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici i kontrolna grupa

Istraživanje je provedeno kao prospektivna studija. Ukupno su uključena 54 CDn bolesnika. Ispitanici su pregledani u Referentnom centru Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za poremećaje pokreta i heredodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb od svibnja 2010. do srpnja 2017. godine. Svi ispitanici su prije uključivanja u ispitivanje potpisali informirani pristanak odobren od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Uključujući kriteriji bili su:

- Prihvaćanje sudjelovanja u ispitivanju
- Bolesnici s izoliranom CD koji nisu liječeni BoNT (CDn)
- Dob od 18 do 70 godina
- Zbroj ≥ 27 na probirnom testu Skale minimalnog mentalnog statusa (engl. Mini Mental Status Examination – MMSE) (189).

Isključujući kriteriji bili su:

- Moguća ili vjerojatna funkcionalna/psihogena distonija
- Povijest traume glave ili vrata
- Korištenje antikolinergika, neuroleptika ili bilo koje supstancije za koju se zna da uzrokuje tardivnu distoniju ili kognitivnu disfunkciju.

Korištenje benzodiazepina nismo smatrali kao isključujući kriterij uz uvjet da su obustavljeni iz terapije minimalno 24 sata prije testiranja.

Tri bolesnika su isključena iz ispitivanja (dva muškarca zbog tardivne distonije i jedan muškarac zbog povijesti traume glave).

Kontrolna skupina ispitanika se sastojala od 90 nasumice odabranih zdravih dobrovoljaca (50 žena i 40 muškaraca) koji se prema dobi, spolu i obrazovanju (godine edukacije) nisu razlikovali od grupe bolesnika. Isključujući kriteriji za kontrolnu skupina bili su:

- MMSE zbroj < 27
- Bolesti SŽS
- Obiteljska povijest distonije
- Korištenje lijekova za koje se zna da utječu na kognitivne funkcije
- Sistemske kronične bolesti koje mogu uzrokovati psihijatrijske simptome ili kognitivnu disfunkciju

4.2. Metode istraživanja

4.2.1. Ispitivanje motoričkih simptoma

Intenzitet distoničkih pokreta i položaja ocijenjen je pomoću TWSTRS ocjenske ljestvice (46,47,190). TWSTRS je široko rabljena, validirana, pouzdana i za bolest specifična ocjenska ljestvica koja ispituje 3 značajke CD:

- a) Težinu motoričkih simptoma (raspon rezultata od 0 do 35) - određuje liječnik na temelju kliničkog pregleda
- b) Invaliditet/nesposobnost (raspon rezultata od 0 do 30) - temelji se na procjeni bolesnika

c) Bol (raspon rezultata od 0 do 20) - temelji se na procjeni bolesnika.

TWSTRS je jedina ocjenska ljestvica koja uz motoričku ispituje i bolnu komponentu. Veći ukupni rezultat u svakoj kategoriji ukazuju na lošije rezultate.

4.2.2. Ispitivanje nemotoričkih simptoma

U ovoj studiji istražena je učestalost sljedećih NMS: psihijatrijski poremećaji (depresija, anksioznost i apatija), bol, poremećaj spavanja i umor.

4.2.2.1. Ispitivanje psihijatrijskih poremećaja

a) Procjena stupnja depresije

Za procjenu stupnja depresije korišten je Beckov upitnik za depresiju (*engl. Beck Depression inventory* - BDI) koji je osmislio Aron Beck 1961. godine (191). BDI je samoocjenska ljestvica i sastoji se od 21 pitanja. Na svako pitanje moguće je odgovoriti s četiri odgovora koja se ocjenjuju vrijednostima od 0 do 3, a konačan rezultat predstavlja zbroj ocjena svih odgovora. Ispituje se poremećaj raspoloženja, gubitak nade, osjećaj odbačenosti, nesposobnost za uživanje, osjećaj krivice, potreba za kaznom, mržnja prema sebi, samoosušivanje, sklonost samoubojstvu, plačljivost, razdražljivost, poremećaj u odnosu s drugim ljudima, neodlučnost, negativna slika o sebi, nesposobnost za rad, poremećaj sna, umor, nedostatak apetita, mršavljenje, hipohondrija i gubitak libida. Prema smjernici američkog psihijatrijskog društva, 1996. godine je učinjena revizija te se danas u ispitivanjima uglavnom koristi revidirani BDI-II upitnik (192). Minimalni rezultat je 0, a maksimalni 63. Konačan zbroj ≤ 13 bodova označava stanje minimalne depresije, zbroj od 14 do 19 bodova

označava stanje blage depresije, zbroj od 20 do 28 označava stanje umjereno izražene depresije, a zbroj od 29 i više bodova označava stanje teške depresije.

b) Procjena stupnja anksioznosti

U procjeni stupnja anksioznosti korišten je Beckov upitnik za anksioznost (*engl. Beck Anxiety Inventory - BAI*) (193). Dizajniran je kao samoocjenski instrument za procjenu simptoma anksioznosti u zadnjih sedam dana, a pokazao se uspješan i u razlikovanju simptoma anksioznosti od depresije. Ima 21 česticu/pitanje i na svako pitanje moguće je odgovoriti s četiri odgovora koja se ocjenjuju vrijednostima od 0 do 3 (0 = nema, 1 = blagi, 2 = umjereni, 3 = jako izraženi/teški). Konačan rezultat predstavlja zbroj ocjena svih odgovora. Minimalni rezultat je 0, a maksimalni 63. Ukupni rezultat ljestvice upućuje na stupanj anksioznosti – veći rezultat označava veći intenzitet anksioznosti. Zbroj bodova od 0 do 9 označava normalni raspon, zbroj bodova od 10 do 18 označava blagu anksioznost, zbroj bodova od 19 do 29 označava umjerenu anksioznost, a zbroj bodova veći od 30 ukazuje na jaku anksioznost (194).

c) Procjena stupnja apatije

Apatija se definira kao sniženo k cilju usmjereno ponašanje i podrazumijeva gubitak inicijative, interesa i emocionalnog angažmana. Za procjenu stupnja apatije korištena je modificirana Starksteinova skala apatije (*engl. Apathy Scale – AS*) (195). Ljestvica se sastoji od 14 pitanja i za svako pitanje ponuđena su 4 odgovora (ne, malo, umjereno, jako). Za prvih 8 pitanja primjenjuje se sljedeće ocjenjivanje: ne = 3, malo = 2, umjereno = 1; jako = 0. Za pitanja 9-14 primjenjuje se sljedeće ocjenjivanje: ne = 0, malo = 1, umjereno = 2; jako = 3. Minimalni rezultat je 0, a maksimalni 42, s tim da veći rezultat označava veći intenzitet apatije. Konačan rezultat predstavlja zbroj ocjena svih odgovora i ako je veći ili jednak 14 ukazuje na postojanje apatije.

4.2.2.2. Ispitivanje kvalitete spavanja i procjena umora

Za evaluaciju subjektivne kvalitete spavanja koristili smo upitnik Pitsburški indeks kvalitete spavanja (engl. *Pittsburgh Sleep Quality Index* - PSQI). Riječ je o validiranom upitniku koji se često koristi u kliničkim ispitivanjima za procjenu kvalitete spavanja (196). Ovaj upitnik se sastoji do 19 pitanja, na koje bolesnik sam odgovara uglavnom po tipu modificirane Likertove skale s 4 odgovora (od 0-3). Podijeljen je na sedam dijelova kojima se ocjenjuju: subjektivna kvaliteta sna, latenca sna, trajanje spavanja, učinkovitost spavanja, poremećaji spavanja, korištenje hipnotika i disfunkcionalnost tijekom dana. Konačan rezultat predstavlja zbroj ocjena svih odgovora (prema zadanom algoritmu). Minimalni rezultat je 0, a maksimalni 21, s tim da veći rezultat označava lošiju kvalitetu spavanja. Ukupan PSQI skor > 5 upućuje na sniženu kvalitetu spavanja odnosno „lošeg spavača“.

Za procjenu umora korištena je Krupova skala umora (engl. *Fatigue Severity Scale* - FSS) (197). FSS je najčešće korišten upitnik za procjenu umora. Riječ je o samoocjenskom instrumentu koji se koristi za procjenu učinka umora na fizičko, psihičko i socijalno funkcioniranje. Upitnik se sastoji od 9 tvrdnji koje se boduju na Likertovoj skali od 1 do 7, odnosno od potpunog neslaganja (ocjena 1), do potpunog slaganja s ponuđenom tvrdnjom (ocjena 7). Ukupan zbroj svih ocjena može iznositi od 9 do 63. Konačan zbroj dalje se dijeli s 9 i tako se dobije prosječni skor umora koji može imati vrijednosti od 1 (potpuno odsustvo umora) do 7 (najizraženije prisustvo umora). Sam autor je inicijalno predložio da vrijednosti prosječnog skora umora veće od 4 predstavljaju patološke nalaz, a isti „cut-off“ skor smo i mi koristili u našem istraživanju.

4.2.3. Ispitivanje kognitivnih funkcija

Kognitivno testiranje provedeno je pomoću Cogtest® (Cogtest, Inc., Delaware, SAD) (201). Riječ je o setu kompjuteriziranih kognitivnih testova kojima se ispituje nekoliko kognitivnih domena, a korišteni su u različitim kliničkim studijama, među kojima je jedno (*MOTION, Safinamide in Early Idiopathic Parkinson's Disease, as add-on to Dopamine Agonist, Trial 27918*) provedeno u Referentnom centru Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za poremećaje pokreta i heredodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Za potrebe navedenog studijskog ispitivanja testovi su validirani i prevedeni na hrvatski jezik, a poslije su iskorišteni i za potrebe ove disertacije. Cogtest® je potpuno kompjuterizirani sustav s adekvatnim instrukcijama za rješavanje svakog pojedinačnog testa. Mogućnosti automatskog izračuna rezultata i pohrane podataka smanjuju potencijalnu ljudsku pogrešku što daje prednost kompjuteriziranom testiranju u odnosu na klasično testiranje pomoću 'olovke i papira', a dodatno je skraćeno i vrijeme testiranja. Cijelo testiranje ukupno traje oko 25 minuta. Za odabir odgovora na svakom pojedinom testu ispitanici koriste zaslon računala, miš ili tipkovnicu. Prije početka svakog testa ispitanik mora točno riješiti probni, odnosno probirni test kako bi mogao nastaviti s testiranjem. Set uključuje različite individualne kognitivne testove, a u ovom istraživanju koristili smo sljedeće testove:

1. Auditory Number Sequencing (ANS)

ANS je namijenjen ispitivanju verbalne radne memorije i egzekutivne funkcije. Ispitanik sluša skup brojeva (npr. 9 2 6) u rastućem nizu (od dvije znamenke pa sve do maksimalno 8 znamenaka). Zadatak ispitanika je da nakon svakog izrečenog skupa brojeva te iste brojeve zapiše u rastućem nizu od najmanjeg prema najvećem i to pomoću tipkovnice (npr. 2 6 9 – vezano za gore navedeni primjer). Upisivanje brojeva je vidljivo na ekranu, pa se ispitanik

može i samostalno ispraviti ako je slučajno upisao neispravan broj. Nakon što je završio s upisivanjem i potvrdio svoj odgovor pritiskom na razmaknicu prelazi na sljedeći zadatak. Ukupno postoji 14 zadataka (po dva za niz od dvije znamenke, po dva za niz od tri znamenke itd.). Testiranje se automatski prekida nakon što ispitanik ne riješi točno oba zadatka za isti niz znamenki. Kao konačan rezultat uzimaju se dvije automatski izračunate vrijednosti: dužina zapamćenog niza brojeva (maksimalno 8 znamenki) i ukupan broj točno riješenih zadataka.

2. Spatial Working Memory (SWM)

SWM test je osmišljen za procjenu neverbalne radne memorije. Cilj zadatka je odrediti koliko točno će se ispitanik prisjetiti prostorne lokacije kratko predstavljenih vizualnih podražaja. U samom zadatku, inicijalni vidni podražaj u obliku plave točke, pojavljuje se na različitim mjestima na ekranu, a ispitanik mora zapamtiti njegovu lokaciju bez dodirivanja zaslona računala. Nakon toga, na ekranu se pojavljuju tzv. ometajući vidni podražaji u obliku narančastih zvjezdica koje ispitanik mora dotaknuti pritiskom na zaslon računala. Ovime se sprječava moguća vidna fiksacija na inicijalni podražaj, odnosno mogućnost zadržavanja položaja ruke blizu inicijalnog podražaja. Narančaste zvjezdice pojavljuju se nakon svakog inicijalnog podražaja, odnosno plave točke, i to na dva načina. U prvom se pojavljuje 1 narančasta zvjezdica s odgodom od 2 sekunde (kratka odgoda) nakon inicijalnog podražaja, nakon čega ispitanik mora dodirnuti zaslon računala što bliže mjestu gdje se pojavio inicijalni vidni podražaj (plava točka). U drugom se pojavljuje ukupno 6 narančastih zvjezdica 'ometača' u pravilnim razmacima od 2 sekunde (ukupno trajanje distrakcije iznosi 12 sekundi – duga odgoda) nakon čega bolesnik mora dodirnuti zaslon računala što bliže mjestu inicijalno prezentirane plave točke. U testu postoji jednaki broj zadataka s kratkom i dugom odgodom, a tijekom cijelog testiranja ispitanik se služi samo dodirivanjem zaslona računala. Računalo automatski izračunava udaljenost (mjerenu u pikselima) od inicijalno prezentiranog

vidnog podražaja do mjesta kojeg je dodirnuo ispitanik i to posebno za svaki pojedinačni zadatak s kratkom i dugom odgodom. Kao rezultat testiranja uzimaju se tri automatski izračunate varijable: prosječna udaljenost nakon kratke odgode, prosječna udaljenost nakon duge odgode i ukupna prosječna udaljenost.

3. Strategic Target Detection (STD)

STD test je namijenjen za procjenu kompleksne pažnje, brzine procesiranja podataka i egzekutivne funkcije. U ovom testu ispitanik dodiruje ponuđene mete – oblike direktno na zaslonu računala. Na inicijalnom zaslonu su nepravilno raspoređena 4 različita oblika (srce, polumjesec, križ, strelica) i to u više ponavljanja (svaki oblik ponavlja se na ekranu 16 puta). Bolesnik ne zna koji je oblik inicijalno zamišljen kao cilj. Nasumičnim odabirom i na temelju povratne informacije (promjena boje oblika) mora naučiti koji je ciljani oblik i nakon toga što brže dodirnuti sve ostale identične oblike dok ne zadovolji zadane kriterije (10 točno dodirnutih istovjetnih oblika). Kada se zadovolje kriteriji završava jedan set, nakon čega se automatski mijenja ciljani oblik i počinje novi set. Do završetka testa potrebno je odraditi 8 setova po istim smjernicama. Kao konačni rezultat automatski se izračunavaju sljedeće varijable: ukupno vrijeme trajanja testa, vrijeme reakcije, ukupan broj točnih odgovora, ukupan broj perseverirajućih pogrešaka (dodirivanje oblika koji su bili cilj u prijašnjem, a ne u aktualnom setu) i strateška učinkovitost (kumulativna udaljenost između točno dodirnutih oblika).

4. Continuous Performance Test - Flanker version (Flanker CPT)

Flanker CPT je namijenjen ispitivanju sposobnosti diskriminacije, održavajuće pažnje i sposobnosti da se zadrži adekvatna učinkovitost tijekom izvršavanja kognitivno zahtjevnog zadatka. Za rješavanje zadatka ispitanik koristi računalni miš. Na vrhu ili dnu zaslona računala, naizmjenično se i u nepravilnim intervalima pojavljuje jedan od tri različita modela

horizontalnih linija (neutralan, kongruentan i nekongruentan). Svaki model sastoji se od niza od 5 horizontalnih linija. Prvi model (neutralan) sastoji se od 5 horizontalnih linije od kojih srednja linija ima strelicu. Drugi model (kongruentan) se sastoji od 5 horizontalnih linija sa strelicama koje su sve usmjerene u istom smjeru. Treći model (nekongruentan) se sastoji također od 5 horizontalnih linija sa strelicama, ali je srednja linija sa strelicom usmjerena u suprotnom smjeru od svih drugih. Srednja linija sa strelicom predstavlja objekt fokusa pažnje, dok su ostale linije zapravo 'ometači'. Zadatak ispitanika je da ovisno o smjeru strelice na srednjoj linije pritisne odgovarajuću lijevu ili desnu tipku miša. Modeli se ukupno pojavljuju 144 puta i to svaki od tri modela u jednakom broju. Također, modeli se podjednako pojavljuju na vrhu ili na dnu računalnog zaslona. Kao konačni rezultat automatski se izračunavaju sljedeće varijable: ukupan broj točno riješenih zadataka te srednje vrijeme reakcije za neutralne, kongruentne i nekongruentne modele.

5. Tower of London (ToL)

ToL je test namijenjen za ispitivanje egzekutivnih funkcija, specifično predodređen za procjenu sposobnosti prostornog planiranja i rješavanja problema. Ispitanik se u testu koristi računalnim zaslonom na kojemu se istodobno pojavljuju 2 slike, slika A i slika B. Na slikama su raspoređene tri kuglice u različitim bojama, smještene u različitim kombinacijama na tri okomita štapića. Zadatak ispitanika je odrediti najmanji broj pokreta kuglica na jednoj slici koji je potreban da ta slika bude istovjetna drugoj slici. Vrijeme rješavanja svakog zadatka je ograničeno na 20 sekundi. Ukupno ima 20 zadataka različite težine, a ako ispitanik sve zadatke ispravno riješi ponuditi će mu se još dva dodatna zadatka. Kao konačni rezultat automatski se izračunava ukupan broj točno riješenih zadataka.

4.2.4. Ispitivanje kvalitete života

Kvaliteta života ispitana je pomoću SF-36 (engl. *Short Form Health Survey 36*) upitnika (198,199). SF-36 je dobro poznat i često primjenjivani višenamjenski upitnik za samoprocjenu zdravstvenog stanja. Sastoji se od ukupno 36 pitanja, a mjeri ukupno 8 koncepata (dimenzija) kvalitete života ispitanika:

- Fizičko funkcioniranje (engl. *physical functioning* - PF)
- Ograničenje zbog fizičkih poteškoća (engl. *role limitation due to physical problems* - RP)
- Tjelesni bolovi (engl. *body pain* - BP)
- Percepcija općeg zdravlja (engl. *general health perception* - GH)
- Vitalnost (engl. *vitality/energy* - VT)
- Socijalno funkcioniranje (engl. *social functioning* - SF)
- Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća (engl. *role limitation due to emotional problems* - RE)
- Mentalno/duševno zdravlje (engl. *mental health* - MH)

Ponuđeni odgovori na pitanja formulirani su u obliku Likertove ljestvice s 2, 3, 5 ili 6 opcija. Pojedini odgovori na svaku od čestica različito se boduju prema unaprijed utvrđenim empirijskim normama, a s obzirom na dijagnostičku vrijednost određenog odgovora ispitanika. Rezultati svake od dimenzija imaju teoretsku vrijednost od 0 do 100 (veći rezultat označava bolju kvalitetu života u navedenoj dimenziji). Hrvatsku verziju upitnika validirali su Jureša i sur. (200).

4.3. Protokol istraživanja

Istraživanje je provedeno kao prospektivna studija. Kod svih CDn bolesnika primijenjene su gore navedene ocjenske ljestvice i upitnici te je učinjeno neurokognitivno testiranje prije prve primjene BoNT-A. Sva testiranja su provedena dan prije prve aplikacije BoNT-A. Naknadno su učinjena još dva istovjetna testiranja nakon 4 mjeseca te između 12 i 16 mjeseci od inicijalnog testiranja. Tijekom tog perioda bolesnici su liječeni BoNT-A. Svakom bolesniku apliciran je BoNT-A minimalno 3 puta i to u dozama od 150U do 200U po aplikaciji. Zdravi ispitanici, odnosno ispitanici u kontrolnoj grupi testirani su jednokratno.

4.4. Statistička analiza podataka

Podatci su prikazani tablično i grafički. Kvantitativne vrijednosti su se analizirale Kolmogorov - Smirnovljevim testom te su se u daljnjoj analizi primijenili odgovarajući parametrijski statistički testovi i načini prikaza podataka. Kvantitativne vrijednosti su prikazane kroz aritmetičke sredine i standardne devijacije, dok su se kategorijske vrijednosti prikazivale kroz apsolutne brojeve i odgovarajuće udjele. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivane i kontrolne skupine analizirane su nezavisnim t-testom, dok su razlike u ponavljanim mjerenjima unutar ispitivane skupine analizirane zavisnom analizom varijance (ANOVA for repeated measures). Razlike u kategorijskim vrijednostima analizirane su χ^2 testom. Izračunati su Pearsonovi koeficijenti korelacije r između promatranih kliničkih testova i TWSTRS skorova. Apsolutne vrijednosti koeficijenata korelacije veće od 0,600 smatrane su jakom korelacijom, od 0,300 do 0,599 srednje jakom, dok su manje vrijednosti od 0,300 smatrane slabom korelacijom (bilo da je ona pozitivna ili negativna).

Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima, a u analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 23.

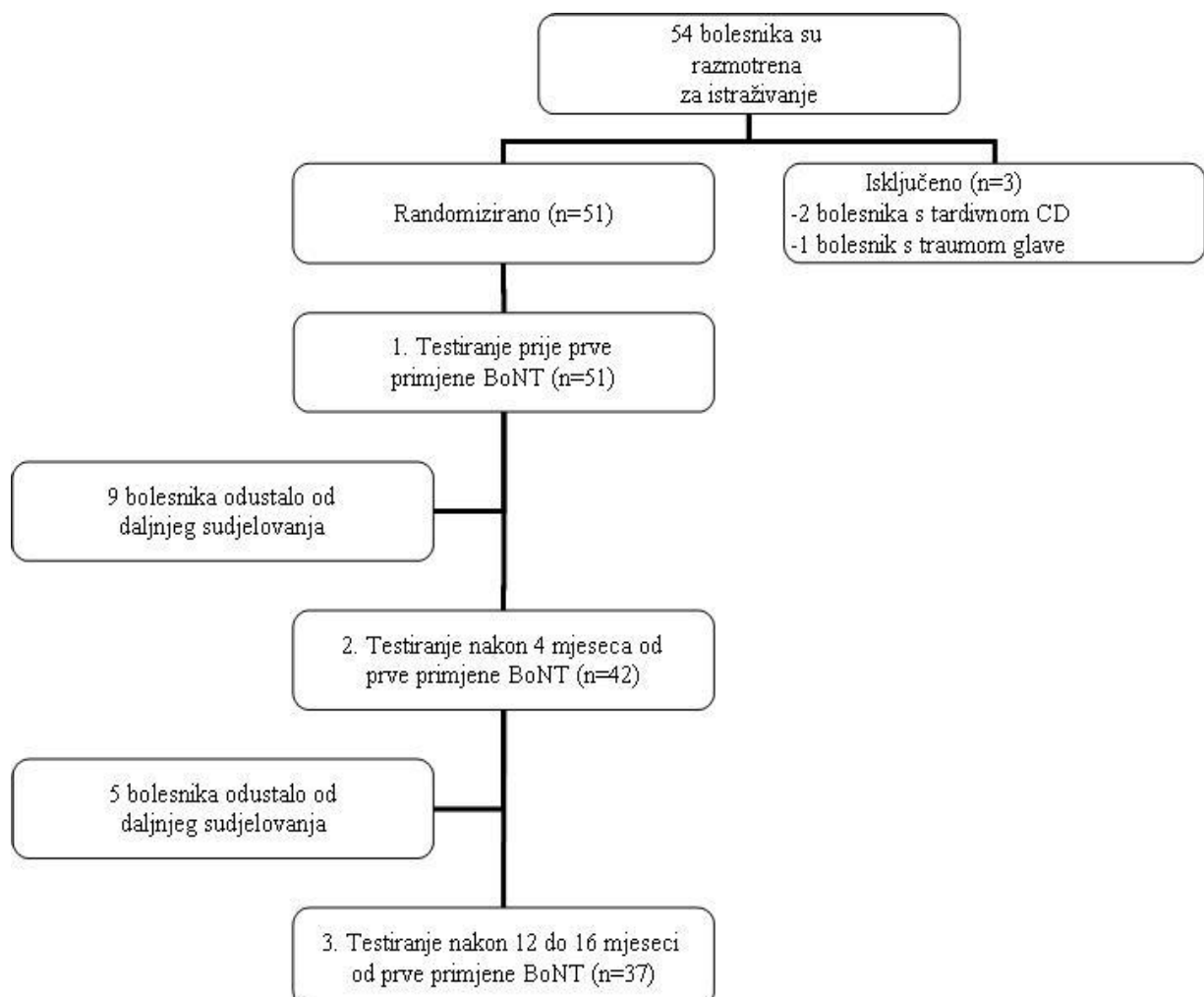
5. REZULTATI

5.1. Rezultati prvog testiranja

5.1.1. Demografske osobine CDn bolesnika i kontrolne skupine

Od ukupno 54 CDn bolesnika, 3 bolesnika su isključena iz ispitivanja zbog sekundarne etiologije CD, stoga je prvom testiranju pristupio 51 CDn bolesnik, od čega je bilo 29 (57%) žena i 22 (43%) muškarca. Kontrolnu skupinu sačinjavalo je 90 zdravih ispitanika, 50 (56%) žena i 40 (44%) muškaraca. Dijagram tijeka istraživanja prikazan je na Slici 2.

Slika 2. Dijagram tijeka istraživanja



Kontrolnom testiranju nakon 4 mjeseca pristupila su 42 bolesnika, a 9 (17,6%) bolesnika je izgubljeno u praćenju ili je odustalo od ispitivanja. U daljnjem praćenju od ispitivanja je odustalo još 5 (9,8%) bolesnika pa je završnom testiranju nakon 12-16 mjeseci pristupilo 37 bolesnika.

Bolesnici s CDn nisu se razlikovali od zdravih ispitanika po dobi, spolu i edukaciji. Statistički značajna, no klinički irelevantna razlika između CDn bolesnika i zdravih ispitanika postoji u ukupnom MMSE skoru, a ona se može objasniti rigoroznim uključujućim i isključujućim kriterijima. Prosječna dužina trajanja bolesti prije prve aplikacije BoNT-A iznosila je $2,91 \pm 2,19$ godine. Trinaest bolesnika (25,5%) imalo je pridruženi distonički tremor. Dvanaest (23,5%) CDn bolesnika koristilo je benzodiazepine; 9 (17,6%) CDn bolesnika je koristilo klonazepam u prosječnoj dozi $0,78\text{mg} \pm 0,33\text{mg}$; 3 bolesnika koristila su diazepam u prosječnoj dozi $4\text{mg} \pm 1,41\text{mg}$. Prosječna primijenjena doza BoNT-A iznosila je $173,61\text{U} \pm 25,08\text{U}$, a svaki bolesnik je tijekom praćenje ukupno primio u prosjeku $520,83\text{U} \pm 75,94\text{U}$. Demografske karakteristike prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Demografske karakteristike CDn bolesnika i kontrolne skupine

	CDn	Kontrolna skupina	p-vrijednost
Broj (Muškarci/Žene)	51 (22/29)	90 (40/50)	-
Dob¹	$47,31 \pm 11,71$	$45,26 \pm 11,39$	0,309
Dob početka simptoma¹	$44,3 \pm 10,8$	-	-
Edukacija¹	$13,78 \pm 2,41$	$14,04 \pm 2,26$	0,519
Dužina trajanja bolesti¹	$2,91 \pm 2,19^*$	-	-
MMSE¹	$28,84 \pm 1,03^{**}$	$29,33 \pm 0,72^{**}$	0,003 ^{**}
Prisutnost tremora (n)	13 (25,5%)	0	-
Korištenje benzodiazepina (n)	12 (23,5%)	0	-

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A

¹Srednja vrijednost + standardna devijacija;

*Godine

** Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.1.2. Intenzitet motoričkih simptoma, invaliditet/nesposobnost i bol

Intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli odredili smo pomoću TWSTRS ocjenskog upitnika. Rezultati su prikazani u Tablici 4. Nelagodu i bolnost u vratu navelo je 48 (94,1%) CDn bolesnika, a poboljšanje distoničkih položaja i pokreta pomoću senzornog trika bilo je prisutno u 44 (86%) bolesnika.

Tablica 4. Intenzitet motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli CDn bolesnika

Ukupni TWSTRS skor*	32,06 ± 6,13
TWSTRS podskala intenziteta motoričkih simptoma*	13,98 ± 3,50
TWSTRS podskala invaliditeta/nesposobnosti*	11,45 ± 3,47
TWSTRS podskala boli *	6,69 ± 3,45

TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
*Srednja vrijednost + standardna devijacija

5.1.3. Nemotorički simptomi

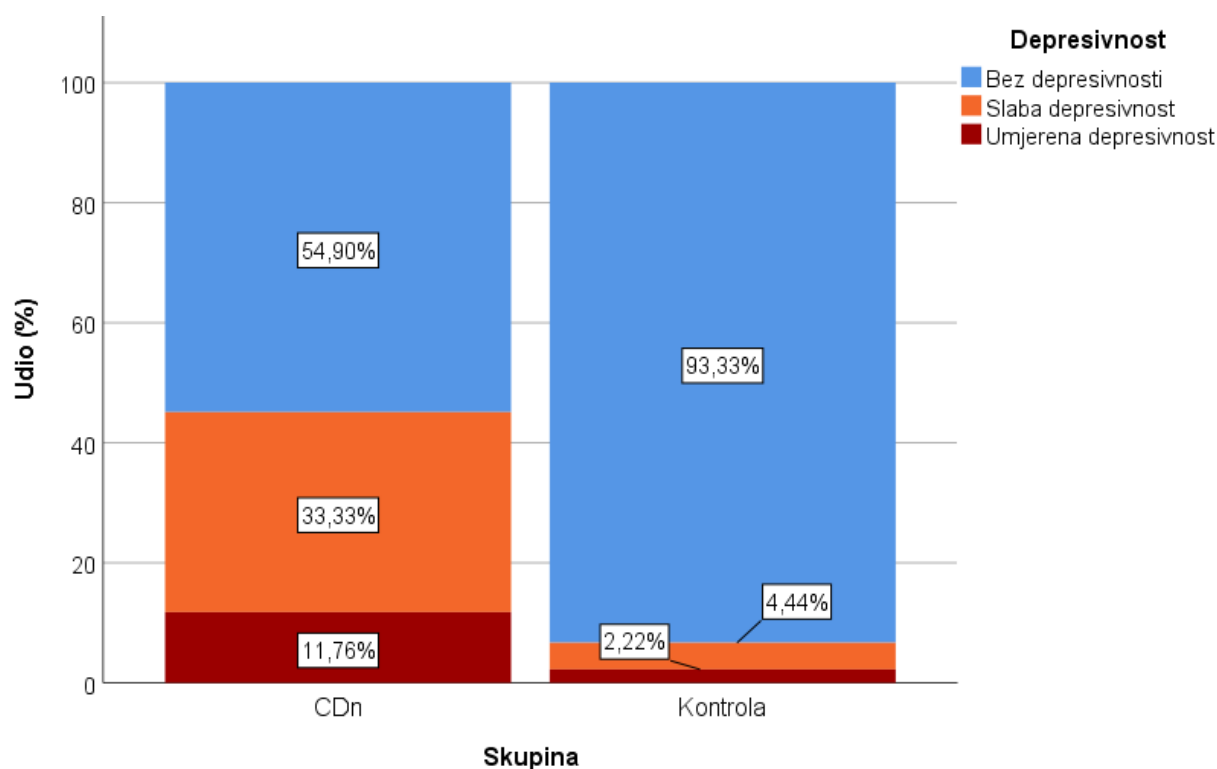
5.1.3.1. Psihijatrijski poremećaji

Primjenom samoocjenskih upitnika za procjenu psihijatrijskih komorbiditeta, uočeno je da su u odnosu na skupinu zdravih ispitanika, u grupi CDn bolesnika statistički značajno češće zastupljeni anksioznost i depresija, dok nije bilo značajnije razlike u broju 'apatičnih' između skupine CDn bolesnika i kontrolne grupe. Razdiobe CDn bolesnika i kontrolne skupine prema stupnju depresije, anksioznosti i apatije prikazane su na Slikama 3a., 3b. i 3c.

Generalno, značajno veća učestalost psihijatrijskih komorbiditeta nađena je u CDn bolesnika u usporedbi za zdravom kontrolnom skupinom (Slika 4). Tako su 46 (90,2%) CDn bolesnika imala bar jedan od tri ispitivana psihijatrijska poremećaja u usporedbi s 36 (40%) ispitanika u

kontrolnoj skupini. Ukupno su 23 (45,1%) CDn bolesnika imala patološki BDI-II skor u usporedbi sa 6 (6,7%) zdravih ispitanika ($p < 0,001$), dok je patološki BAI skor imalo 37 (72,5%) CDn bolesnika u usporedbi s 29 (32,2%) zdravih ispitanika ($p < 0,001$). Iako je ukupni AS skor bio značajno veći u skupini CDn bolesnika, uzevši u obzir determinirani "cut-off" skor, nije utvrđena statistički značajna razlika u broju CDn bolesnika s patološkim AS skor u usporedbi s ukupnim brojem zdravih kontrola s patološkim AS skorom [$n=10$ (19,61%) vs. $n=10$ (11,11%); $p=0,165$]. Odnosi prosječnih skorova CDn bolesnika i kontrolne skupine na psihijatrijskim samoocjenskim upitnicima prikazani su u Tablici 5.

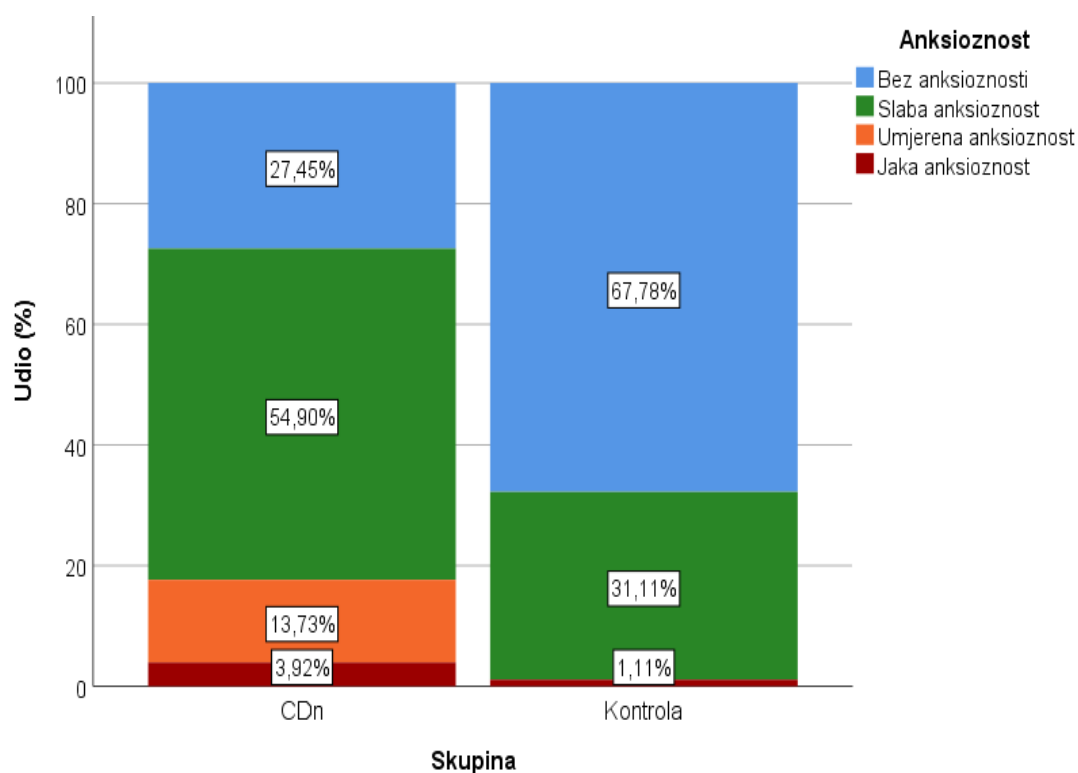
Slika 3a. Razdioba CDn bolesnika i kontrolne skupine prema stupnju depresije



CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A

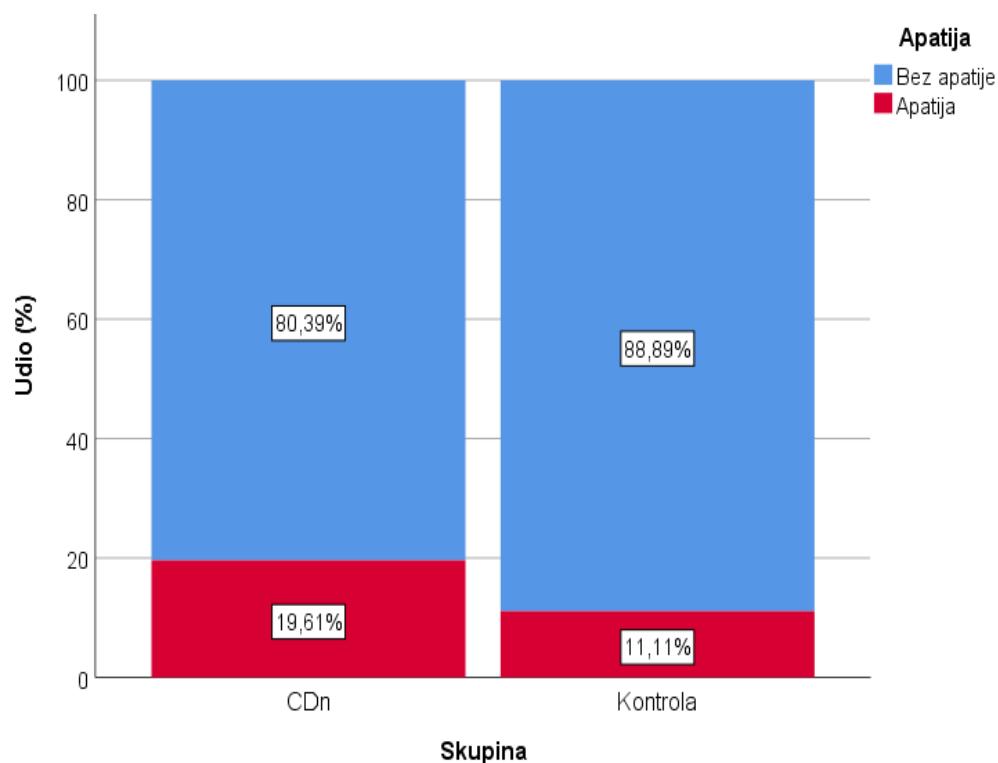
Većina CDn bolesnika i zdravih ispitanika s patološkim BDI-II skorom imala je blagi stupanj depresije, a u obje skupine nije zabilježen niti jedan slučaj teškog stupnja depresije.

Slika 3b. Razdioba CDn bolesnika i kontrolne skupine prema stupnju anksioznosti



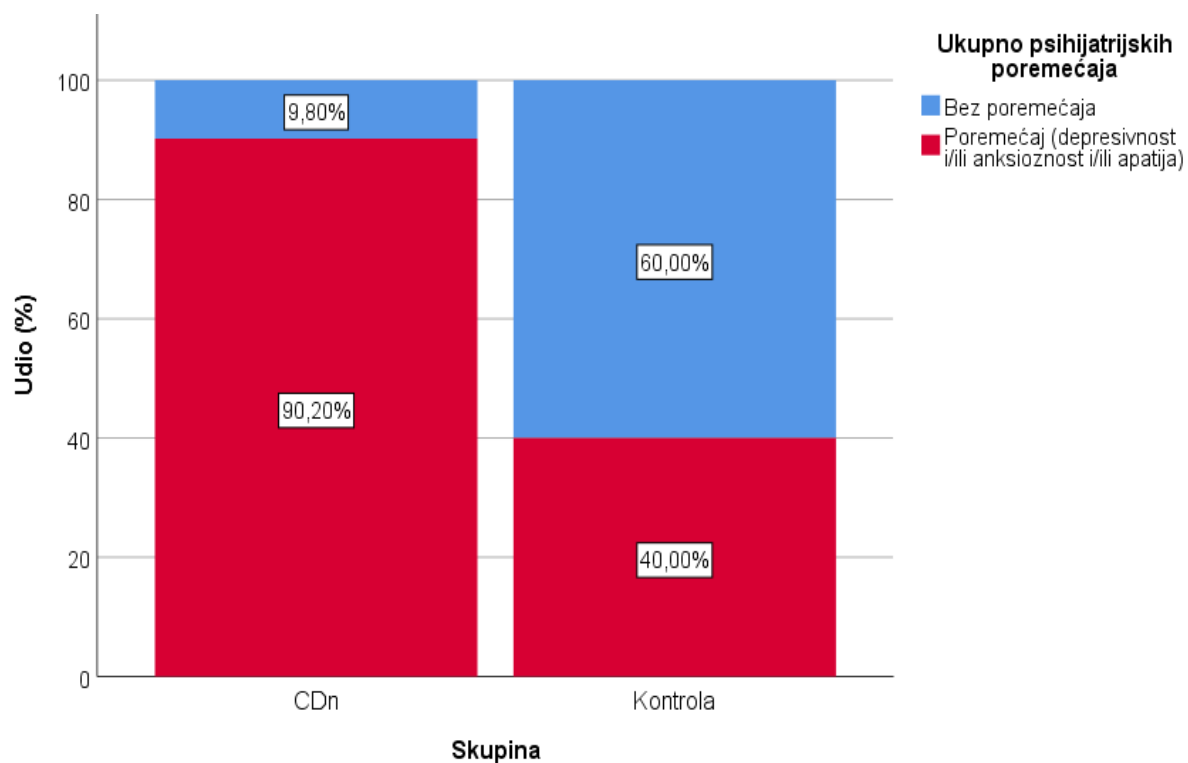
CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A

Slika 3c. Razdioba CDn bolesnika i kontrolne skupine prema stupnju apatije



CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A

Slika 4. Učestalost ukupnog broja psihijatrijskih poremećaja u skupini CDn bolesnika i kontrolnoj skupini



CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A

Tablica 5. Odnosi prosječnih skorova CDn bolesnika i kontrolne skupine na psihijatrijskim samoocjenskim upitnicima

	CDn	Kontrolna skupina	p-vrijednost
BDI-II skor*	12,59 ± 6,28	6,11 ± 4,26	<0,001**
BAI skor*	13,59 ± 6,78	7,76 ± 4,95	<0,001**
AS skor*	10,27 ± 5,09	7,68 ± 4,35	0,002**

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; BDI-II = Beck Depression Inventory – Second Edition; BAI = Beck Anxiety Inventory; AS = Apathy Scale

*Srednja vrijednost + standardna devijacija

** Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.1.3.2. Kvaliteta spavanja i umor

U usporedbi s kontrolnom skupinom CDn bolesnici imali su statistički značajno sniženu kvalitetu spavanja. Ukupno su 23 (45,1%) CDn bolesnika i 16 (17,8%) zdravih ispitanika kvalificirani kao 'loši spavači'. Ukupni PSQI skor bio je statistički značajno veći u CDn bolesnika u usporedbi s kontrolnom skupinom ($4,90 \pm 1,7$ vs. $4,08 \pm 1,44$, $p=0,003$). Rezultati su prikazani u Tablici 6. i 7.

U usporedbi s kontrolnom skupinom CDn bolesnici su imali statistički značajno povećan FSS skor ($4,17 \pm 1,2$ vs. $3,50 \pm 0,95$, $p<0,001$). Ipak, vrijednosti ukupnog FSS skora > 4 koje upućuje na patološki umor nađene su u 29 (56,9%) CDn bolesnika i 37 (41,1%) ispitanika u kontrolnoj skupini, što nije predstavljalo značajnu razliku ($p=0,072$).

Tablica 6. Usporedba kvalitete spavanja i umora CDn bolesnika i kontrolne skupine

	CDn n (postotak)	Kontrolna skupina n (postotak)	p-vrijednost
'Loši spavači'	23 (45,1%)	16 (17,8%)	$<0,001^*$
Patološki umor	29 (56,9%)	37 (41,1%)	0,072

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; n = broj bolesnika

*Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Tablica 7. Usporedba prosječnog PSQI i FSS skora CDn bolesnika i kontrolne skupine

	CDn	Kontrolna skupina	p-vrijednost
PSQI skor*	$4,90 \pm 1,7$	$4,08 \pm 1,44$	0,003**
FSS skor*	$4,17 \pm 1,2$	$3,50 \pm 0,95$	$<0,001^{**}$

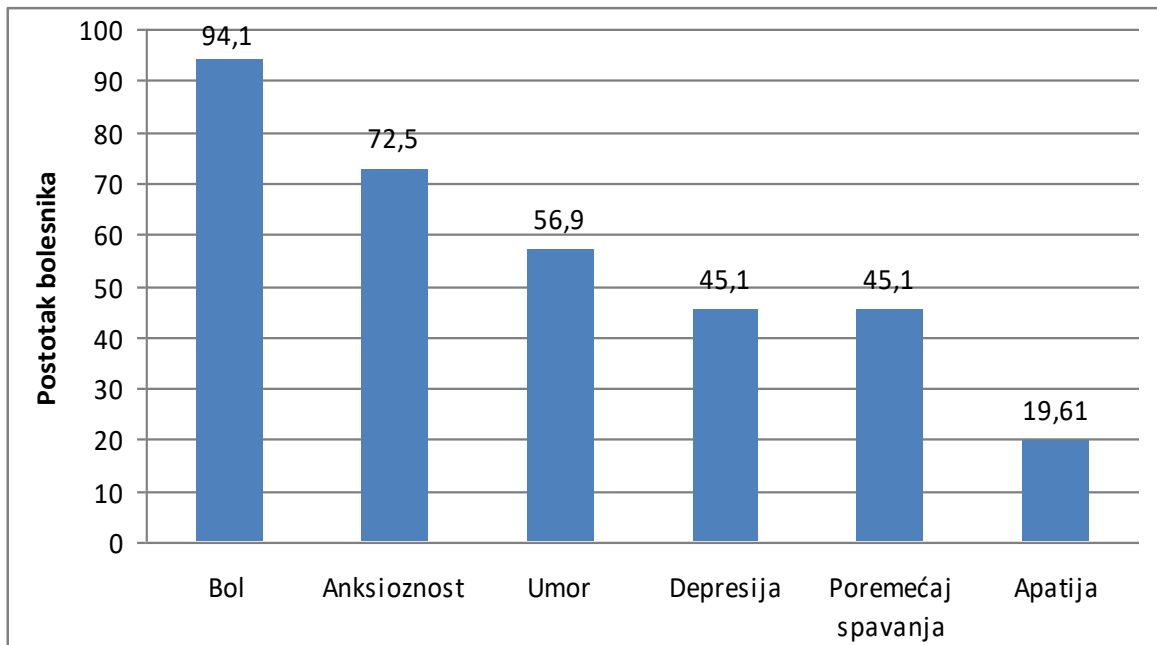
CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; FSS = Fatigue Severity Scale

*Srednja vrijednost + standardna devijacija;

** Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Prevalencija svih ispitanih NMS (bol, anksioznost, depresija, apatija, kvaliteta spavanja i umor) u skupini CDn bolesnika prikazana je na Slici 5.

Slika 5. Prevalencija nemotoričkih simptoma u CDn bolesnika



5.1.4. Kognitivne funkcije

Svi uključeni CDn bolesnici i zdravi ispitanici uspješno su riješili probni i probirni test za svaki pojedinačni test nakon čega su pristupili predviđenim neurokognitivnim testovima. Analizirani su i statistički obrađeni podatci za 51 CDn bolesnika i 90 zdravih ispitanika. Rezultati neurokognitivnog testiranja su prezentirani u Tablici 8. Nismo uočili statistički značajnu razliku između CDn bolesnika i kontrolne skupine u ANS i SWM testu. Ipak, CDn bolesnici su pokazali statistički značajno lošije rezultate u svim mjerenim varijablama STD i ToL testa. Ukupan broj točno riješenih zadataka u Flanker CPT testu nije se razlikovao među grupom CDn bolesnika i zdravih ispitanika ($p=0,08$). Međutim, CDn bolesnici su imali značajno veće srednje vrijeme reakcije za neutralne ($p=0,009$), kongruentne ($p=0,006$) i

nekongruentne modele ($p=0,003$). Generalno, CDn bolesnici nisu pokazali deficit u domenama verbalne i prostorne radne memorije u odnosu na zdrave ispitanike. S druge strane, u usporedbi s kontrolnom skupinom, CDn bolesnici imali su statistički značajno lošije rezultate u domenama kompleksne pažnje i pozornosti, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija, osobito prostornog planiranja i rješavanja problema.

Tablica 8. Usporedba rezultata neurokognitivnog testiranja CDn bolesnika i kontrolne skupine

Test	CDn (n = 51)		Kontrolna skupina (n = 90)		p-vrijednost
	Srednja vrijednost	SD	Srednja vrijednost	SD	
ANS					
Dužina zapamćenog niza	7,33	0,86	7,58	0,64	0,057
Broj točno riješenih zadataka	10,10	2,29	10,41	1,95	0,392
SWM¹					
Prosječna udaljenost (kratka odgoda)	40,99	17,42	42,19	15,04	0,669
Prosječna udaljenost (duga odgoda)	68,94	26,29	66,54	21,79	0,561
Ukupna prosječna udaljenost	54,92	18,37	54,26	16,46	0,826
STD					
Ukupno vrijeme trajanja testa ²	128388,0*	48925,3	91749,3*	28094,5	<0,001*
Prosječno vrijeme reakcije ²	1069,78*	270,42	869,52*	204,68	<0,001*
Ukupan broj točnih odgovora	86,90*	11,50	82,69*	4,13	0,014*
Broj perseverirajućih pogrešaka	7,51*	2,28	6,13*	2,38	0,001*
Strateška učinkovitost ¹	14246,31*	2710,57	12744,31*	3451,91	0,008*
Flanker CPT					
Broj točno riješenih zadataka	122,27	21,47	128,03	11,47	0,080
Prosječno vrijeme reakcije - neutralni ²	650,62*	77,21	614,58*	78,62	0,009*
Prosječno vrijeme reakcije - kongruentni ²	656,31*	87,96	618,01*	72,27	0,006*
Prosječno vrijeme reakcije - nekongruentni ²	703,93*	98,81	658,15*	76,56	0,003*
ToL					
Broj točno riješenih zadataka	14,59*	4,19	16,26*	1,83	0,009*

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; n = broj bolesnika; SD = standard deviation; ANS = Auditory Number Sequencing; SWM = Spatial Working Memory; STD = Strategic Target Detection; Flanker CPT = Continuous Performance Test - Flanker version; ToL = Tower of London.

¹ rezultati u pikselima;

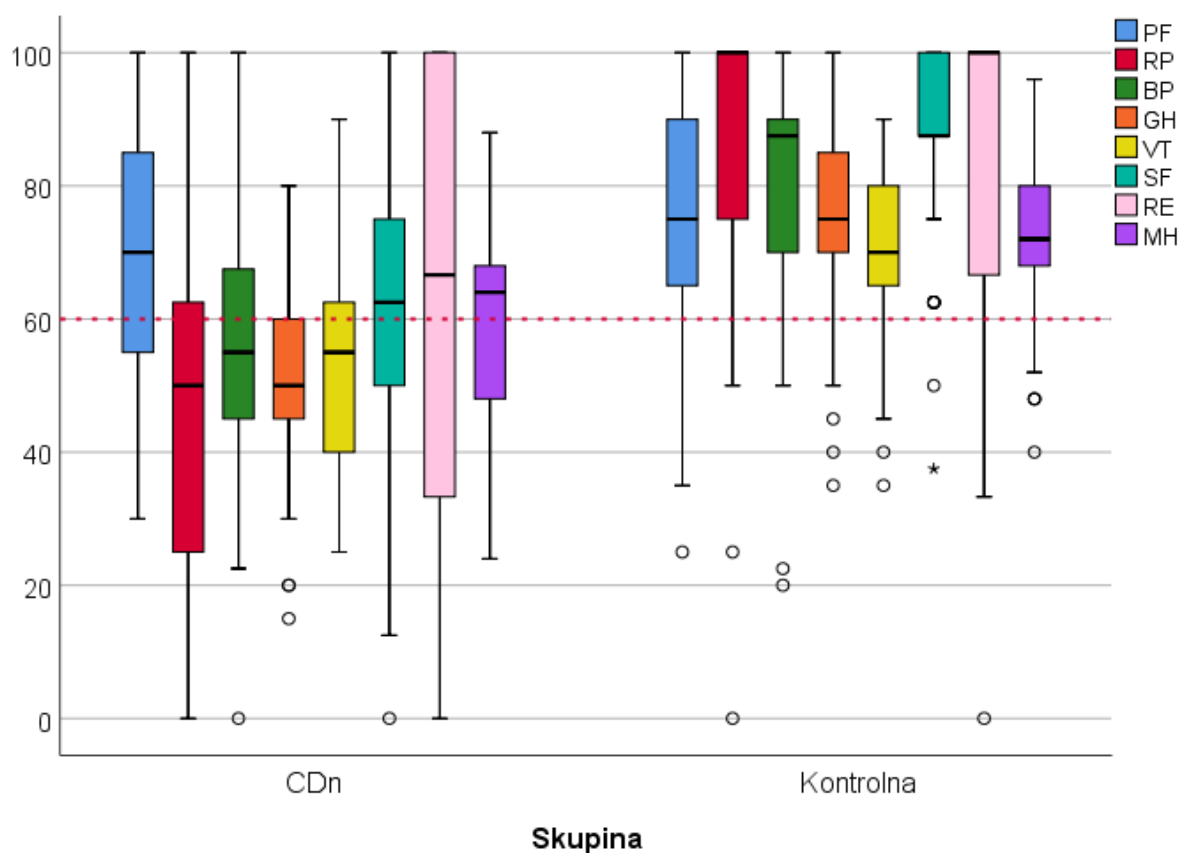
² rezultati u milisekundama

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.1.5. Kvaliteta života

Promatrajući vrijednosti svih 8 dimenzija SF-36 upitnika vidljivo je da su CDn bolesnici u usporedbi s kontrolnom skupinom imali statistički značajno niže prosječne vrijednosti u svim mjerenim domenama, izuzev PF domene ($p=0,082$). Rezultati su prikazani na slici 6. te u Tablici 9.

Slika 6. Grafička usporedba SF-36 domena CDn bolesnika i kontrolne skupine



CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; PF = fizičko funkcioniranje; RP = ograničenje zbog fizičkih poteškoća; BP = tjelesni bolovi; GH = percepcija općeg zdravlja; VT = vitalnost; SF = socijalno funkcioniranje; RE = ograničenje zbog emocionalnih poteškoća; MH = mentalno zdravlje.

S isprekidanom linijom označena je granica između odgovarajuće (>60) i neodgovarajuće razine kvalitete života

Skupina CDn bolesnika imala je najniže prosječne vrijednosti i najlošije rezultate u domenama RP, GH, VT i BP. Zanimljivo je da se CDn bolesnici nisu razlikovali od kontrolne

skupine u domeni PF. Razlika između narušene domene RP, a očuvanog PF može se objasniti činjenicom da na limitirajuće fizičke poteškoće mogu značajno utjecati pridruženi simptomi poput boli ili tremora.

Tablica 9. Usporedba kvalitete života CDn bolesnika i kontrolne skupine pomoću SF-36 upitnika

SF-36 domene	Ispitanici	n	Srednja Vrijednost	SD	Min	Maks	Percentili			p-vrijednost
							25.	50. (median)	75	
PF	CDn	51	70,49	18,31	30,00	100	55,00	70,00	85,00	0,082
	Kontrolna skupina	90	75,78	16,54	25,00	100	65,00	75,00	90,00	
RP	CDn	51	42,16*	29,36*	0,00	100	25,00	50,00	75,00	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	84,44*	19,32*	0,00	100	75,00	100,00	100	
BP	CDn	51	56,27*	20,08*	0,00	100	45,00	55,00	67,50	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	80,64*	16,70*	20,00	100	69,38	87,50	90,00	
GH	CDn	51	50,10*	13,36*	15,00	80,00	45,00	50,00	60,00	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	75,17*	13,00*	35,00	100	70,00	75,00	85,00	
VT	CDn	51	54,22*	15,15*	25,00	90,00	40,00	55,00	65,00	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	70,50*	12,04*	35,00	90,00	65,00	70,00	80,00	
SF	CDn	51	60,54*	20,37*	0,00	100	50,00	62,50	75,00	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	88,06*	12,83*	37,50	100	87,50	87,50	100	
RE	CDn	51	58,14*	34,54*	0,00	100	33,30	66,60	100	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	88,50*	20,72*	0,00	100	66,60	100,00	100	
MH	CDn	51	59,80*	14,28*	24,00	88,00	48,00	64,00	68,00	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	72,93*	9,63*	40,00	96,00	68,00	72,00	80,00	

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; n = broj bolesnika; SD = standardna devijacija; Min = minimum; Maks = maksimum; PF = fizičko funkcioniranje; RP = ograničenje zbog fizičkih poteškoća; BP = tjelesni bolovi; GH = percepcija općeg zdravlja; VT = vitalnost; SF = socijalno funkcioniranje; RE = ograničenje zbog emocionalnih poteškoća; MH = mentalno zdravlje
* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.1.6. Korelacija boli s intenzitetom motoričkih simptoma

Korelacija boli CDn bolesnika s intenzitetom motoričkih simptoma mjerenih TWSTRS

ljestvicom prikazana je u Tablici 10.

Tablica 10. Korelacija boli CDn bolesnika s intenzitetom motoričkih simptoma

		TWSTRS - motorički simptomi
TWSTRS – bol	Korelacijski koeficijent r	-0,434
	p-vrijednost	0,001*
	n	51

n = broj bolesnika; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.1.7. Korelacija intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli s nemotoričkim simptomima CDn bolesnika

Ukupni TWSTRS skor (zbroy intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli) nije pokazao statistički značajnu korelaciju niti s jednim NMS. Međutim, analizirajući korelaciju svake od TWSTRS podskala pojedinačno s NMS ustanovljeno je da intenzitet boli pozitivno korelira sa stupnjem depresije, odnosno BDI-II skorom, te umorom, odnosno FSS skorom. Rezultati su prezentirani u Tablici 11. Iznenadjuća je statistički značajna negativna korelacija težine motoričkih simptoma s BDI-II, PSQI i AS skorom. No, ta je negativna korelacija odmah nestala u drugom i završnom trećem testiranju (vidjeti Tablicu 20. i 21.). To se može objasniti činjenicom da je od drugog testiranja odustalo 9 bolesnika, a od trećeg testiranja još 5 bolesnika. Naime, bolesnici koji su odustali od daljnjeg testiranja imali su niže vrijednosti TWSTRS podskale intenziteta motoričkih simptoma od ostalih CDn bolesnika

(12,90 ± 3,31 vs. 14,04 ± 3,55), a dodatno su u odnosu na ostale CDn bolesnike imali značajno veće vrijednosti BDI-II skora (15,55 ± 6,16 vs. 12,59 ± 6,28), zatim veće vrijednosti PSQI skora (6,11 ± 0,60 vs. 4,64 ± 1,75) i veće vrijednosti AS skora (15,33 ± 6,04 vs. 9,19 ± 4,20). Odustajanjem ovih bolesnika u konačnici se stvorila unificirana i analizi pogodna skupina CDn bolesnika, što je i vidljivo po rezultatima drugog i trećeg testiranja kada se prvotno opisana nelogična i negativna korelacija intenziteta motoričkih simptoma s BDI-II, PSQI i AS skorom više nije uočila. Podskala invaliditeta/nesposobnosti nije statistički značajno korelirala s NMS.

Tablica 11. Korelacija ukupnog TWSTRS skora, intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli CDn bolesnika s prosječnim BDI-II, PSQI, BAI, FSS, i AS skorom

		TWSTRS - ukupni skor	TWSTRS - bol	TWSTRS - motorički simptomi	TWSTRS - invaliditet/ nesposobnost
BDI-II	Korelacijski koeficijent r	0,137	0,489	-0,424	0,163
	p-vrijednost	0,338	0,000*	0,002*	0,253
PSQI	Korelacijski koeficijent r	-0,051	0,066	-0,289	0,136
	p-vrijednost	0,721	0,644	0,040*	0,340
BAI	Korelacijski koeficijent r	0,020	0,241	-0,177	-0,006
	p-vrijednost	0,887	0,089	0,214	0,969
FSS	Korelacijski koeficijent r	0,171	0,298	-0,169	0,172
	p-vrijednost	0,229	0,033*	0,237	0,229
AS	Korelacijski koeficijent r	-0,010	0,188	-0,279	0,056
	p-vrijednost	0,947	0,186	0,047*	0,695

TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; BDI-II = Beck Depression Inventory – Second Edition; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; BAI = Beck Anxiety Inventory; FSS = Fatigue Severity Scale; AS = Apathy Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.1.8. Korelacija intenziteta motoričkih simptoma i invaliditeta/nesposobnosti s kvalitetom života CDn bolesnika

Korelacije ukupnog TWSTRS skora, intenziteta motoričkih simptoma i invaliditeta/nesposobnosti s domenama SF-36 upitnika prikazane su u Tablici 12.

Tablica 12. Korelacija ukupnog TWSTRS skora, intenziteta motoričkih simptoma i invaliditeta/nesposobnosti CDn bolesnika s domenama kvalitete života

SF-36 domene		TWSTRS - ukupni skor	TWSTRS - motorički simptomi	TWSTRS - invaliditet/nesposobnost
PF	Korelacijski koeficijent r	-0,039	0,365	-0,073
	p-vrijednost	0,783	0,008*	0,612
RP	Korelacijski koeficijent r	-0,239	0,154	-0,176
	p-vrijednost	0,091	0,280	0,218
BP	Korelacijski koeficijent r	-0,218	0,425	0,091
	p-vrijednost	0,124	0,002*	0,524
GH	Korelacijski koeficijent r	0,012	0,462	-0,029
	p-vrijednost	0,933	0,001*	0,840
VT	Korelacijski koeficijent r	-0,010	0,456	-0,035
	p-vrijednost	0,943	0,001*	0,807
SF	Korelacijski koeficijent r	-0,129	0,294	-0,058
	p-vrijednost	0,366	0,036*	0,686
RE	Korelacijski koeficijent r	-0,366	-0,012	-0,357
	p-vrijednost	0,008*	0,931	0,010*
MH	Korelacijski koeficijent r	-0,098	0,279	-0,139
	p-vrijednost	0,495	0,047*	0,332

PF = fizičko funkcioniranje; RP = ograničenje zbog fizičkih poteškoća; BP = tjelesni bolovi; GH = percepcija općeg zdravlja; VT = vitalnost; SF = socijalno funkcioniranje; RE = ograničenje zbog emocionalnih poteškoća; MH = mentalno zdravlje; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Ukupni TWSTRS skor je negativno korelirao tek s jednom domenom SF-36 upitnika i to RE. Iznenadujuće, TWSTRS podskala težine motoričkih simptoma pozitivno je korelirala s domenama PF, BP, GH, VT, SF, MH. Ova pozitivna korelacija nije uočena u drugom i trećem testiranju (vidjeti Tablicu 22. i 23.), a objašnjenje je istovjetno onome u prethodnom poglavlju (5.1.7.). TWSTRS podskala invaliditeta/nesposobnosti je negativno korelirala samo s RE domenom.

5.1.9. Korelacija intenziteta motoričkih simptoma i invaliditeta/nesposobnosti s kognitivnim funkcijama CDn bolesnika

Korelacije ukupnog TWSTRS skora, podskale intenziteta motoričkih simptoma i podskale invaliditeta/nesposobnosti s kognitivnim funkcijama CDn bolesnika prezentirane su u Tablici 13. Može se vidjeti da je ukupni TWSTRS skor statistički značajno negativno korelirao samo s rezultatima ToL testa dizajniranog za ispitivanje egzekutivnih funkcija, odnosno procjenu sposobnosti prostornog planiranja i rješavanja problema. TWSTRS podskala intenziteta motoričkih simptoma je pozitivno korelirala s dužinom trajanja STD testa namijenjenog za procjenu pažnje i brzine procesiranja, dok TWSTRS podskala invaliditeta/nesposobnosti nije korelirala s kognitivnim funkcijama.

Tablica 13. Korelacija ukupnog TWSTRS skora, intenziteta motoričkih simptoma i invaliditeta/nesposobnosti CDn bolesnika s kognitivnim funkcijama

Testovi		TWSTRS - ukupni skor	TWSTRS - motorički simptomi	TWSTRS - invaliditet/ nesposobnost
ANS				
Dužina zapamćenog niza	Korelacijski koeficijent r	-0,083	-0,037	0,029
	p-vrijednost	0,562	0,794	0,841
Broj točno riješenih zadataka	Korelacijski koeficijent r	-0,089	-0,005	-0,016
	p-vrijednost	0,536	0,974	0,913
SWM				
Prosječna udaljenost (kratka odgoda)	Korelacijski koeficijent r	-0,029	-0,136	-0,024
	p-vrijednost	0,839	0,340	0,869
Prosječna udaljenost (duga odgoda)	Korelacijski koeficijent r	0,082	-0,079	-0,046
	p-vrijednost	0,568	0,581	0,750
Ukupna prosječna udaljenost	Korelacijski koeficijent r	0,039	-0,127	-0,051
	p-vrijednost	0,787	0,376	0,725
STD				
Broj perseverirajućih pogrešaka	Korelacijski koeficijent r	0,044	0,041	-0,040
	p-vrijednost	0,762	0,774	0,782
Prosječno vrijeme reakcije	Korelacijski koeficijent r	-0,171	-0,086	-0,179
	p-vrijednost	0,231	0,548	0,210
Ukupno vrijeme trajanja testa	Korelacijski koeficijent r	0,081	0,308	0,005
	p-vrijednost	0,570	0,028*	0,970
Strateška učinkovitost	Korelacijski koeficijent r	-0,128	-0,056	-0,095
	p-vrijednost	0,370	0,698	0,509
Ukupan broj točnih odgovora	Korelacijski koeficijent r	0,004	0,178	-0,005
	p-vrijednost	0,979	0,212	0,973
Flanker CPT				
Broj točno riješenih zadataka	Korelacijski koeficijent r	-0,125	-0,003	-0,151
	p-vrijednost	0,383	0,983	0,290
Prosječno vrijeme reakcije - kongruentni	Korelacijski koeficijent r	0,063	0,132	0,072
	p-vrijednost	0,662	0,355	0,616

Prosječno vrijeme reakcije - nekongruentni	Korelacijski koeficijent r	0,038	0,166	0,038
	p-vrijednost	0,791	0,243	0,793
Prosječno vrijeme reakcije - neutralni	Korelacijski koeficijent r	0,024	0,121	-0,011
	p-vrijednost	0,866	0,396	0,938
ToL				
Broj točno riješenih zadataka	Korelacijski koeficijent r	-0,330	-0,016	-0,206
	p-vrijednost	0,018*	0,914	0,147

ANS = Auditory Number Sequencing; SWM = Spatial Working Memory; STD = Strategic Target Detection; Flanker CPT = Continuous Performance Test - Flanker version; ToL = Tower of London; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.1.10. Korelacija nemotoričkih simptoma i kvalitete života CDn bolesnika

Korelacije prosječnih vrijednosti TWSTRS - podskale boli, BDI-II, PSQI, BAI, FSS i AS skora CDn bolesnika s domenama SF-36 upitnika namijenjenog za procjenu kvalitete života prikazane su u Tablici 14. Svi ispitivani psihijatrijski poremećaji (anksioznost, depresija, apatija), kvaliteta spavanja i umor su negativno korelirali sa svim domenama SF-36 upitnika. Bol (određena TWSTRS podskalom) statistički je značajno negativno korelirala s PF, RP, BP, GH, VT, SF i MH domenama SF-36 upitnika.

Tablica 14. Korelacije prosječnih vrijednosti BDI-II, PSQI, BAI, FSS, AS i TWSTRS - podskale boli CDn bolesnika s domenama kvalitete života

SF-36 Domene		BDI-II	PSQI	BAI	FSS	AS	TWSTRS - bol
PF	Korelacijski koeficijent r	-0,370	-0,327	-0,333	-0,342	-0,253	-0,354
	p-vrijednost	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,002*	0,011*
RP	Korelacijski koeficijent r	-0,525	-0,442	-0,506	-0,373	-0,296	-0,400
	p-vrijednost	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,004*
BP	Korelacijski koeficijent r	-0,513	-0,305	-0,532	-0,290	-0,228	-0,920
	p-vrijednost	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,007*	0,000*
GH	Korelacijski koeficijent r	-0,546	-0,483	-0,494	-0,368	-0,359	-0,399
	p-vrijednost	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,004*
VT	Korelacijski koeficijent r	-0,539	-0,542	-0,457	-0,418	-0,376	-0,439
	p-vrijednost	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,001*
SF	Korelacijski koeficijent r	-0,603	-0,447	-0,495	-0,393	-0,364	-0,468
	p-vrijednost	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,001*
RE	Korelacijski koeficijent r	-0,438	-0,330	-0,349	-0,305	-0,291	-0,275
	p-vrijednost	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,051
MH	Korelacijski koeficijent r	-0,585	-0,451	-0,410	-0,446	-0,330	-0,288
	p-vrijednost	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,040*

BDI-II = Beck Depression Inventory – Second Edition; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; BAI = Beck Anxiety Inventory; FSS = Fatigue Severity Scale; AS = Apathy Scale; PF – fizičko funkcioniranje; RP – ograničenje zbog fizičkih poteškoća; BP – tjelesni bolovi; GH – percepcija općeg zdravlja; VT – vitalnost; SF – socijalno funkcioniranje; RE – ograničenje zbog emocionalnih poteškoća; MH – mentalno zdravlje; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale;

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.1.11. Korelacija nemotoričkih simptoma i kognitivnih funkcija CDn bolesnika

Od svih ispitanih NMS, anksioznost i umor su pokazali statistički najznačajniju negativnu korelaciju s kognitivnim funkcijama. Rezultati su prikazani u Tablici 15. Ukupni BAI skor je statistički značajno negativno korelirao sa svim mjerenim varijablama ANS i ToL testa. Također, BAI skor je statistički značajno pozitivno korelirao s varijablama prosječne udaljenosti (duga odgoda) i ukupne prosječne udaljenosti u SWM testu. S obzirom na to da veća udaljenost između inicijalnog podražaja i odgovora bolesnika označava veću pogrešku, to podrazumijeva da je veći BAI skor povezan s lošijim rezultatima SWM testa. Dodatno, ukupni BAI skor je pozitivno korelirao s prosječnim vremenom reakcije, ukupnim vremenom trajanja testiranja, strateškom učinkovitošću i ukupnim brojem točno riješenih zadataka u STD testu. Slična pozitivna korelacija anksioznosti i varijable prosječnog vremena reakcije za neutralne i kongruentne modele nađena je i u Flanker CPT testu, sugerirajući tako da povećan stupanj anksioznosti uzrokuje oštećenje diskriminatornih sposobnosti, održavanja pažnje i sposobnosti da se zadrži adekvatna učinkovitost tijekom izvođenja zadanog testa. Također, ustanovljena je statistički značajna negativna korelacija anksioznosti i ukupnog broja točno riješenih zadataka u Flanker CPT testu. Stupanj anksioznosti se tako pokazao kao značajan prediktor kognitivne disfunkcije i to u domenama verbalne i prostorne radne memorije, kompleksne održavajuće pažnje i pozornosti, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija. Zanimljivo je da osim negativne korelacije s rezultatima ToL testa te pozitivne korelacije s brojem ukupnih perseverirajućih pogrešaka i strateškom učinkovitošću u STD testu, stupanj depresije nije pokazao statistički značajnu korelaciju s mjerenim varijablama drugih testova, sugerirajući tako stupanj depresije primarno kao prediktor egzekutivne disfunkcije, osobito prostornog planiranja i rješavanja problema te kompleksne pažnje i brzine procesiranja. Stupanj apatije pokazao je statistički značajnu negativnu korelaciju samo s rezultatima ToL testa.

Slično stupnju anksioznosti, ukupan FSS skor je također statistički značajno negativno korelirao s mjerenim varijablama ToL i s ukupnim brojem točno riješenih zadataka u ANS testu. Dodatno, FSS skor je pozitivno korelirao s ukupnom dužinom trajanja STD testa te svim mjerenim varijablama SWM testa. FSS skor je negativno korelirao s brojem ukupno točno riješenih zadataka u Flanker CPT testu, a ustanovljena je pozitivna korelacija s prosječnim vremenom reakcije za neutralne i kongruentne modele. Sve navedeno govori u prilog umora kao prediktora kognitivne disfunkcije u domenama verbalne i neverbalne radne memorije, pažnje, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija.

PSQI skor, pokazatelj kvalitete spavanja, negativno je korelirao s brojem točno riješenih zadataka u ANS testu i rezultatima ToL testa, sugerirajući tako narušenu verbalnu radnu memoriju te oštećenje prostornog planiranja i rješavanja problema kod 'loših spavača'. Dodatno, PSQI skor je pozitivno korelirao s varijablom prosječne udaljenosti nakon kratke odgode u SWM testu.

Intenzitet boli (određen TWSTRS podskalom) je također statistički značajno negativno korelirao s rezultatima ToL testa, dok je ustanovljena pozitivna korelacija s ukupnim brojem perseverirajućih pogrešaka i strateškom učinkovitošću.

Iz priloženog je vidljivo da su svi analizirani NMS, uključujući i bol mjerenu TWSTRS podskalom, negativno korelirali s rezultatima ToL testa, specifično dizajniranog za procjenu egzekutivnih funkcija, prostornog planiranja i rješavanja problema (Tablica 15.). Anksioznost i umor su se pokazali kao najznačajniji prediktori kognitivne disfunkcije i to u domenama verbalne i prostorne radne memorije, kompleksne održavajuće pažnje i pozornosti, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija u vidu prostornog planiranja i rješavanja problema. Upravo su se egzekutivne funkcije pokazale najpodložnije utjecaju NMS.

Tablica 15. Korelacija kognitivnih funkcija CDn bolesnika s prosječnim vrijednostima TWSTRS - podskale boli, BDI-II, PSQI, BAI, FSS i AS skora

Testovi		BDI-II	PSQI	BAI	FSS	AS	TWSTRS-bol
ANS							
Dužina zapamćenog niza	Korelacijski koeficijent r	-0,073	-0,061	-0,192	-0,158	-0,125	-0,081
	p-vrijednost	0,392	0,471	0,022*	0,062	0,381	0,342
Broj točno riješenih zadataka	Korelacijski koeficijent r	-0,068	-0,169	-0,204	-0,203	-0,138	-0,084
	p-vrijednost	0,425	0,045*	0,015*	0,016*	0,335	0,321
SWM							
Prosječna udaljenost (kratka odgoda)	Korelacijski koeficijent r	0,109	0,167	0,149	0,235	0,114	0,035
	p-vrijednost	0,200	0,048*	0,077	0,005*	0,425	0,683
Prosječna udaljenost (duga odgoda)	Korelacijski koeficijent r	0,106	0,037	0,168	0,231	0,253	0,082
	p-vrijednost	0,213	0,664	0,046*	0,006*	0,073	0,331
Ukupna prosječna udaljenost	Korelacijski koeficijent r	0,126	0,107	0,188	0,272	0,237	0,072
	p-vrijednost	0,137	0,206	0,025*	0,001*	0,094	0,394
STD							
Broj perseverirajućih pogrešaka	Korelacijski koeficijent r	0,214	0,064	0,165	0,090	0,071	0,209
	p-vrijednost	0,011*	0,450	0,050	0,290	0,618	0,013*
Prosječno vrijeme reakcije	Korelacijski koeficijent r	0,121	0,162	0,246	0,132	-0,047	0,092
	p-vrijednost	0,153	0,055	0,003*	0,118	0,745	0,279
Ukupno vrijeme trajanja testa	Korelacijski koeficijent r	0,070	-0,005	0,232	0,195	-0,166	0,083
	p-vrijednost	0,410	0,956	0,006*	0,021*	0,246	0,328

Strateška učinkovitost	Korelacijski koeficijent r	0,205	0,114	0,193	0,158	-0,027	0,166
	p-vrijednost	0,015*	0,178	0,022*	0,061	0,852	0,049*
Ukupan broj točnih odgovora	Korelacijski koeficijent r	0,036	0,047	0,182	0,041	-0,101	0,097
	p-vrijednost	0,676	0,577	0,030*	0,626	0,482	0,254
Flanker CPT							
Broj točno riješenih zadataka	Korelacijski koeficijent r	-0,156	-0,149	-0,333	-0,222	-0,051	-0,043
	p-vrijednost	0,065	0,077	0,000*	0,008*	0,723	0,612
Prosječno vrijeme reakcije – kongruentni	Korelacijski koeficijent r	0,010	0,049	0,218	0,184	-0,111	-0,134
	p-vrijednost	0,906	0,566	0,009*	0,029*	0,439	0,114
Prosječno vrijeme reakcije – nekongruentni	Korelacijski koeficijent r	0,047	-0,030	0,091	0,125	-0,154	-0,072
	p-vrijednost	0,581	0,726	0,284	0,139	0,281	0,398
Prosječno vrijeme reakcije – neutralni	Korelacijski koeficijent r	0,039	0,024	0,220	0,222	-0,084	-0,119
	p-vrijednost	0,647	0,781	0,009*	0,008*	0,559	0,159
ToL							
Broj točno riješenih zadataka	Korelacijski koeficijent r	-0,271	-0,187	-0,276	-0,250	-0,353	-0,188
	p-vrijednost	0,001*	0,026*	0,001*	0,003*	0,011*	0,026*

ANS = Auditory Number Sequencing; SWM = Spatial Working Memory; STD = Strategic Target Detection; Flanker CPT = Continuous Performance Test - Flanker version; ToL = Tower of London; BDI-II = Beck Depression Inventory – Second Edition; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; BAI = Beck Anxiety Inventory; FSS = Fatigue Severity Scale; AS = Apathy Scale; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.2. Rezultati 2. i 3. testiranja – akutni i kronični učinak BoNT-A

5.2.1. Intenzitet motoričkih simptoma, invaliditet/nesposobnost i bol

Prosječne vrijednosti ukupnog TWSTRS skora, podskale intenziteta motoričkih simptoma, podskale invaliditeta/nesposobnosti i podskale boli nakon sva tri ispitivanja prikazane su u Tablici 16. Može se uočiti statistički značajna redukcija prosječnih vrijednosti ukupnog TWSTRS skora te svake podskale pojedinačno u drugom i trećem testiranju.

Tablica 16. Vrijednosti ukupnog TWSTRS skora, podskale intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli CDn bolesnika u sva tri testiranja

		n	Srednja vrijednost	SD	Min	Maks	Percentili			p-vrijednost
							25.	50. Median	75	
TWSTRS - ukupni skor	1. pregled	51	32,06	6,13	20,00	49,00	28,00	31,00	35,00	<0,001*
	2. pregled	42	27,93	6,08	17,00	45,00	24,00	28,00	30,25	
	3. pregled	37	22,68	4,68	14,00	41,00	20,00	23,00	24,50	
TWSTRS - motorički simptomi	1. pregled	51	13,98	3,50	9,00	24,00	11,00	13,00	16,00	<0,001*
	2. pregled	42	13,07	3,29	8,00	22,00	11,00	12,00	14,00	
	3. pregled	37	11,00	2,19	7,00	19,00	10,00	11,00	12,00	
TWSTRS - invaliditet/nesposobnost	1. pregled	51	11,45	3,47	4,00	22,00	9,00	11,00	14,00	<0,001*
	2. pregled	42	10,02	3,32	3,00	21,00	8,00	10,00	12,00	
	3. pregled	37	8,30	2,88	3,00	20,00	6,50	8,00	9,50	
TWSTRS - Bol	1. pregled	51	6,69	3,45	0,00	18,00	4,00	7,00	8,00	<0,001*
	2. pregled	42	4,83	2,92	0,00	13,00	3,00	4,00	6,00	
	3. pregled	37	3,38	1,95	0,00	8,00	2,00	3,00	4,00	

n = broj bolesnika; SD = standardna devijacija; Min = minimum; Maks = maksimum; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

U Tablici 17. prikazan je međusobni odnos vrijednosti ukupnog TWSTRS skora i pojedinačnih podskala tijekom sva tri mjerenja.

Tablica 17. Međusobni odnos ukupnog TWSTRS skora i sve tri TWSTRS podskale CDn bolesnika tijekom sva tri testiranja

Zavisne varijable			Srednja razlika (I-J)	Standardna greška	p-vrijednost	95% Interval pouzdanosti	
						Donja granica	Gornja granica
TWSTRS - ukupni skor	1. pregled	2. pregled	4,130*	1,20	0,001*	1,76	6,50
		3. pregled	9,383*	1,24	0,000*	6,93	11,83
	2. pregled	1. pregled	-4,130*	1,20	0,001*	-6,50	-1,76
		3. pregled	5,253*	1,29	0,000*	2,69	7,81
	3. pregled	1. pregled	-9,383*	1,24	0,000*	-11,83	-6,93
		2. pregled	-5,253*	1,29	0,000*	-7,81	-2,69
TWSTRS - motorički simptomi	1. pregled	2. pregled	0,91	0,65	0,163	-0,37	2,19
		3. pregled	2,98039*	0,67	0,000*	1,65	4,31
	2. pregled	1. pregled	-0,91	0,65	0,163	-2,19	0,37
		3. pregled	2,07143*	0,70	0,004*	0,68	3,46
	3. pregled	1. pregled	-2,98039*	0,67	0,000*	-4,31	-1,65
		2. pregled	-2,07143*	0,70	0,004*	-3,46	-0,68
TWSTRS - invaliditet/ nesposobnost	1. pregled	2. pregled	1,42717*	0,68	0,038*	0,08	2,77
		3. pregled	3,15368*	0,70	0,000*	1,76	4,55
	2. pregled	1. pregled	-1,42717*	0,68	0,038*	-2,77	-0,08
		3. pregled	1,72651*	0,74	0,021*	0,27	3,18
	3. pregled	1. pregled	-3,15368*	0,70	0,000*	-4,55	-1,76
		2. pregled	-1,72651*	0,74	0,021*	-3,18	-0,27
TWSTRS - bol	1. pregled	2. pregled	1,853*	0,61	0,003*	0,65	3,06
		3. pregled	3,308*	0,63	0,000*	2,06	4,55
	2. pregled	1. pregled	-1,853*	0,61	0,003*	-3,06	-0,65
		3. pregled	1,455*	0,66	0,029*	0,15	2,76
	3. pregled	1. pregled	-3,308*	0,63	0,000*	-4,55	-2,06
		2. pregled	-1,455*	0,66	0,029*	-2,76	-0,15

TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

TWSTRS podskala intenziteta motoričkih simptoma jedino u drugom testiranju nije pokazala statistički značajnu razliku u odnosu na prvo testiranje (što je i za očekivati s obzirom na determinirani interval testiranja), dok je u trećem testiranju postojala značajna razlika u odnosu na prvo i drugo testiranje. Ukupni TWSTRS skor, TWSTRS podskala invaliditeta/nesposobnosti i TWSTRS podskala boli imali su značajno niže vrijednosti u drugom i trećem testiranju u usporedbi s prvim testiranjem, a značajna razlika je uočena i između drugog i trećeg testiranja.

5.2.1.1. Korelacija boli s intenzitetom motoričkih simptoma

U Tablici 18. i 19. prikazana je korelacija boli i intenziteta motoričkih simptoma u drugom i trećem testiranju.

Tablica 18. Korelacija boli CDn bolesnika s intenzitetom motoričkih simptoma u drugom testiranju

		2.testiranje: TWSTRS - motorički simptomi
2. testiranje: TWSTRS - bol	Korelacijski koeficijent r	-0,296
	p-vrijednost	0,057
	n	42

n = broj bolesnika; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

Tablica 19. Korelacija boli CDn bolesnika s intenzitetom motoričkih simptoma u trećem testiranju

		3.testiranje: TWSTRS - motorički simptomi
3.testiranje: TWSTRS - bol	Korelacijski koeficijent r	-0,293
	p-vrijednost	0,078
	n	37

n = broj bolesnika; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

Na prvom testiranju uočena je značajna negativna korelacija boli i intenziteta motoričkih simptoma (Tablica 10). U drugom i trećem testiranju nije uočena statistički značajna korelacija boli s intenzitetom motoričkih simptoma. Naime, od drugog testiranja odustalo je 9, a od trećeg još 5 bolesnika koji su imali značajno niže vrijednosti TWSTRS podskale intenziteta motoričkih simptoma u odnosu na druge CDn bolesnike ($13,33 \pm 3,13$ vs. $14,05 \pm 3,49$), a dodatno su imali veći skor na TWSTRS podskali boli ($7,11 \pm 2,08$ vs. $6,59 \pm 3,07$).

5.2.1.2. Korelacija intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli s nemotoričkim simptomima

U Tablici 20. prikazana je korelacija ukupnog TWSTRS skora, intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli s NMS u drugom testiranju. Može se vidjeti da je nakon odustajanja 9 bolesnika (opisano u poglavlju 5.1.7.) jedino TWSTRS podskala boli statistički značajno pozitivno korelirala s ukupnim vrijednostima BDI-II i BAI skora. Ukupni TWSTRS skor, podskala intenziteta motoričkih simptoma i podskala invaliditeta/nesposobnosti nisu pokazali statistički značajnu korelaciju s NMS.

U Tablici 21. prikazana je korelacija ukupnog TWSTRS skora, intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli s NMS u trećem testiranju. Slično rezultatima drugog testiranja, ukupni TWSTRS skor, TWSTRS podskala intenzitet motoričkih simptoma i TWSTRS podskala invaliditeta/nesposobnosti nisu korelirali s NMS, dok je TWSTRS podskala boli statistički značajno pozitivno korelirala s ukupnim vrijednostima BDI-II i BAI skora.

Tablica 20. Korelacija ukupnog TWSTRS skora, podskale intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i podskale boli CDn bolesnika s prosječnim BDI-II, PSQI, BAI, FSS i AS skorom u drugom testiranju

		TWSTRS - ukupni skor	TWSTRS - bol	TWSTRS - motorički simptomi	TWSTRS - invaliditet/ nesposobnost
BDI-II	Korelacijski koeficijent r	0,287	0,580	-0,230	0,270
	p-vrijednost	0,065	0,000*	0,143	0,083
PSQI	Korelacijski koeficijent r	0,020	0,073	-0,173	0,144
	p-vrijednost	0,898	0,646	0,273	0,361
BAI	Korelacijski koeficijent r	0,094	0,374	-0,169	0,009
	p-vrijednost	0,554	0,015*	0,286	0,953
FSS	Korelacijski koeficijent r	0,204	0,170	-0,059	0,283
	p-vrijednost	0,195	0,281	0,709	0,070
AS	Korelacijski koeficijent r	0,059	0,296	-0,235	0,081
	p-vrijednost	0,710	0,057	0,133	0,611

TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; BDI-II = Beck Depression Inventory – Second Edition; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; BAI = Beck Anxiety Inventory; FSS = Fatigue Severity Scale; AS = Apathy Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Tablica 21. Korelacija ukupnog TWSTRS skora, podskale intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i podskale boli CDn bolesnika s prosječnim BDI-II, PSQI, BAI, FSS i AS skorom u trećem testiranju

		TWSTRS - ukupni skor	TWSTRS - bol	TWSTRS - motorički simptomi	TWSTRS - invaliditet/ nesposobnost
BDI-II	Korelacijski koeficijent r	0,269	0,628	-0,173	0,144
	p-vrijednost	0,108	0,000*	0,305	0,397
PSQI	Korelacijski koeficijent r	0,150	0,102	-0,154	0,293
	p-vrijednost	0,375	0,550	0,362	0,079
BAI	Korelacijski koeficijent r	0,111	0,368	-0,173	0,063
	p-vrijednost	0,513	0,025*	0,306	0,713
FSS	Korelacijski koeficijent r	0,188	0,052	-0,065	0,321
	p-vrijednost	0,264	0,760	0,701	0,053
AS	Korelacijski koeficijent r	0,289	0,308	0,047	0,227
	p-vrijednost	0,082	0,064	0,784	0,177

TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; BDI-II = Beck Depression Inventory – Second Edition; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; BAI = Beck Anxiety Inventory; FSS = Fatigue Severity Scale; AS = Apathy Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.2.1.3. Korelacija intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli s kvalitetom života

U Tablicama 22. i 23. prikazane su korelacije ukupnog TWSTRS skora, intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli s kvalitetom života CDn bolesnika u drugom i trećem testiranju.

Tablica 22. Korelacija ukupnog TWSTRS skora, intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli CDn bolesnika s domenama kvalitete života u drugom testiranju

SF-36 domene		TWSTRS - ukupni skor	TWSTRS - motorički simptomi	TWSTRS - invaliditet/nesposobnost	TWSTRS - bol
PF	Korelacijski koeficijent r	-0,112	0,295	-0,151	-0,393
	p-vrijednost	0,480	0,058	0,339	0,010*
RP	Korelacijski koeficijent r	-0,327	0,008	-0,214	-0,447
	p-vrijednost	0,034*	0,958	0,173	0,003*
BP	Korelacijski koeficijent r	-0,314	0,258	-0,026	-0,915
	p-vrijednost	0,043*	0,099	0,872	0,000*
GH	Korelacijski koeficijent r	-0,100	0,256	-0,030	-0,463
	p-vrijednost	0,528	0,101	0,851	0,002*
VT	Korelacijski koeficijent r	-0,196	0,222	-0,220	-0,409
	p-vrijednost	0,213	0,157	0,162	0,007*
SF	Korelacijski koeficijent r	-0,193	0,176	-0,056	-0,536
	p-vrijednost	0,221	0,265	0,725	0,000*
RE	Korelacijski koeficijent r	-0,432	-0,029	-0,369	-0,445
	p-vrijednost	0,004*	0,853	0,016*	0,003*
MH	Korelacijski koeficijent r	-0,307	-0,066	-0,293	-0,232
	p-vrijednost	0,048*	0,679	0,060	0,139

PF = fizičko funkcioniranje; RP = ograničenje zbog fizičkih poteškoća; BP = tjelesni bolovi; GH = percepcija općeg zdravlja; VT = vitalnost; SF = socijalno funkcioniranje; RE = ograničenje zbog emocionalnih poteškoća; MH = mentalno zdravlje; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Tablica 23. Korelacija ukupnog TWSTRS skora, intenziteta motoričkih simptoma, invaliditeta/nesposobnosti i boli CDn bolesnika s domenama kvalitete života u trećem testiranju

SF-36 domene		TWSTRS - ukupni skor	TWSTRS - motorički simptomi	TWSTRS - invaliditet/ nesposobnost	TWSTRS - bol
PF	Korelacijski koeficijent r	-0,183	0,224	-0,179	-0,426
	p-vrijednost	0,279	0,183	0,290	0,009*
RP	Korelacijski koeficijent r	-0,319	0,106	-0,259	-0,501
	p-vrijednost	0,054	0,533	0,121	0,002*
BP	Korelacijski koeficijent r	-0,354	0,199	0,131	-0,880
	p-vrijednost	0,032*	0,239	0,441	0,000*
GH	Korelacijski koeficijent r	-0,248	0,151	-0,168	-0,518
	p-vrijednost	0,138	0,372	0,320	0,001*
VT	Korelacijski koeficijent r	-0,326	0,126	-0,265	-0,532
	p-vrijednost	0,049	0,458	0,113	0,001*
SF	Korelacijski koeficijent r	-0,107	0,030	-0,049	-0,295
	p-vrijednost	0,528	0,858	0,774	0,076*
RE	Korelacijski koeficijent r	-0,485	-0,101	-0,394	-0,469
	p-vrijednost	0,002*	0,553	0,016*	0,003*
MH	Korelacijski koeficijent r	-0,359	0,031	-0,336	-0,330
	p-vrijednost	0,029*	0,855	0,042*	0,046*

PF = fizičko funkcioniranje; RP = ograničenje zbog fizičkih poteškoća; BP = tjelesni bolovi; GH = percepcija općeg zdravlja; VT = vitalnost; SF = socijalno funkcioniranje; RE = ograničenje zbog emocionalnih poteškoća; MH = mentalno zdravlje; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Iz Tablice 22. i 23. vidljivo je da je ukupni TWSTRS skor negativno korelirao s domenama, RP, BP, RE i MH u drugom testiranju te domenama BP, RE i MH u trećem testiranju. TWSTRS podskala invaliditeta/nesposobnosti negativno je korelirala s domenom RE u drugom te domenama RE i MH u trećem testiranju. Na prvom testiranju uočena nelogična

pozitivna korelacija intenziteta motoričkih simptoma s PF, GH, VT, SF, MH domenama SF-36 upitnika, nije bila prisutna u drugom i trećem testiranju. TWSTRS podskala boli je pokazala značajnu negativnu korelaciju s domenama PF, RP, BP, GH, VT, SF i RE u drugom te sa svim domenama SF-36 upitnika u trećem testiranju.

5.2.2. Nemotorički simptomi

5.2.2.1. Psihijatrijski poremećaji

Vrijednosti prosječnog BDI-II, BAI i AS skora nakon sva tri testiranja su prikazane u Tablici 24. Iako su vidljive nešto niže vrijednosti BDI-II, BAI i AS skora u drugom i trećem testiranju, ne postoji statistička značajna razlika u odnosu na prvo testiranje.

Tablica 24. Vrijednosti BDI-II skora, BAI skora i AS skora CDn bolesnika u sva tri testiranja

		n	Srednja vrijednost	SD	Min	Maks	Percentili			p-vrijednost
							25.	50. Median	75	
BDI-II	1. pregled	51	12,59	6,28	2,00	28,00	8,00	12,00	17,00	0,123
	2. pregled	42	10,67	5,98	2,00	27,00	6,00	10,00	14,00	
	3. pregled	37	10,11	5,64	2,00	26,00	6,00	9,00	14,00	
BAI	1. pregled	51	13,59	6,78	3,00	36,00	9,00	12,00	17,00	0,886
	2. pregled	42	13,69	7,31	4,00	34,00	8,75	12,50	16,25	
	3. pregled	37	12,97	6,83	4,00	31,00	8,50	11,00	14,50	
AS	1. pregled	51	10,27	5,09	1,00	23,00	7,00	9,00	13,00	0,396
	2. pregled	42	9,43	4,77	1,00	26,00	6,75	9,00	11,25	
	3. pregled	37	8,92	4,09	2,00	23,00	6,00	9,00	11,00	

n = broj bolesnika; SD = standardna devijacija; Min = minimum; Maks = maksimum; BDI-II = Beck Depression Inventory – Second Edition; BAI = Beck Anxiety Inventory; AS = Apathy Scale

U Tablici 25. prikazana je usporedba vrijednosti BDI-II, BAI i AS skora između CDn bolesnika i kontrolne skupine u drugom i trećem testiranju.

Tablica 25. Usporedba vrijednosti BDI-II, BAI i AS skora CDn bolesnika i kontrolne skupine u drugom i trećem testiranju

		n	Srednja vrijednost	SD	Min	Maks	Percentili			p-vrijednost
							25	50. Median	75	
2.testiranje: BDI –II	CDn	42	10,67	5,98	2,00	27,00	6,00	10,00	14,00	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	6,11	4,26	0,00	23,00	3,00	6,00	8,00	
2.testiranje: BAI	CDn	42	13,69	7,31	4,00	34,00	8,75	12,50	16,25	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	7,76	4,95	0,00	31,00	4,00	7,00	11,00	
2.testiranje: AS	CDn	42	9,43	4,77	1,00	26,00	6,75	9,00	11,25	0,039*
	Kontrolna skupina	90	7,68	4,35	0,00	23,00	4,00	7,00	11,00	
3.testiranje: BDI-II	CDn	37	10,11	5,64	2,00	26,00	6,00	9,00	14,00	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	6,11	4,26	0,00	23,00	3,00	6,00	8,00	
3.testiranje: BAI	CDn	37	12,97	6,83	4,00	31,00	8,50	11,00	14,50	<0,001*
	Kontrolna skupina	90	7,76	4,95	0,00	31,00	4,00	7,00	11,00	
3.testiranje: AS	CDn	37	8,92	4,09	2,00	23,00	6,00	9,00	11,00	0,139
	Kontrolna skupina	90	7,68	4,35	0,00	23,00	4,00	7,00	11,00	

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; n = broj bolesnika; SD = standardna devijacija; Min = minimum; Maks = maksimum; BDI-II = Beck Depression Inventory – Second Edition; BAI = Beck Anxiety Inventory; AS = Apathy Scale
* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Vidljivo je da je ukupni BDI-II skor bio značajno veći kod CDn bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu i u drugom ($10,67 \pm 5,98$ vs. $6,11 \pm 4,26$, $p < 0,001$) i u trećem testiranju ($10,11 \pm 5,64$ vs. $6,11 \pm 4,26$, $p < 0,001$). Također, ukupni BAI skor je bio značajno veći kod CDn bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu u drugom ($13,69 \pm 7,31$ vs. $7,76 \pm 4,95$, $p < 0,001$) i trećem testiranju ($12,97 \pm 6,83$ vs. $7,76 \pm 4,95$, $p < 0,001$). Ukupni AS skor je bio statistički značajno veći kod CDn bolesnika u drugom ($9,43 \pm 4,77$ vs. $7,68 \pm 4,35$, $p = 0,039$), ali ne i u trećem testiranju ($8,92 \pm 4,09$ vs. $7,68 \pm 4,35$, $p = 0,139$).

Usporedbe razdiobe CDn bolesnika i kontrolne skupine prema stupnju depresije, anksioznosti i apatije u sva tri testiranja prikazana su u Tablici 26., 27. i 28.

Tablica 26. Usporedba razdiobe CDn bolesnika i kontrolne skupine prema stupnju depresije u sva tri testiranja

		CDn		Kontrolna skupina		p-vrijednost
		n	%	n	%	
1.testiranje	Minimalni	28	54,9%	84	93,3%	<0,001*
	Blagi	17	33,3%	4	4,4%	
	Umjereni	6	11,8%	2	2,2%	
2.testiranje	Minimalni	30	71,4%	84	93,3%	0,003*
	Blagi	9	21,4%	4	4,4%	
	Umjereni	3	7,1%	2	2,2%	
3.testiranje	Minimalni	27	73,0%	84	93,3%	0,006*
	Blagi	8	21,6%	4	4,4%	
	Umjereni	2	5,4%	2	2,2%	

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; n = broj bolesnika

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Tablica 27. Usporedba razdiobe CDn bolesnika i kontrolne skupine prema stupnju anksioznosti u sva tri testiranja

		CDn		Kontrolna skupina		p-vrijednost
		n	%	n	%	
1.testiranje:	Bez anksioznosti	14	27,5%	61	67,8%	<0,001*
	Slaba anksioznost	28	54,9%	28	31,1%	
	Umjerena anksioznost	7	13,7%	0	0,0%	
	Jaka anksioznost	2	3,9%	1	1,1%	
2.testiranje:	Bez anksioznosti	11	26,2%	61	67,8%	<0,001*
	Slaba anksioznost	22	52,4%	28	31,1%	
	Umjerena anksioznost	6	14,3%	0	0,0%	
	Jaka anksioznost	3	7,1%	1	1,1%	
3.testiranje:	Bez anksioznosti	12	32,4%	61	67,8%	<0,001*
	Slaba anksioznost	17	45,9%	28	31,1%	
	Umjerena anksioznost	7	18,9%	0	0,0%	
	Jaka anksioznost	1	2,7%	1	1,1%	

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; n = broj bolesnika

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Tablica 28. Usporedba razdiobe CDn bolesnika i kontrolne skupine prema stupnju apatije u sva tri testiranja

		CDn		Kontrolna skupina		p-vrijednost
		n	%	n	%	
1.testiranje:	Bez apatije	41	80,4%	80	88,9%	0,165
	Apatija	10	19,6%	10	11,1%	
2.testiranje:	Bez apatije	38	90,5%	80	88,9%	0,783
	Apatija	4	9,5%	10	11,1%	
3.testiranje:	Bez apatije	33	89,2%	80	88,9%	0,961
	Apatija	4	10,8%	10	11,1%	

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; n = broj bolesnika

Iz Tablice 26., 27., i 28. vidljivo je da je u odnosu na kontrolnu grupu, u skupini CDn bolesnika u sva tri testiranja bio značajno veći broj ispitanika s patološkim BDI-II i BAI skorom, dok nije uočena razlika u broju 'apatičnih' među grupama u sva tri testiranja.

5.2.2.2. Kvaliteta spavanja i umor

Vrijednosti prosječnog PSQI i FSS skora u sva tri testiranja prikazane su u Tablici 29. Vidljivo je da nema statistički značajnije razlike u vrijednostima prosječnog PSQI i FSS skora između prvog, drugog i trećeg testiranja.

Tablica 29. Vrijednosti prosječnog PSQI i FSS skora CDn bolesnika u sva tri testiranja

		n	Srednja vrijednost	SD	Min	Maks	Percentili			p-vrijednost
							25.	50. Median	75.	
PSQI	1. pregled	51	4,90	1,70	2,00	9,00	3,00	5,00	6,00	0,398
	2. pregled	42	4,55	1,70	2,00	9,00	3,00	4,00	6,00	
	3. pregled	37	4,46	1,48	2,00	8,00	3,00	4,00	6,00	
FSS	1. pregled	51	4,17	1,20	1,22	6,66	3,44	4,33	4,88	0,922
	2. pregled	42	4,09	1,28	1,22	7,00	3,25	4,22	5,00	
	3. pregled	37	4,18	1,08	1,44	6,00	3,55	4,22	4,88	

n = broj bolesnika; SD = standardna devijacija; Min = minimum; Maks = maksimum; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; FSS = Fatigue Severity Scale

Razdiobe i usporedbe CDn bolesnika i kontrolne skupine prema zadanim „cut-off“ vrijednostima na PSQI i FSS upitniku u sva tri testiranja prikazane su u Tablici 30., a u Tablici 31. su prikazane usporedbe prosječnih vrijednosti PSQI i FSS skora između CDn bolesnika i kontrolne skupine nakon drugog i trećeg testiranja.

Tablica 30. Razdioba i usporedba CDn bolesnika i kontrolne skupine prema zadanim „cut-off“ vrijednostima na PSQI i FSS upitniku u sva tri testiranja

		CDn		Kontrolna skupina		p-vrijednost
		n	%	n	%	
1. testiranje: PSQI	'Dobri spavači'	28	54,9%	74	82,2%	<0,001*
	'Loši spavači'	23	45,1%	16	17,8%	
2. testiranje: PSQI	'Dobri spavači'	27	64,3%	74	82,2%	0,024*
	'Loši spavači'	15	35,7%	16	17,8%	
3. testiranje: PSQI	'Dobri spavači'	25	67,6%	74	82,2%	0,07
	'Loši spavači'	12	32,4%	16	17,8%	
1. testiranje: FSS	Uredan nalaz	22	43,1%	53	58,9%	0,072
	Patološki umor	29	56,9%	37	41,1%	
2. testiranje: FSS	Uredan nalaz	19	45,2%	53	58,9%	0,142
	Patološki umor	23	54,8%	37	41,1%	
3. testiranje: FSS	Uredan nalaz	14	37,8%	53	58,9%	0,031*
	Patološki umor	23	62,2%	37	41,1%	

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; n = broj bolesnika; SD = standardna devijacija; Min = minimum; Maks = maksimum; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; FSS = Fatigue Severity Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Analizom ukupnog broja 'dobrih' i 'loših' spavača, u drugom testiranju je još uvijek bilo značajno više 'loših spavača' u skupini CDn bolesnika [n=15 (35,7%) vs. n=16 (17,8%), p=0,024], a ta je razlika nestala u trećem testiranju [n=12 (32,4%) vs. n=16 (17,8%), p=0,07] (Tablica 30.). Iako je prosječni FSS skor bio značajno veći u skupini CDn bolesnika u sva tri testiranja (Tablica 31.), u odnosu na zdravu kontrolnu grupu u skupini CDn bolesnika bilo je značajno više onih s patološkim umorom samo u trećem testiranju (Tablica 30.).

Tablica 31. Usporedba vrijednosti PSQI i FSS skora između CDn bolesnika i kontrolne skupine u drugom i trećem testiranju

		n	Srednja vrijednost	SD	Min	Maks	Percentili			p-vrijednost
							25.	50. Median	75.	
2.testiranje: PSQI	CDn	42	4,55	1,70	2,00	9,00	3,00	4,00	6,00	0,125
	Kontrolna skupina	90	4,08	1,44	1,00	9,00	3,00	4,00	5,00	
2.testiranje: FSS	CDn	42	4,09	1,28	1,22	7,00	3,25	4,22	5,00	0,004*
	Kontrolna skupina	90	3,50	0,95	1,00	5,33	2,85	3,72	4,22	
3.testiranje: PSQI	CDn	37	4,46	1,48	2,00	8,00	3,00	4,00	6,00	0,181
	Kontrolna skupina	90	4,08	1,44	1,00	9,00	3,00	4,00	5,00	
3.testiranje: FSS	CDn	37	4,18	1,08	1,44	6,00	3,55	4,22	4,88	0,001*
	Kontrolna skupina	90	3,50	0,95	1,00	5,33	2,85	3,72	4,22	

CDn = bolesnici s cervikalnom distonijom prethodno neliječeni BoNT-A; n = broj bolesnika; SD = standardna devijacija; Min = minimum; Maks = maksimum; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; FSS = Fatigue Severity Scale

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Iz Tablice 31. može se vidjeti da se ukupni PSQI skor nije statistički značajnije razlikovao između CDn bolesnika i kontrolne skupine u drugom i trećem testiranju. Moguće objašnjenje leži u činjenici da je od drugog ispitivanja odustalo 9 CDn bolesnika koji su imali značajno sniženu kvalitetu spavanja, odnosno veći PSQI skor u odnosu na ostale CDn bolesnike ($6,11 \pm 0,60$ vs. $4,64 \pm 1,75$), ali nije moguće isključiti niti učinak dugotrajne terapijske primjene BoNT-A.

5.2.2.3. Kognitivne funkcije

U Tablici 32. su prikazani rezultati i usporedbe kognitivnih testova CDn bolesnika u sva tri mjerenja. Jedine statistički značajne promjene tijekom dugoročnog praćenja uočene su u dvije mjerene varijable STD testa i to u varijabli ukupnog broja perseverirajućih grešaka gdje je uočeno smanjenje broja pogrešaka te u varijabli strateške učinkovitosti gdje je također uočeno poboljšanje rezultata. Ipak, ostale varijable STD testa (prosječno vrijeme reakcije, ukupno vrijeme trajanja testa i ukupan broj točnih odgovora) bile su bez promjene u odnosu na prvo testiranje. Ovo izolirano i blago poboljšanje kompleksne pažnje i brzine procesiranja može se objasniti značajnim poboljšanjem bolne komponente (TWSTRS bol) nakon opetovanih aplikacija BoNT-A. Naime, bol je značajno pozitivno korelirala s ukupnim brojem perseverirajućih grešaka i strateškom učinkovitošću u prvom testiranju (vidjeti Tablicu 15.). Mjerene varijable ANS, SWM, Flanker CPT i ToL testa nisu pokazale statistički značajne razlike u drugom i trećem testiranju u odnosu na prvo testiranje.

Tablica 32. Rezultati i usporedbe kognitivnih testova CDn bolesnika u sva tri testiranja

		n	Srednja vrijednost	SD	Min	Maks	Percentili			P-vrijednost
							25.	50. Median	75.	
ANS										
Dužina zapamćenog niza	1. pregled	51	7,33	0,86	5,00	8,00	7,00	8,00	8,00	0,331
	2. pregled	42	7,26	0,80	5,00	8,00	7,00	7,00	8,00	
	3. pregled	37	7,51	0,56	6,00	8,00	7,00	8,00	8,00	
Broj točno riješenih zadataka	1. pregled	51	10,10	2,29	5,00	14,00	8,00	10,00	12,00	0,423
	2. pregled	42	9,57	2,05	5,00	14,00	8,00	9,00	11,00	

3. pregled	37	10,05	1,72	8,00	13,00	8,50	10,00	11,50	
------------	----	-------	------	------	-------	------	-------	-------	--

SWM

Prosječna udaljenost (kratka odgoda)	1. pregled	51	40,99	17,42	21,58	114,91	30,83	37,75	45,08	0,952
	2. pregled	42	40,17	11,72	22,91	69,25	31,48	38,41	49,21	
	3. pregled	37	41,05	12,65	19,75	76,41	32,41	39,25	48,46	
Prosječna udaljenost (duga odgoda)	1. pregled	51	68,94	26,29	33,41	148,41	49,16	62,33	80,16	0,796
	2. pregled	42	69,82	20,58	31,33	125,33	54,37	63,79	86,42	
	3. pregled	37	66,44	20,20	35,25	113,08	47,08	65,41	82,42	
Ukupna prosječna udaljenost	1. pregled	51	54,92	18,37	30,79	117,66	41,87	50,91	61,33	0,833
	2. pregled	42	55,00	14,63	29,04	86,50	41,96	53,71	66,91	
	3. pregled	37	53,07	13,86	32,45	80,08	40,63	50,16	65,98	

STD

Broj perseverirajućih pogrešaka	1. pregled	51	7,51	2,28	0,00	14,00	7,00	7,00	8,00	0,008*
	2. pregled	42	7,36	2,43	2,00	19,00	7,00	7,00	8,00	
	3. pregled	37	6,03	2,17	1,00	11,00	4,00	7,00	7,50	
Prosječno vrijeme reakcije	1. pregled	51	1069,78	270,42	351,72	1712,36	889,67	998,79	1245,33	0,151
	2. pregled	42	1034,96	177,79	703,49	1337,84	890,88	1027,99	1198,27	
	3. pregled	37	978,86	159,33	646,39	1335,37	878,65	940,24	1112,75	
Ukupno vrijeme trajanja testa	1. pregled	51	128388,05	48925,29	73111,82	336299,00	100138,8	109460,46	153510,4	0,366
	2. pregled	42	145734,44	234925,67	13272,16	1622213,9	95883,56	108034,16	129891,8	
	3. pregled	37	101767,56	23098,63	65325,65	169717,82	88359,51	96087,53	112302,3	
Strateška učinkovitost	1. pregled	51	14246,31	2710,57	10212,30	21915,41	12159,86	13754,80	16225,44	0,002*
	2. pregled	42	13249,42	1677,74	10381,02	18231,94	11886,19	13333,71	14111,85	

	3. pregled	37	12602,65	1832,72	10435,83	19535,08	11280,10	11875,75	13564,37	
Ukupan broj točnih odgovora	1. pregled	51	86,90	11,50	80,00	132,00	80,00	82,00	90,00	0,299
	2. pregled	42	84,93	7,59	80,00	117,00	80,00	81,00	87,00	
	3. pregled	37	83,97	6,28	80,00	107,00	80,00	80,00	87,00	

Flanker CPT

Broj točno riješениh zadataka	1. pregled	51	122,27	21,47	60,00	141,00	113,00	131,00	139,00	0,354
	2. pregled	42	123,67	17,86	85,00	143,00	108,25	132,00	139,00	
	3. pregled	37	127,86	13,02	96,00	143,00	115,50	135,00	137,00	
Prosječno vrijeme reakcije – kongruentni	1. pregled	51	656,31	87,96	464,46	893,78	585,99	640,87	703,69	0,684
	2. pregled	42	644,14	90,89	448,91	863,39	587,45	625,48	686,80	
	3. pregled	37	640,07	98,93	486,71	824,96	548,43	646,50	705,50	
Prosječno vrijeme reakcije – inkongruentni	1. pregled	51	703,93	98,81	359,02	929,19	641,53	706,68	763,35	0,373
	2. pregled	42	700,76	94,86	469,70	940,71	628,88	704,24	770,85	
	3. pregled	37	675,16	108,03	474,89	898,20	597,44	663,76	772,36	
Prosječno vrijeme reakcije – neutralni	1. pregled	51	650,62	77,21	507,33	850,82	593,75	643,94	700,40	0,625
	2. pregled	42	649,96	98,03	451,75	952,68	576,12	642,89	709,83	
	3. pregled	37	633,07	101,17	484,58	851,47	546,41	632,71	681,60	

ToL

Broj točno riješениh zadataka	1. pregled	51	14,59	4,19	3,00	22,00	12,00	15,00	17,00	0,059
	2. pregled	42	15,79	2,80	7,00	19,00	14,00	16,00	18,00	
	3. pregled	37	16,19	2,26	10,00	19,00	15,00	16,00	18,00	

ANS = Auditory Number Sequencing; SWM = Spatial Working Memory; STD = Strategic Target Detection; Flanker CPT = Continuous Performance Test - Flanker version; ToL = Tower of London; n = broj bolesnika; SD = standardna devijacija; Min = minimum; Maks = maksimum; * Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

5.2.3. Kvaliteta života

U Tablici 33. su prikazane vrijednosti domena SF-36 upitnika CDn bolesnika u sva tri testiranja.

Tablica 33. Vrijednosti domena SF-36 upitnika CDn bolesnika u sva tri testiranja

SF-36 Domene	n	Srednja vrijednost	SD	Min	Maks	Percentili			p-vrijednost	
						25.	50. Median	75.		
PF	1. pregled	51	70,49	18,31	30,00	100,00	55,00	70,00	85,00	0,767
	2. pregled	42	73,10	17,39	35,00	100,00	60,00	75,00	90,00	
	3. pregled	37	72,30	17,30	30,00	100,00	60,00	70,00	90,00	
RP	1. pregled	51	42,16	29,36	0,00	100,00	25,00	50,00	75,00	0,437
	2. pregled	42	47,02	29,84	0,00	100,00	25,00	50,00	75,00	
	3. pregled	37	50,00	27,00	0,00	100,00	25,00	50,00	75,00	
BP	1. pregled	51	56,27	20,08	0,00	100,00	45,00	55,00	67,50	0,002*
	2. pregled	42	64,05	16,89	32,50	100,00	55,00	62,50	72,50	
	3. pregled	37	70,00	15,35	32,50	100,00	62,50	67,50	76,25	
GH	1. pregled	51	50,10	13,36	15,00	80,00	45,00	50,00	60,00	0,043*
	2. pregled	42	54,76	14,65	15,00	90,00	50,00	55,00	65,00	
	3. pregled	37	56,89	10,09	30,00	80,00	50,00	55,00	62,50	
VT	1. pregled	51	54,22	15,15	25,00	90,00	40,00	55,00	65,00	0,332
	2. pregled	42	57,38	13,45	20,00	90,00	50,00	60,00	65,00	
	3. pregled	37	58,51	13,64	30,00	90,00	50,00	60,00	65,00	
SF	1. pregled	51	60,54	20,37	0,00	100,00	50,00	62,50	75,00	0,168
	2. pregled	42	66,37	16,90	25,00	100,00	59,38	68,75	75,00	
	3. pregled	37	66,55	19,1	0,00	100,00	56,25	75,00	75,00	
RE	1. pregled	51	58,14	34,54	0,00	100,00	33,30	66,60	100,00	0,453
	2. pregled	42	63,46	31,08	0,00	100,00	33,30	66,60	100,00	
	3. pregled	37	66,63	29,41	0,00	100,00	33,30	66,60	100,00	
MH	1. pregled	51	59,80	14,28	24,00	88,00	48,00	64,00	68,00	0,252
	2. pregled	42	62,86	13,16	32,00	88,00	52,00	66,00	70,50	
	3. pregled	37	64,54	13,04	28,00	90,00	57,00	66,00	73,00	

PF = fizičko funkcioniranje; RP = ograničenje zbog fizičkih poteškoća; BP = tjelesni bolovi; GH = percepcija općeg zdravlja; VT = vitalnost; SF = socijalno funkcioniranje; RE = ograničenje zbog emocionalnih poteškoća; MH = mentalno zdravlje; n = broj bolesnika; SD = standardna devijacija; Min = minimum; Maks = maksimum;

* Varijable kod kojih postoji statistički značajna razlika između dvije skupine

Tijekom jednogodišnjeg praćenja kvalitete života CDn bolesnika, statistički značajna razlika u odnosu na prvo testiranje vidljiva je samo u domenama BP i GH. U ostalim domenama vidljivo je općenito povećanje (poboljšanje) prosječnih vrijednosti, ali ipak statistički neznačajno.

6. RASPRAVA

Ovo je prvo istraživanje posvećeno dugoročnom praćenju učinka BoNT-A na kognitivne funkcije i NMS CDn bolesnika. Ovo prospektivno istraživanje je uključilo 51 CDn bolesnika koji su praćeni između 12 i 16 mjeseci. U kontrolnom intervalu od 4 mjeseca nakon prvog testiranja i primjene BoNT-A, 9 (17,6%) bolesnika je izgubljeno u praćenju i bez daljnje mogućnosti obavljanja kontrole i praćenja istih. U daljnjem praćenju od ispitivanja je odustalo još 5 (9,8%) bolesnika pa je kompletno praćenje i analiza nakon 12-16 mjeseci obavljena u 37 bolesnika.

Glavna prednost našeg istraživanja je homogenost bolesničke skupine koju su sačinjavali isključivo bolesnici s izoliranom CD, prethodno neliječeni BoNT-A. Također, značajno je reducirana vjerojatnost da su rezultati istraživanja kompromitirani korištenjem lijekova jer su iz ispitivanja isključeni svi bolesnici koji su liječeni antikolinergicima, neurolepticima ili bilo kojim lijekom za koji se zna da uzrokuje tardivnu distoniju ili kognitivnu disfunkciju.

Kada govorimo o demografskim pokazateljima, većina dosadašnjih istraživanja ukazuje na nešto veću učestalost CD u populaciji žena, a taj se odnos žena i muškaraca prosječno kreće oko 1,7:1 (2,18,19,202). U našoj skupini taj je odnos bio nešto manji i iznosio je 1,32:1.

6.1. Nemotorički simptomi CDn bolesnika

Iako je glavni cilj ove disertacije bio istražiti učinak dugotrajne primjene BoNT-A na NMS i kognitivne funkcije CDn bolesnika, važno je prije navesti i druge specifične ciljeve istraživanja, primarno ispitivanje kognitivnih funkcija i NMS u CDn bolesnika u usporedbi sa zdravim ispitanicima, kao i određivanje međusobne korelacije motoričkih simptoma, NMS i kognitivnih funkcija te kvalitete života u CDn bolesnika.

U ovom istraživanju utvrdili smo značajno veću učestalost psihijatrijskih poremećaja (anksioznost, depresija), boli i poremećaja spavanja u CDn bolesnika u usporedbi s kontrolnom skupinom. Iako je prosječni AS skor bio značajno veći kod CDn bolesnika, pridržavajući se zadanog "cut-off" skora nismo našli statistički značajnu razliku u ukupnom broju 'apatičnih' između skupine CDn bolesnika i zdrave kontrolne grupe. Također, iako je prosječni FSS skor bio značajno veći u skupini CDn bolesnika na prvom testiranju, u odnosu na kontrolnu grupu nije bilo značajno više onih s patološkim umorom. Generalno, bol je najčešći NMS u CDn bolesnika, a slijede je anksioznost, umor, depresija, snižena kvaliteta spavanja i apatija (Slika 5.)

Iako do danas nije razjašnjena etiologija boli u CD bolesnika, poznato je da je bol jedan od najčešćih NMS kod bolesnika s CD, a može biti prisutna i u gotovo 90% bolesnika (52). U recentnom istraživanju, bol povezanu s CD navodilo je 88,9% bolesnika, a njih 70,7% ocijenilo je bol kao umjerenu i/ili tešku (53). U našem istraživanju, bolnost i nelagoda u vratu su bili prisutni čak kod 48 (94,1%) CDn bolesnika. Sam učinak intenziteta motoričkih simptoma, odnosno težine distoničkih postura i pokreta nije dovoljan kako bi objasnio ovako visoku učestalost bolne komponente u CDn bolesnika. U prilog tome govore i rezultati istraživanja Smit i sur. koji nisu našli pozitivnu korelaciju između težine distoničkih simptoma i bolne komponente (55). U ovom istraživanju, na prvom testiranju nađena je negativna korelacija boli i motoričkih simptoma, dok u drugom i završnom trećem testiranju nismo našli korelaciju boli i intenziteta motoričkih simptoma (Tablica 10., 18. i 19.). Naime, od drugog testiranja odustalo je 9, a od trećeg još 5 bolesnika koji su imali značajno niže vrijednosti TWSTRS podskale intenziteta motoričkih simptoma u odnosu na druge CDn bolesnike ($13,33 \pm 3,13$ vs. $14,05 \pm 3,49$), a dodatno su imali veći skor na TWSTRS podskali boli ($7,11 \pm 2,08$ vs. $6,59 \pm 3,07$). Nadalje, bolesnici sa sličnim motoričkim stupnjem distonije (objektiviziran pomoću ocjenskih ljestvica) ne navode jednak intenzitet boli. Jedno od

potencijalnih objašnjenja tako učestale bolne komponente je da se prag za doživljavanje boli smanjuje u bolesnika s distonijom, a poznato je i da bolesnici s distonijom mogu imati abnormalno procesiranje boli uz oštećenja proprioceptivnih aferentnih funkcija čak i u dijelovima tijela koji nisu zahvaćeni distonijom (57-60).

Rezultati dosadašnjih istraživanja procjenjuju životnu prevalenciju psihijatrijskih poremećaja u bolesnika s CD na 70,9% do 91,4% u odnosu na 35% u općoj populaciji (61,62), a pretpostavlja se da će 15% do 53% bolesnika s CD tijekom života razviti simptome depresije, odnosno da će njih 26% do 83,3% razviti anksiozni poremećaj (63). Nekoliko studija je pokazalo značajno veću učestalost depresije i anksioznosti u bolesnika s CD (55,56,64-72). Što se tiče pojavnosti psihijatrijskih poremećaja u našoj skupini CDn bolesnika, njih 46 (90,2%) imala su bar jedan od tri ispitivana psihijatrijska poremećaja u usporedbi s 36 (40%) ispitanika u kontrolnoj skupini (Slika 4.). Ukupno su 23 (45,1%) CDn bolesnika imala patološki BDI-II skor u usporedbi sa 6 (6,7%) zdravih ispitanika ($p < 0,001$). Patološki BAI skor imalo je 37 (72,5%) CDn bolesnika u usporedbi s 29 (32,2%) zdravih ispitanika ($p < 0,001$). Iako je ukupni AS skor bio značajno veći u skupini CDn bolesnika ($10,27 \pm 5,09$ vs. $7,68 \pm 4,35$, $p = 0,002$), uzevši u obzir determinirani "cut-off" skor, nije utvrđena statistički značajna razlika u broju CDn bolesnika s patološkim AS skor u usporedbi s ukupnim brojem zdravih kontrola s patološkim AS skorom [$n = 10$ (19,1%) vs. $n = 10$ (11,1%); $p = 0,165$]. Vidljivo je da su anksioznost i depresija najučestaliji psihijatrijski poremećaji u našoj skupini CDn bolesnika, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (Slika 3a., 3b., 3c. i Tablica 5.).

Ispitivanja posvećena kvaliteti spavanja i umoru u sklopu CD su rijetka. U njima je primijećena snižena kvaliteta spavanja u bolesnika s CD u usporedbi sa zdravom kontrolnom grupom (71,75-77). U ovom istraživanju utvrdili smo statistički značajno sniženu kvalitetu spavanja CDn bolesnika u usporedbi s kontrolnom skupinom. Značajno više „loših spavača“ evidentirano je u skupini CDn bolesnika u usporedbi s kontrolnom grupom [$n = 23$ (45,1%) \pm

n=16 (17,89), $p<0,001$], a ukupni PSQI skor je također bio statistički značajno veći u CDn bolesnika u usporedbi s kontrolnom skupinom ($4,90 \pm 1,7$ vs. $4,08 \pm 1,44$, $p=0,003$) (Tablica 6. i 7.). Naši rezultati temelje se na samoocjenskom upitniku i nije provedeno polisomnografsko testiranje. Bolesnici s CDn imali su statistički značajno povećan patološki FSS skor u usporedbi s kontrolnom skupinom ($4,17 \pm 1,2$ vs. $3,50 \pm 0,95$, $p<0,001$). Ipak, vrijednosti ukupnog FSS skora > 4 koje upućuje na patološki umor nađene su u 29 (56,9%) CDn bolesnika i 37 (41,1%) ispitanika u kontrolnoj skupini, što nije predstavljalo značajnu razliku ($p=0,072$). Učestalost patološkog umora u našoj skupini CD bolesnika je nešto veća nego u studiji Klingelhofer i sur. (72) te nešto niža u odnosu na rezultate Smit i sur. (204).

Univarijatna analiza pokazala je da bol, mjerena TWSTRS podskalom, pozitivno korelira sa stupnjem depresije, odnosno BDI-II skorom i umorom, odnosno FSS skorom (Tablica 11.). Tijekom praćenja, u drugom i trećem testiranju, bol je statistički značajno pozitivno korelirala sa stupnjem depresije, odnosno BDI-II skorom i stupnjem anksioznosti, odnosno BAI skorom. Na prvom testiranju uočena je iznenađujuća i dijelom nelogična statistički značajna negativna korelacija težine motoričkih simptoma s BDI-II, PSQI i AS skorom (Tablica 11.). No, ta je negativna korelacija odmah nestala u drugom i završnom trećem testiranju (vidjeti Tablicu 20. i 21.). To se može objasniti činjenicom da je od drugog testiranja odustalo 9 bolesnika, a od trećeg testiranja još 5 bolesnika. Naime, bolesnici koji su odustali od daljnjeg testiranja imali su niže vrijednosti TWSTRS podskale intenziteta motoričkih simptoma od ostalih CDn bolesnika ($12,90 \pm 3,31$ vs. $14,04 \pm 3,55$), a dodatno su u odnosu na ostale CDn bolesnike imali značajno veće vrijednosti BDI-II skora ($15,55 \pm 6,16$ vs. $12,59 \pm 6,28$), zatim veće vrijednosti PSQI skora ($6,11 \pm 0,60$ vs. $4,64 \pm 1,75$) i veće vrijednosti AS skora ($15,33 \pm 6,04$ vs. $9,19 \pm 4,20$). Odustajanjem ovih bolesnika u konačnici se stvorila unificirana i analizi pogodna skupina CDn bolesnika, što je i vidljivo po rezultatima drugog i trećeg testiranja kada se prvotno opisana nelogična i negativna korelacija intenziteta motoričkih simptoma s

BDI-II, PSQI i AS skorom više nije uočila. Podskala invaliditeta/nesposobnosti nije statistički značajno korelirala s NMS.

Neurobiološka podloga NMS nije u potpunosti razjašnjena. S obzirom na to da su NMS u sklopu CD dugo bili ignorirani, zapostavljeni i nedovoljno proučavani, smatralo se da su oni uglavnom posljedica reaktivnog mehanizma na kroničnu, tešku, dominantno motoričku i deformirajuću bolest. S druge strane, sve je više dokaza o zajedničkoj neurobiološkoj podlozi NMS i motoričkih simptoma CD. Tako je nekoliko studija ukazalo na prisutnost psihijatrijskih poremećaja i prije pojave motoričkih simptoma (55,62,65,66,70), a dvije studije su pokazale veću učestalost psihijatrijskih poremećaja među CD bolesnicima u odnosu na bolesnike s drugim kroničnim bolestima poput alopecie areate i cervikalne spondiloze CD, implicirajući tako NMS kao dio primarnog fenotipa (63,68). Lencer i sur. su otišli korak dalje, sugerirajući da CD bolesnici posjeduje specifičan neuropsihijatrijski profil osobnosti, dominantno anksioznog spektra (62). U svojoj su studiji pokazali da bolesnici s CD i blefarospazmom u odnosu na kontrolnu populaciju pokazuju određene zajedničke osobine ličnosti poput naglašene pristojnosti, savjesnosti, povučenosti i opsesivnosti. Slično Parkinsonovoj bolesti, disfunkcija BG u bolesnika CD može dovesti do disfunkcije serotoninskog i dopaminskog sustava i tako doprinijeti razvoju psihijatrijskih poremećaja, osobito apatije, depresije i anksioznosti (205). Smanjena kvaliteta spavanja i umor također se mogu objasniti disbalansom serotoninskog sustava (206,207). Dodatno, Eichenseer i sur. su pokazali da opetovana aplikacija BoNT ublažava motoričke simptome, ali ne poboljšava kvalitetu spavanja što isključuje motoričku komponentu kao glavni uzrok poremećaja spavanja i sugerira primarni fenotip, a ne reaktivnu podlogu (76).

6.2. Kognitivne funkcije CDn bolesnika

Ispadi kognitivnih funkcija u bolesnika s CD i dalje su predmet rasprave. U rezultatima publiciranih istraživanja postoji kontradiktornost zbog heterogenosti bolesničkih skupina, malog broja ispitanika i utjecaja lijekova. Ranih 90-tih godina prošlog stoljeća primijećeni su blaži ispadi kognitivnih funkcija, prvenstveno pažnje i vidno-prostornih funkcija u CD bolesnika (82-85). U studiji Duane i sur. smetnje su pripisane primjeni antikolinergičke terapije (82), dok se u ostalim studijama ipak nagađalo o mogućoj strijato-kortikalnoj disfunkciji kao podlozi opisanih kognitivnih ispada (83-85). S druge strane, Taylor i sur. su 1991. godine ispitivali učinak primjene antikolinergika na kognitivne funkcije bolesnika s distonijom (90). Inicijalni rezultati nisu pokazali značajnija odstupanja u domeni egzekutivnih funkcija, radne memorije i pažnje između bolesnika s distonijom i kontrolne skupine, dok se nakon primjene triheksifenidila uočilo pogoršanje, primarno u starijih bolesnika. U studiji objavljenoj 2003. godine, Jahanshahi i sur. također nisu pronašli deficit egzekutivnih funkcija u heterogenoj skupini bolesnika s distonijom (5 CD bolesnika, 2 bolesnika s fokalnom distonijom ruke i 3 s generaliziranom distonijom) (81), a naknadno su Allam i sur. identificirali poremećaj pažnje u bolesnika s CD koji se oporavio nakon aplikacije BoNT-A pa su autori zaključili da je prvotno opisani deficit pažnje sekundarni fenomen i posljedica distoničkih spazama (86).

Nasuprot navedenom, naše istraživanje prvo je koje je provedeno u strogo definiranoj skupini CDn bolesnika koji nisu prethodno liječeni. Na prvom testiranju nismo uočili statistički značajnu razliku između CDn bolesnika i kontrolne skupine u ANS i SWM testu, odnosno testovima za procjenu verbalne i prostorne radne memorije. Ipak, CDn bolesnici su pokazali statistički značajno lošije rezultate u svim mjerenim varijablama STD testa (procjena kompleksne pažnje, brzine procesiranja podataka i egzekutivne funkcije) i ToL testa (procjena

egzekutivnih funkcija, procjena sposobnosti prostornog planiranja i rješavanja problema). Ukupan broj točno riješenih zadataka u Flanker CPT testu (procjena sposobnosti diskriminacije i održavajuće pažnje) nije se razlikovao među grupom CDn bolesnika i zdravih bolesnika ($p=0,08$). Međutim, CDn bolesnici su imali značajno veće srednje vrijeme reakcije za neutralne ($p=0,009$), kongruentne ($p=0,006$) i nekongruentne modele ($p=0,003$). Generalno, CDn bolesnici nisu pokazali deficit u domenama verbalne i prostorne radne memorije u odnosu na zdrave ispitanike. S druge strane, u usporedbi s kontrolnom skupinom, CDn bolesnici imali su statistički značajno lošije rezultate u domenama kompleksne pažnje i pozornosti, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija, osobito prostornog planiranja i rješavanja problema (Tablica 8.).

Ukupni TWSTRS skor statistički je značajno negativno korelirao s rezultatima ToL testa, odnosno egzekutivnim funkcijama. Intenzitet motoričkih simptoma tek je statistički značajno pozitivno korelirao s ukupnim vremenom trajanja STD testa, a nije uočena korelacija TWSTRS podskale invaliditeta/nesposobnosti s kognitivnim funkcijama (Tablica 13.).

Od ispitanih NMS, anksioznost i umor su pokazali statistički najznačajniju negativnu korelaciju s kognitivnim funkcijama (Tablica 15.). Ukupni BAI skor je statistički značajno negativno korelirao sa svim mjerenim varijablama ANS i ToL testa. Također, BAI skor je statistički značajno pozitivno korelirao s varijablama prosječne udaljenosti (duga odgoda) i ukupne prosječne udaljenosti u SWM testu. Veća udaljenost između inicijalnog podražaja i odgovora bolesnika označava veću pogrešku, što podrazumijeva da je ukupni BAI skor povezan s lošijim rezultatima SWM testa. Pozitivna korelacija ukupnog BAI skora uočena je s varijablom prosječnog vremena reakcije za neutralne i kongruentne modele u Flanker CPT testu te s prosječnim vremenom reakcije, ukupnim vremenom trajanja testiranja, strateškom učinkovitošću i ukupnim brojem točno riješenih zadataka u STD testu. Također, nađena je statistički značajna negativna korelacija BAI skora s ukupnim brojem točno riješenih zadataka

u Flanker CPT testu. Stupanj anksioznosti se tako pokazao kao značajan prediktor kognitivne disfunkcije i to u domenama verbalne i prostorne radne memorije, kompleksne održavajuće pažnje i pozornosti, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija. Zanimljivo je da osim negativne korelacije s rezultatima ToL testa te pozitivne korelacije s brojem ukupnih perseverirajućih pogrešaka i strateškom učinkovitošću u STD testu, BDI-II skor nije pokazao statistički značajnu korelaciju s varijablama drugih testova, sugerirajući tako da stupanj depresije uzrokuje primarno deficit egzekutivnih funkcija, osobito prostornog planiranja i rješavanja problema te kompleksne pažnje i brzine procesiranja. Ukupni AS skor pokazao je značajnu negativnu korelaciju samo s rezultatima ToL testa.

Slično stupnju anksioznosti, ukupan FSS skor je također statistički značajno negativno korelirao s mjerenim varijablama ToL testa, s ukupnim brojem točno riješenih zadataka u ANS testu te brojem ukupno točno riješenih zadataka u Flanker CPT testu. Dodatno, FSS skor je pozitivno korelirao s ukupnom dužinom trajanja STD testa, s prosječnim vremenom reakcije u Flanker CPT testu te svim varijablama SWM testa. Sve navedeno, govori u prilog umora kao prediktora kognitivne disfunkcije u domenama verbalne i prostorne radne memorije, pažnje, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija.

PSQI skor, pokazatelj kvalitete spavanja, negativno je korelirao s brojem točno riješenih zadataka u ANS testu i rezultatima ToL testa, sugerirajući tako narušenu verbalnu radnu memoriju te oštećenje prostornog planiranja i rješavanja problema kod 'loših spavača'. Dodatno, PSQI skor je pozitivno korelirao s varijablom prosječne udaljenosti nakon kratke odgode u SWM testu.

Intenzitet boli (određena TWSTRS podskalom) je također statistički značajno negativno korelirao s rezultatima ToL testa, dok je ustanovljena pozitivna korelacija s ukupnim brojem perseverirajućih pogrešaka i strateškom učinkovitošću.

Iz priloženog je vidljivo da su svi analizirani NMS negativno korelirali s rezultatima ToL testa, specifično dizajniranog za procjenu egzekutivnih funkcija, prostornog planiranja i rješavanja problema (Tablica 15). Anksioznost i umor su se pokazali kao najznačajniji prediktori kognitivne disfunkcije i to u domenama verbalne i prostorne radne memorije, kompleksne održavajuće pažnje i pozornosti, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija u vidu prostornog planiranja i rješavanja problema. Upravo su se egzekutivne funkcije pokazale najpodložnije utjecaju NMS.

U skladu s našim rezultatima su i rezultati studije Romana i sur. koji su opisali oštećenja radne memorije, kratkotrajne memorije, brzine procesiranja i vidno-prostornih funkcija kod bolesnika s primarnom kranio-cervikalnom distonijom (87), a slična opažanja iznijeli su Czekóová i sur. koji su pokazali da CD bolesnici uz oštećenja u domenama verbalne i neverbalne radne memorije, pažnje, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija, imaju i kompromitirane socijalno-kognitivne funkcije koje predstavljaju 'kritičnu' odrednicu za optimalno socijalno funkcioniranje (88).

Iako etiologija kognitivnih ispada u sklopu CD nije potpuno razjašnjena, sve je više dokaza koji govore u prilog primarnog patomorfološkog mehanizma kognitivnih poremećaja, a ne samo sekundarnog/reaktivnog mehanizma, odnosno posljedice medikamentozne terapije i utjecaja motoričkih i NMS simptoma. Tako su razvojem suvremenih metoda 'neuroimaginga' kao što je voxel-based morfometrija, dokazane morfološke promjene sive tvari u BG, talamusu, malom mozgu, senzomotornom i premotornom korteksu kod različitih oblika fokalnih distonija pa tako i u CD (38,91-94). Također, korištenjem 18F-fluorodeoksiglukoze (FDG-PET) dokazan je povećan metabolizam glukoze u BG bolesnika s CD (95,96). Prošle godine su po prvi put pokazane i elektrofiziološke abnormalnosti (metodom kognitivnih evociranih potencijala nađena je atenuacija amplitude P3a vala) u bolesnika s blefarospazmom u odnosu na zdrave ispitanike. Pokazano je i da na sniženu amplitudu P3a

vala utječe i trajanje bolesti pa bi tako kognitivni evocirani potencijali mogli služiti i u praćenju progresije bolesti (208). Poznato je da oštećena aktivnost na relaciji mali mozak-BG-talamus-frontalni korteks utječe i na limbičke funkcije koje posreduju u kognitivnim funkcijama (51,98,99), što se uklapa u anatomsku podlogu kognitivnih procesa i implicira kognitivnu disfunkciju kao dio primarnog fenotipa distonije. Prema iznesenim podacima može se zaključiti da je distonija kompleksna bolest i posljedica abnormalnosti visoko funkcionalne i savršeno orkestrirane neuralne mreže koju čine somatosenzorni korteks, BG, talamus i mali mozak (97). Iako se do sada smatralo da je kognitivni deficit u bolesnika s CD suptilan i da ne narušava svakodnevno funkcioniranje, recentna istraživanja upućuju na kompromitaciju socijalno-kognitivnih funkcija i naglašavaju potrebu za daljnjim istraživanjem neurobiologije kognitivnih procesa u strogo homogeniziranim skupinama bolesnika.

6.3. Kvaliteta života CDn bolesnika

Promatrajući vrijednosti svih 8 dimenzija ljestvice SF-36 pokazali smo da su CDn bolesnici u usporedbi s kontrolnom skupinom imali statistički značajno niže prosječne vrijednosti u svim mjerenim domenama, izuzev PF domene ($p=0,082$) (Slika 6. i Tablici 9.). Skupina CDn bolesnika imala je najniže prosječne vrijednosti i najlošije rezultate u domenama RP, GH, VT i BP. Zanimljivo je da se CDn bolesnici nisu razlikovali od kontrolne skupine u domeni PF. Razlika između narušene domene RP, a očuvanog PF može se objasniti činjenicom da na limitirajuće fizičke poteškoće mogu značajno utjecati pridruženi simptomi poput boli ili tremora. Nekoliko je drugih studija također pokazalo značajno sniženu kvalitetu života bolesnika s CD (6,55,56,203,209-213), a zanimljivo je da se kao glavna odrednica kvalitete života ne spominje intenzitet motoričkih simptoma, već upravo NMS i to u prvom redu anksioznost, depresija i bol, a potom i funkcionalna nesposobnost. U našem istraživanju

ukupni TWSTRS skor i TWSTRS podskala invaliditeta/nesposobnosti su negativno korelirali tek s jednom domenom SF-36 upitnika i to RE (Tablica 12). TWSTRS podskala boli negativno je korelirala sa svim domenama SF-36 upitnika osim s RE (Tablica 14.). Na prvom testiranju uočena nelogična pozitivna korelacija intenziteta motoričkih simptoma s PF, GH, VT, SF, MH domenama SF-36 upitnika (Tablica 12.), nije bila prisutna u drugom i trećem testiranju (Tablica 22. i 23.), a objašnjenje je istovjetno onome u poglavljima 5.1.7. i 6.1. U drugom i trećem testiranju ukupni TWSTRS skor je negativno korelirao s domenama BP, RE i MH. TWSTRS podskala invaliditeta/nesposobnosti je negativno korelirala s domenom RE u drugom te domenama RE i MH u trećem testiranju. TWSTRS podskala boli je pokazala značajnu negativnu korelaciju s domenama PF, RP, BP, GH, VT, SF i RE u drugom te sa svim domenama SF-36 upitnika u trećem testiranju.

Psihijatrijski poremećaji (anksioznost, depresija, apatija), kvaliteta spavanja i umor su statistički značajno negativno korelirali sa svim domena SF-36 upitnika (Tablica 14.).

Vidljivo je da su NMS i bol, a ne isključivo motorički simptomi, važni prediktori kvalitete života bolesnika s distonijom pa je neophodno njihovo rano prepoznavanje (6,55,56,203). Činjenica je da smo u kliničkom radu s CD bolesnicima primarno orijentirani na ublažavanje motoričkih simptoma, što definitivno mora biti promijenjeno, a sam pregled mora biti usmjeren i ka detekciji psihijatrijskih poremećaja i drugih NMS.

6.4. Dugoročni učinak primjene BoNT-A

Pozitivan učinak BoNT-A na motoričke simptome i bol dobro je poznat. Tijekom jednogodišnjeg praćenja utvrdili smo da primjena BoNT-A značajno reducira ukupni TWSTRS skor te vrijednosti sve tri TWSTRS podskale (intenzitet motoričkih simptoma, invaliditet/nesposobnost i bol). TWSTRS podskala intenziteta motoričkih simptoma nije

pokazala statistički značajnu razliku između prvog i drugog testiranja, što je i za očekivati s obzirom na odabir vremenskog intervala testiranja od 4 mjeseca kada je iščezao paralitički učinak primijenjenog BoNT-A. S druge strane, značajno poboljšanje vrijednosti TWSTRS podskale boli i TWSTRS podskale invaliditeta/nesposobnosti u odnosu na prvo testiranje vidljivo je i u drugom i u trećem testiranju (Tablica 16. i 17.). Upravo nalaz ovakve razlike između učinka BoNT-A na intenzitet motoričkih simptoma i na bol u drugom testiranju, govori u prilog činjenici da motorička komponenta nije glavni uzrok boli i ukazuje na centralni analgetski učinak BoNT-A.

Trenutno je BoNT-A jedan od najkorištenijih terapijskih proteina, a broj indikacija za njegovu primjenu u kontinuiranom je porastu (214). Ipak, osim jasnih spoznaja o lokalnom učinku BoNT-A na neuromuskularnoj spojnici malo se zna o njegovom učinku udaljenom od mjesta aplikacije. Novije spoznaje proizašle iz prekliničkih istraživanja, upućuju i na centralni učinak BoNT-A koji se temelji na retrogradnom aksonalnom prijenosu enzimatski aktivnog BoNT-A u SŽS (8,9). Upravo je zbog nedovoljno istraženog centralnog učinka BoNT-A i potencijalnog razvoja nuspojava neophodan oprez, osobito nakon rezultata prekliničkih istraživanja u kojima je pokazano antiepileptogeno djelovanje intrahipokampalno apliciranog BoNT-E što je otvorilo novo potencijalno terapijsko poglavlje u direktnoj aplikaciji BoNT u SŽS (215,216).

Poznato je da kolinergički sustav ima važnu ulogu u kognitivnom funkcioniranju (217), odnosno da suprimirana kolinergička funkcija oštećuje, a potencirana poboljšava kognitivne funkcije pa se postavlja pitanje ima li BoNT-A jednak centralni učinak na kolinergičku transmisiju kao što ima na periferiji, odnosno na neuromuskularnoj spojnici? Lacković i sur. su 2009. godine pokazali da jednokratna, intraventrikularna primjena malih doza BoNT-A u štakora uzrokuje sporo razvijajući i dugoročni kognitivni deficit (188). Autori sugeriraju da je upravo polagan razvoj kognitivne disfunkcije razlog zbog čega kognitivna deterioracija nije opisana kao potencijalni neželjeni

učinak primjene BoNT-A pa tako često biva nedetektirana. Do sada nije provedeno kvantitativno ispitivanje dugoročne primjene BoNT-A na kognitivne funkcije u ljudi. Stoga smo kao prioritet ovog istraživanja, a temeljem pretkliničkih dokaza o centralnom djelovanju BoNT-A, izabrali upravo ispitivanje učinka dugoročne primjene BoNT-A na kognitivne funkcije i NMS CDn bolesnika.

Do sada se smatralo da je kognitivni deficit CDn bolesnika, ako uopće postoji, tek suptilan i bez reperkusija na svakodnevno funkcioniranje, no nikad nije provedeno kvantitativno praćenje kognitivnih funkcija niti je istraživani mogući učinak periferno primjenjenog BoNT-A na kognitivne funkcije. U ovom istraživanju, na prvom testiranju, pokazano je da u usporedbi s kontrolnom skupinom, CDn bolesnici imaju statistički značajno lošije rezultate u domenama kompleksne pažnje i pozornosti, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija, osobito prostornog planiranja i rješavanja problema (Tablica 8.). Jedine statistički značajne promjene tijekom dugoročnog praćenja i to u vidu poboljšanja rezultata, uočene su u dvije mjerene varijable STD testa i to u varijabli ukupnog broja perseverirajućih grešaka gdje je uočeno smanjenje broja pogrešaka te u varijabli strateške učinkovitosti (Tablica 32.). Ipak, ostale varijable STD testa (prosječno vrijeme reakcije, ukupno vrijeme trajanja testa i ukupan broj točnih odgovora) bile su bez promjene u odnosu na prvo testiranje. Ovo izolirano i blago poboljšanje kompleksne pažnje i brzine procesiranja može se objasniti značajnim poboljšanjem i redukcijom bolne komponente nakon opetovanih aplikacija BoNT-A. Naime, bol je značajno pozitivno korelirala s ukupnim brojem perseverirajućih grešaka i strateškom učinkovitošću na prvom testiranju (vidjeti Tablicu 15.). Mjerene varijable ANS testa, SWM testa, Flanker CPT test i ToL testa nisu pokazale statistički značajne razlike u drugom i trećem testiranju u odnosu na prvo testiranje. Možemo reći da primjena BoNT-A nije uzrokovala statistički značajne promjene u ispitivanim kognitivnim domenama, odnosno nismo uočili pogoršanje kognitivnih funkcija, već blago poboljšanje u domeni pažnje. Ipak,

budući da je jedan od glavnih nedostataka primjene BoNT-A u liječenju distonije njegov prolazan učinak i neophodna kontinuirana, gotovo doživotna primjena, nužno je kontinuirano kvantitativno praćenje bolesnika s CD osobito u svjetlu razvoja novih invazivnih metoda liječenja, poput DBS, koje sve više pronalaze svoje mjesto u liječenju distonija i to ne samo generaliziranih, već i fokalnih.

Već smo naglasili neprestano širenje indikacija za primjenu BoNT-A. Tako su Finzi i sur., a potom i Magid i sur. uočili da aplikacija BoNT-A u glabelarnoj regiji značajno ublažava simptome depresije (218,219). S druge strane, opetovane aplikacije BoNT-A nisu značajno djelovale na ispitivane psihijatrijske poremećaje tijekom jednogodišnjeg praćenja naše grupe CDn bolesnika. Iako su vrijednosti BDI-II, BAI i AS skora u drugom i trećem testiranju bile nešto niže u odnosu na prvo testiranje, nije postojala statistička značajna razlika među testiranjima (Tablica 24.). Prosječni BDI-II i BAI skor su bili značajno veći kod CDn bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu i u drugom ($10,67 \pm 5,98$ vs. $6,11 \pm 4,26$, $p < 0,001$; $13,69 \pm 7,31$ vs. $7,76 \pm 4,95$, $p < 0,001$) i u trećem testiranju ($10,11 \pm 5,64$ vs. $6,11 \pm 4,26$, $p < 0,001$; $12,97 \pm 6,83$ vs. $7,76 \pm 4,95$, $p < 0,001$). Ukupni AS skor je bio statistički značajno veći kod CDn bolesnika u drugom ($9,43 \pm 4,77$ vs. $7,68 \pm 4,35$, $p = 0,039$), ali ne i u trećem testiranju ($8,92 \pm 4,09$ vs. $7,68 \pm 4,35$, $p = 0,139$). Iako je tijekom jednogodišnjeg praćenja postojala tendencija redukcije ukupnog BDI-II i BAI skora, možemo reći da BoNT-A nije utjecao na simptome depresije i anksioznosti te da je opservirani blagi pozitivni učinak uočen tek na simptome apatije, odnosno na redukciju AS skora. Iz Tablice 26., 27. i 28. vidljivo je da je u odnosu na kontrolnu grupu, u skupini CDn bolesnika bio značajno veći broj ispitanika s patološkim BDI-II i BAI skorom u sva tri testiranja, dok nije uočena razlika u broju 'apatičnih' među grupama u tri testiranja. Rezultati ove disertacije tako ukazuju na zajedničku neurobiološku osnovu psihijatrijskih i motoričkih simptoma.

Generalno, nije uočena statistički značajnija promjena u vrijednostima prosječnog PSQI i FSS skora u skupini CDn bolesnika između prvog, drugog i trećeg testiranja (Tablica 29.). Analizom ukupnog broja 'dobrih' i 'loših' spavača, u drugom testiranju je još uvijek bilo značajno više 'loših spavača' u skupini CDn bolesnika [n=15 (35,7%) vs. n=16 (17,8%), p=0,024], no ta je razlika nestala u trećem testiranju [n=12 (32,4%) vs. n=16 (17,8%), p=0,07] (Tablica 30.). Također, iz Tablice 31. može se vidjeti da se ukupni PSQI skor nije statistički značajnije razlikovao između CDn bolesnika i kontrolne skupine u drugom i trećem testiranju. Moguće objašnjenje leži u činjenici da je od drugog ispitivanja odustalo 9 CDn bolesnika koji su imali značajno sniženu kvalitetu spavanja, odnosno veći PSQI skor u odnosu na ostale CDn bolesnike ($6,11 \pm 0,60$ vs. $4,64 \pm 1,75$), ali nije moguće isključiti niti pozitivan učinak dugotrajne primjene BoNT-A. Iako je prosječni FSS skor bio značajno veći u skupini CDn bolesnika u sva tri testiranja u odnosu na zdravu kontrolnu grupu, u skupini CDn bolesnika bilo je značajno više onih s patološkim umorom samo u trećem testiranju (Tablica 30.).

Kada govorimo o dugoročnom učinku lokalne primjene BoNT-A na kvalitetu života CDn bolesnika, tijekom jednogodišnjeg praćenja uočili smo poboljšanje u svim mjerenim domenama SF-36 upitnika. Ipak, poboljšanje je bilo statistički značajno samo u domenama BP i GH (Tablica 33.).

U konačnici možemo reći da je terapijska primjena BoNT-A (150-200U) izrazito učinkovita u smanjenju boli i motoričkih simptoma, moguće minimalno učinkovita u poboljšanju kvalitete spavanja i apatije te neučinkovita u smanjenju anksioznosti, depresije i umora. Tijekom jednogodišnjeg praćenja, uz primjenjene metode objektivizacije nismo našli negativan utjecaj BoNT-A na kognitivne funkcije, već je nađeno blago poboljšanje kompleksne pažnje i brzine procesiranja.

Hipoteza ovog istraživanja da se primjenom ciljanih, objektiviziranih testova može pokazati učinak BoNT-A na kognitivne funkcije i NMS, osobito bol, je dokazana.

7. ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja prezentirani u ovoj disertaciji šire dosadašnje spoznaje o fenomenologiji CD i učinku BoNT-A u liječenju. U praćenju učinka liječenja, ali i nuspojava, potrebno je objektivizirati ne samo motoričke već i NMS te kognitivne funkcije.

1. Pokazali smo da CD nije isključivo motorički poremećaj, već kompleksna bolest čiji klinički fenotip sačinjavaju brojni NMS poput boli, anksioznosti, depresije, apatije, poremećaja spavanja i umora. Rezultati ove disertacije tako govore prilog zajedničke neurobiološke osnove psihijatrijskih i motoričkih simptoma, a ne samo reaktivnog mehanizma na kroničnu bolest.
2. CDn bolesnici imaju oštećenje u domenama kompleksne pažnje i pozornosti, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija, osobito prostornog planiranja i rješavanja problema.
3. Anksioznost i umor su se pokazali kao najznačajniji prediktori kognitivne disfunkcije i to u domenama verbalne i prostorne radne memorije, kompleksne održavajuće pažnje i pozornosti, brzine procesiranja i egzekutivnih funkcija u vidu prostornog planiranja i rješavanja problema. Upravo su se egzekutivne funkcije pokazale najpodložnije utjecaju NMS.
4. Nije nađena pozitivna korelacija boli i intenziteta motoričkih simptoma. Ovakav nalaz negira motoričku komponentu kao glavni uzrok boli i sugerira odvojenu etiologiju.
5. Vrijednosti TWSTRS podskale intenziteta motoričkih simptoma nisu se statistički značajno razlikovale u drugom testiranju u odnosu na prvo testiranje zbog odabira vremenskog intervala testiranja od 4 mjeseca kada je iščezao paralitički učinak

primijenjenog BoNT-A. S druge strane, značajno poboljšanje vrijednosti TWSTRS podskale boli u odnosu na prvo testiranje vidljivo je u drugom testiranju. Nalaz ovakve razlike između učinka BoNT-A na intenzitet motoričkih simptoma te na bol u drugom testiranju, govori u prilog činjenici da motorička komponenta nije glavni uzrok boli te ukazuje na centralni analgetski učinak BoNT-A.

6. U zaključku možemo reći da je primjena BoNT-A u terapijskim dozama (150-200U) izrazito učinkovita u redukcije boli i motoričkih simptoma CDn bolesnika, moguće minimalno učinkovita u poboljšanju kvalitete spavanja i apatije, a neučinkovita u smanjenju anksioznosti, depresije i umora.
7. Tijekom jednogodišnjeg praćenja, uz primijenjene metode objektivizacije nismo našli negativan utjecaj BoNT-A na kognitivne funkcije, već je nađeno blago poboljšanje kompleksne pažnje i brzine procesiranja.

8. SAŽETAK

Uvod: Tradicionalno, izolirana cervikalna distonija (CD) odrasle dobi se smatra isključivo motoričkim poremećajem. Međutim, nemotorički simptomi (NMS) se sve više prepoznaju kao sastavni dio njenog fenotipa. Kognitivne funkcije CD bolesnika su rijetko ispitivane i nedovoljno objašnjene te i danas predstavljaju predmet rasprave. Cilj ovog prospektivnog istraživanja bio je po prvi put istražiti učinak akutne i dugotrajne terapijske primjene (duže od jedne godine) botulinum toksina tip-A (BoNT-A) na NMS i kognitivne funkcije CD bolesnika koji prethodno nisu liječeni BoNT-A.

Ispitanici i metode: Istraživanje je uključilo 51 CD bolesnika (29 žena i 22 muškarca) prethodno neliječenog BoNT-A i 90 zdravih ispitanika (50 žena i 40 muškaraca) koji se po dobi, spolu i obrazovanju nisu razlikovali od grupe bolesnika. U ispitivanju su korišteni sljedeći upitnici: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), Beck Depression Inventory – Second Edition (BDI-II), Beck Anxiety Inventory (BAI), Starkstein Apathy Scale (AS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Fatigue Scale (FSS), Short Form-36 Health Survey (SF-36). Kognitivne funkcije su ispitane pomoću Cogtest®, računalnog neurokognitivnog seta od 5 testova: Auditory Number Sequencing (ANS), Spatial Working Memory (SWM), Strategic Target Detection (STD), Continuous Performance Test – Flanker version (Flanker CPT) and Tower of London (ToL). Sva gore navedena ispitivanja provedena su prije prve primjene BoNT-A (prvi test). Drugo testiranje je učinjeno nakon 4 mjeseca, a treće nakon 12 do 16 mjeseci od prve primjene BoNT-A. Tijekom praćenja bolesnicima je u 3 navrata apliciran BoNT-A.

Rezultati: Na prvom testiranju, 46 (90,2%) CD bolesnika su imala najmanje jedan psihijatrijski poremećaj u usporedbi s 36 (40%) zdravih kontrola. Prosječne vrijednosti BDI-II, BAI i AS skora bile su znatno veće kod CD bolesnika nego u kontrolnoj skupini ($12.59 \pm$

6,28 vs. 6,11 ± 4,26, p <0,001; 13,59 ± 6,78 vs. 7,76 ± 4,95, p <0,001; 10,27 ± 5,09 vs. 7,68 ± 4,35, p=0,002). Prosječne vrijednosti PSQI i FSS skora, također su bile veće u CD bolesnika (4,90 ± 1,7 vs. 4,08 ± 1,44, p=0,003; 4,17 ± 1,2 vs. 3,50 ± 0,95, p <0,001). Između kontrolne skupine i CD bolesnika nije postojala razlika u mjerenim varijablama ANS i SWM testa (p > 0,05). Međutim, CD bolesnici imali su statistički značajno lošije rezultate u STD, ToL i Flanker CPT testu (p <0,05). Kvaliteta života mjerena SF-36 upitnikom je bila značajno snižena u CD bolesnika. Tijekom jednogodišnjeg praćenja, nije pronađena značajna razlika u prosječnim vrijednostima BDI-II, BAI, AS, PSQI i FSS skora između sva tri testiranja. Ipak, usporedba AS skora CD bolesnika u trećem testiranju nije pokazala razliku s kontrolnom skupinom, a poboljšanje prosječnog PSQI skora zabilježeno je u drugom i trećem ispitivanju. Značajna redukcija boli, koja nije bila povezana s poboljšanjem motoričkih simptoma, zabilježena je tijekom jednogodišnjeg praćenja. Dugotrajna primjena BoNT-A nije imala utjecaja na mjerene varijable ANS, SWM, Flanker CPT i ToL kognitivnih testova. Značajno poboljšanje je zabilježeno tek u varijablama strateške učinkovitosti i ukupnog broja perseverirajućih grešaka u STD testu, namijenjenog procjeni kompleksne pažnje i brzine procesiranja. Poboljšanje kvalitete života uočeno je u dvije domene SF-36 upitnika: tjelesna bol i percepcija općeg zdravlja.

Zaključak: Spektr simptomata CD uključuje razne NMS poput boli, psihijatrijskih poremećaja, smanjene kvalitete spavanja, patološkog umora i kognitivne disfunkcije, osobito u domeni pažnje i egzekutivne funkcije, što implicira zajedničku neurobiološku podlogu motoričkih simptoma, NMS i kognitivne disfunkcije. Osim jakog analgetskog učinka i skromnog pozitivnog učinka na kvalitetu spavanja i apatiju, dugotrajna primjena BoNT-A nije pokazala statistički značajan utjecaj na druge NMS. Dodatno, dugotrajna aplikacija BoNT-A je pokazala blago poboljšanje pažnje bez negativnih implikacija na druge kognitivne domene. Konačno, možemo reći da je primjena BoNT-A u dozama primijenjenim u ovoj studiji (150-

200U po aplikaciji) izrazito učinkovita u smislu redukcije boli i motoričkih simptoma, moguće minimalno učinkovita u poboljšanju kvalitete spavanja i apatije, te neučinkovita u vidu redukcije anksioznosti, depresije i umora. Uz primijenjene metode objektivizacije nismo našli negativan utjecaj BoNT-A na kognitivne funkcije, štoviše, nađeno je blago poboljšanje kompleksne pažnje i brzine procesiranja.

9. SUMMARY

Background: Traditionally, isolated adult-onset cervical dystonia (IAOCD) is considered as a ‘pure’ motor disorder. However, non-motor symptoms (NMS) are increasingly recognized as a part of IOACD phenotype. Cognitive functions in IAOCD were rarely investigated and poorly understood making this issue still a matter of debate. The aim of this prospective study was to investigate, for the first time, the effect of acute and long-term therapeutic applications (more than one year) of botulinum toxin type-A (BoNT-A) on NMS and cognitive functions in IAOCD patients previously not treated with BoNT-A.

Design/Methods: The study included 51 IAOCD patients (29 females and 22 males) and 90 (50 female i 40 males) age, gender and education matched healthy controls. Questionnaires used in this study included: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), Beck Depression Inventory – Second Edition (BDI-II), Beck Anxiety Inventory (BAI), Starkstein Apathy Scale (AS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Fatigue Severity Scale (FSS), Short Form-36 Health Survey (SF-36). Cognitive functions were assessed using Cogtest[®], a computerized neurocognitive battery set of 5 tests: Auditory Number Sequencing (ANS), Spatial Working Memory (SWM), Strategic Target Detection (STD), Continuous Performance Test – Flanker version (Flanker CPT) and Tower of London (ToL). All of the above mentioned investigations were performed prior to initial BoNT-A application (first test). The follow-up was performed after 4 month (second test) and 12 to 16 months after initial BoNT-A application (third test). During the follow-up period the patients received 3 BoNT-A applications.

Results: On initial investigation 46 (90,2%) IAOCD patients had at least one psychiatric disorder in comparison to 36 (40%) healthy controls. Mean BDI-II score, BAI score and AS score were significantly higher in IAOCD patients than in healthy controls ($12,59 \pm 6,28$ vs.

6,11 ± 4,26, p<0,001; 13,59 ± 6,78 vs. 7,76 ± 4,95, p<0,001; 10,27 ± 5,09 vs. 7,68 ± 4,35, p=0,002, respectively). Mean PSQI and FSS score were higher in IA OCD patients (4,90 ± 1,7 vs. 4,08 ± 1,44, p=0,003; 4,17 ± 1,2 vs. 3,50 ± 0,95; p<0,001, respectively). There were no differences between IA OCD patients and controls in determined variables of ANS and SWM tests (p>0,05). However, IA OCD patients had worse performance in STD, ToL, and Flanker CPT test (p<0,05). IA OCD patients had significantly reduced quality of life (QoL) determined by SF-36 questionnaire. During follow-up period, we found no significant difference in total BDI-II, BAI, AS, PSQI and FSS score between all three tests. Still, no difference in total AS score on third test was observed between IA OCD and control group, and improvement in total PSQI score was observed in second and third test when compared to initial one. Significant pain amelioration, unrelated to improvement of motor symptoms, was observed during follow-up period. Long-term BoNT-A applications had no effect on cognitive performance as measured by ANS, SWM, Flanker CPT and ToL test. Significant improvement was detected in variables of strategic efficiency and total perseverative errors of STD test, designed for evaluation of complex attention and processing speed. Improvement of QoL was observed in two SF-36 domains: bodily pain and general health perception.

Conclusion: Spectrum of IA OCD symptoms includes various NMS such as pain, psychiatric comorbidities, impaired sleep quality, pathological fatigue, and cognitive dysfunction, especially in the domains of attention and executive functioning, thus implicating shared neurobiology of motor symptoms, NMS and cognitive dysfunction. Except for major analgesic effect and mild positive effect on sleep quality and apathy, long-term BoNT-A treatment had no statistically significant impact on other NMS. In addition, long-term BoNT-A application showed modest improvement of attention without any negative implication on other cognitive domains. Finally, we can say that in the dosages applied in this study (150-200U per application), BoNT-A is significantly effective in reducing pain and motor

symptoms, probably minimally effective in improvement of sleep quality and apathy, ineffective in reducing anxiety, depression and fatigue. We did not find any negative influence of BoNT-A on cognitive functions with the applied objectivization methods, moreover, a slight improvement in complex attention and processing speed was found.

10.POPIS LITERATURE

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, M.R. Delong, S. Fahn, V.S. Fung, M. Hallett, J. Jankovic, H.A. Jinnah, C. Klein, A.E. Lang, J.W. Mink, J.K. Teller. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28:863-873.
2. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012;27:1789-1796.
3. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain* 2012;135:1668-1681.
4. Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Mov Disord* 2011;26:1206-1217.
5. Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, Berardelli A, Fabbrini G. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22 Suppl 1:S111-4.
6. Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, Dragasevic N, Petrovic I, Tepavcevic DK, Kostic VS. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:161-164.
7. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Sole J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011;18:5-18.
8. Matak I, Bach-Rojecky L, Filipović B, Lacković Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. *Neuroscience* 2011;186:201-207.
9. Matak I, Riederer P, Lacković Z. Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord. *Neurochem Int* 2012;61:236-239.

10. Schwalbe MW. Eine eigentümliche tonische krampfform mit hysterischen symptomen. Inaugural Dissertation, Berlin 1907
11. Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). Neurologische Centralblatt 1911;30:1090-1107.
12. Flatau E, Sterling W. Progressiver Torsionspasm bei Kindern. Z ges Neurol Psychiat 1911;7:586-612.
13. Marsden CD. Dystonia: the spectrum of the disease. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1976;55:351-367.
14. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, editors. Movement disorders 2. London: Butterworths; 1987. p. 332-358.
15. Ozelius LJ, Hewett J, Kramer P, Bressman SB, Shalish C, Leon de D, Rutter M, Risch N, Brin MF, Markova ED, Limborska SA, Ivanova-Smolenskaya IA, McCormick MK, Fahn S, Buckler AJ, Gusella JF, Breakefield XO. Fine localization of the torsion dystonia gene (DYT1) on human chromosome 9q34: YAC map and linkage disequilibrium. Genome Res 1997;7:483-494.
16. Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol 2014;27:468-476.
17. Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. Lancet neurology 2004;3:673-678.
18. Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000;247:787-792.
19. Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. Tremor Other Hyperkinet Mov 2013;4:3

20. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord* 2013;28:958-967.
21. Kurian MA, McNeill A, Lin JP, Maher ER. Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Dev Med Child Neurol* 2011;53:394-404.
22. Balcioglu A, Kim MO, Sharma N, Cha JH, Breakefield XO, Standaert DG. Dopamine release is impaired in a mouse model of DYT1 dystonia. *J Neurochem* 2007;102:783-788.
23. Zhao Y, DeCuypere M, LeDoux MS. Abnormal motor function and dopamine neurotransmission in DYT1 DeltaFAF transgenic mice. *Exp Neurol* 2008;210:719-730.
24. Page ME, Bao L, Andre P, Pelta-Heller J, Sluzas E, Gonzalez-Alegre P, Bogush A, Khan LE, Iacovitti L, Rice ME, Ehrlich ME. Cell-autonomous alteration of dopaminergic transmission by wild type and mutant (DeltaE) TorsinA in transgenic mice. *Neurobiol Dis* 2010;39:318-326.
25. Song CH, Fan X, Exeter CJ, Hess EJ, Jinnah HA. Functional dopaminergic systems in DYT1 knock-in mouse model of dystonia. *Neurobiol Dis* 2012;9:66-78.
26. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:222-234.
27. Hallett M. Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm* 2006;70:485-488.
28. Beck S, Richardson SP, Shamim EA, Dang N, Schubert M, Hallett M. Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *J Neurosci* 2008;28:10363-10369.
29. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 2011;42:177-184.
30. Pastor MA, Day BL, Macaluso E, Friston KJ, Frackowiak RS. The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *J Neurosci* 2004;24:2585-2591.

31. Tinazzi M, Fiorio M, Fiaschi A, Rothwell JC, Bhatia KP. Sensory functions in dystonia: insights from behavioral studies. *Mov Disord* 2009;24:1427-1436.
32. Quartarone A, Rizzo V, Morgante F. Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisit. *Curr Opin Neurol* 2008;21:484-490.
33. Thompson RF, Steinmetz JE. The role of the cerebellum in classical conditioning of discrete behavioral responses. *Neuroscience* 2009;162:732-755.
34. Rothwell JC, Huang YZ. Systems-level studies of movement disorders in dystonia and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:691-695.
35. Shakkottai VG. Physiological changes associated with cerebellar dystonia. *Cerebellum* 2014;13:637-644.
36. Sadnicka A, Hoffland BS, Bhatia KP, van de Warrenburg BP, Edwards MJ. The cerebellum in dystonia - Help or hindrance? *Clin Neurophysiol* 2012;123:65-70.
37. Lehericy S, Tijssen MA, Vidailhet M, Kaji R, Meunier S. The anatomical basis of dystonia: current view using neuroimaging. *Mov Disord* 2013;28:944-957.
38. Zoons E, Booij J, Nederveen AJ, Dijk JM, Tijssen MA. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia a review. *Neuroimage* 2011;56:1011-1020.
39. Moro E, Gross RE, Krauss JK. What's new in surgical treatments for dystonia? *Mov Disord* 2013;28:1013-1020.
40. Vidailhet M, Jutras MF, Grabli D, Roze E. Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;84:1029-1040.
41. Martino D, Liuzzi D, Macerollo A, Aniello MS, Livrea P, Defazio G. The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia. *Mov Disord* 2010;25:407-412.

42. Müller J, Wissel J, Masuhr F, Ebersbach G, Wennig GK, Poewe W. Clinical characteristics of the geste antagoniste in cervical dystonia. *J Neurol*. 2001;248:478-482.
43. Stacy M. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of cervical dystonia. *Neurol Clin* 2008;26 Suppl 1:23-42.
44. Albanese A, Lalli S. Update on dystonia. *Curr Opin Neurol* 2012;25:483-490.
45. Sitburana O, Wu LJ, Sheffield JK, Davidson A, Jankovic J. Motor overflow and mirror dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:758-761.
46. Comella CL, Stebbins GT, Goetz CG, Chmura TA, Bressman SB, Lang AE. Teaching tape for the motor section of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale, *Mov Disord* 1997;12:570-575.
47. Consky E, Basinki A, Belle L, Ranawaya R, Lang A. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 1990;40:445.
48. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985;35:73-77.
49. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986;2:245-247.
50. Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 1994;265:1826-1831.
51. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:464-476.
52. Brin M, Brashear A, Mordaunt J. Effect of botulinum toxin type A (BoNT-A) therapy on pain frequency and intensity in patients with cervical dystonia. *Cephalalgia* 2003;23:743
53. Charles PD, Adler CH, Stacy M, Comella C, Jankovic J, Manack Adams A, Schwartz M, Brin MF. Cervical dystonia and pain: Characteristics and treatment patterns from CD

- PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy). *J Neurol* 2014;261:1309-1319.
54. Novak I, Campbell L, Boyce M, Fung VS. Cerebral Palsy Institute Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for cervical dystonia and other causes of hypertonia of the neck: International consensus statement. *Eur J Neurol* 2010;17:94-108.
55. Smit M, Kuiper A, Han V, Jiawan VC, Douma G, van Harten B, Oen JM, Pouwels ME, Dieks HJ, Bartels AL, Tijssen MA. Psychiatric co-morbidity is highly prevalent in idiopathic cervical dystonia and significantly influences health-related quality of life: results of a controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;30:7-12.
56. van den Dool J, Tijssen MA, Koelman JH, Engelbert RH, Visser B. Determinants of disability in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;32:48-53.
57. Lobbezoo F, Tanguay R, Thon MT, Lavigne GJ. Pain perception in idiopathic cervical dystonia (spasmodic torticollis). *Pain* 1996;67:483-491.
58. Rome S, Grunewald SA. Abnormal perception of vibration-induced illusion of movement in dystonia. *Neurology* 1999;53:1794-1800.
59. Frima N, Nasir J, Grunewald RA. Abnormal vibration-induced illusion of movement in idiopathic focal dystonia: an endophenotypic marker? *Mov Disord* 2008;23:373-377.
60. Putzki N, Stude P, Konczak J, Graf K, Diener HC, Maschke M. Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov Disord* 2006;21:754-760.
61. Zurowski M, McDonald WM, Fox S, Marsh L. Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts. *Mov Disord* 2013;28:914-920.
62. Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, Rehling H, Orth M, Baeumer T, Rumpf HJ, Meyer C, Klein C, Muenchau A, Hagenah J. Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1176-1179.

63. Gundel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ceballos-Baumann AO. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:465-473.
64. Gundel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ceballos-Baumann AO. Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:499-504.
65. Moraru E, Schnider P, Wimmer A, Wenzel T, Birner P, Griengl H, Auff E. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: implications for clinical management. *Depress Anxiety* 2002;16:100-103.
66. Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, Steinhoff N, Moraru E, Auff E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res* 1998;44:687-690.
67. Berman BD, Junker J, Shelton E, Sillau SH, Jinnah HA, Perlmutter JS, Espay AJ, Jankovic J, Vidailhet M, Bonnet C, Ondo W, Malaty IA, Rodríguez R, McDonald WM, Marsh L, Zurowski M, Bäumer T, Brüggemann N. Psychiatric associations of adult-onset focal dystonia phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:595-602.
68. Jahanshahi M, Marsden CD. Depression in torticollis: a controlled study. *Psychol Med* 1988;18:925-933.
69. Lehn A, Mellick G, Boyle R. Psychiatric disorders in idiopathic-isolated focal dystonia. *J neurol* 2014;26:1668-1674.
70. Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise MC, Colosimo C, Biondi M, Berardelli A. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord* 2010;25:459-465.
71. Yang J, Shao N, Song W, Wei Q, Ou R, Wu Y, Shang HF. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav* 2016;18;7(2):e00592. doi: 10.1002/brb3.592.

72. Klingelhofer L, Martino D, Martinez-Martin P, Sauerbier A, Rizos A, Jost W, Warner TT, Chaudhuri KR. Nonmotor symptoms and focal cervical dystonia: observations from 102 patients. *Basal Ganglia* 2014;4:117-120.
73. Bihari K, Hill JL, Murphy DL. Obsessive-compulsive characteristics in patients with idiopathic spasmodic torticollis. *Psychiatry Res* 1992;42:267-272.
74. Barahona-Corre B, Bugalho P, Guimaraes J, Xavier M. Obsessive-compulsive symptoms in primary focal dystonia: a controlled study. *Mov Disord* 2011;26:2274-2278.
75. Paus S, Gross J, Moll-Muller M, Hentschel F, Spottke A, Wabbels B, Klockgether T, Abele M. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: a controlled study. *J Neurol* 2011;258:1835-1840.
76. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:405-408.
77. Avanzino L, Martino D, Marchese R, Aniello MS, Minafra B, Superbo M, Defazio G, Abbruzzese GI. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. *Eur J Neurol* 2010;17:576-581.
78. Antelmi E, Ferri R, Provini F, Scaglione CML, Mignani F, Rundo F, Vandi S, Fabbri M, Pizza F, Plazzi G, Martinelli P, Liguori R. Modulation of the Muscle Activity During Sleep in Cervical Dystonia. *Sleep* 2017;40(7). doi: 10.1093/sleep/zsx088.
79. Scott R, Gregory R, Wilson J, Banks S, Turner A, Parkin S, Giladi N, Joint C, Aziz T. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2003;18:539-550.
80. Bugalho P, Correa B, Guimaraes J, Xavier M. Set-shifting and behavioral dysfunction in primary focal dystonia. *Mov Disord* 2008;23:200-206.
81. Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Mov Disord* 2003;18:1470-1481.

82. Duane DD, Case JL, LaPointe LL. Cognition in treated and untreated spasmodic torticollis. *Annals of Neurology* 1991;30:238-239.
83. Leplow B, Stübinger C. Visuospatial functions in patients with spasmodic torticollis. *Percept Mot Skills* 1994;78:1363-1375.
84. Hinse P, Leplow B, Humbert T, Lamparter U, Junge A, Emskotter T. Impairment of visuospatial function in idiopathic spasmodic torticollis. *J Neurol* 1996;243:29-33.
85. Duane DD, Vermilion KK. Cognition and affect in patients with cervical dystonia with and without tremor. *Adv Neurol* 2004;94:179-189.
86. Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand* 2007;116:196-200.
87. Romano R, Bertolino A, Gigante A, Martino D, Livrea P, Defazio G. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:162-165.
88. Czekóová K, Zemánková P, Shaw DJ, Bareš M. Social cognition and idiopathic isolated cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124:1097-1104.
89. Fahn S, Burke R, Stern Y. Antimuscarinic drugs in the treatment of movement disorders. *Prog Brain Res* 1990;84:389-397.
90. Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranawaya R. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:62-77.
91. Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, Hess EJ, Jinnah HA. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* 2011;42:185-201.
92. Zheng Z, Pan P, Wang W, Shang H. Neural network of primary focal dystonia by an anatomic likelihood estimation meta-analysis of gray matter abnormalities. *J Neurol Sci* 2012;316:51-55.

93. Pantano P, Totaro P, Fabbrini G, Raz E, Contessa GM, Tona F, Colosimo C, Berardelli A. A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:81-84.
94. Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, Winkler J, May A. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* 2003;61:1228-1231.
95. Galardi G, Perani D, Grassi F, Bressi S, Amadio S, Antoni M, Comi GC, Canal N, Fazio F. Basal ganglia and thalamocortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand* 1996;94:172-176.
96. Magyar-Lehmann S, Antonini A, Roelcke U, Maguire RP, Missimer J, Meyer M, Leenders KL. Cerebral glucose metabolism in patients with spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1997;12:704-708.
97. Battistella G, Termsarasab P, Ramdhani RA, Fuertinger S, Simonyan K. Isolated focal dystonia as a disorder of large-scale functional networks. *Cereb Cortex* 2017;27:1203-1215.
98. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-146.
99. Leisman G, Melillo R. The basal ganglia: motor and cognitive relationships in a clinical neurobehavioral context. *Rev Neurosci* 2013;24:9-25.
100. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord* 2013;28:1001-1012.
101. Tassorelli C, Mancini F, Balloni L, Pacchetti C, Sandrini G, Nappi G, Martignoni E. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: an integrated approach to idiopathic cervical dystonia. *Mov Disord* 2006;21:2240-2243.

102. Boyce MJ, Canning CG, Mahant N, Morris J, Latimer J, Fung VS. Active exercise for individuals with cervical dystonia: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013;27:226-235.
103. Queiroz MA, Chien HF, Sekeff-Sallem FA, Barbosa ER. Physical therapy program for cervical dystonia: a study of 20 cases. *Funct Neurol* 2012;27:187-192.
104. Delnooz C, MWIM H, MA T, van de Warrenburg BP. Paramedical treatment in primary dystonia: a systematic review. *Mov Disord* 2009;24:2187-2198.
105. De Pauw J, Van der Velden K, Meirte J, Van Daele U, Truijien S, Cras P, Mercelis R, De Hertogh W. The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: a systematic literature review. *J Neurol* 2014;261:1857-1865.
106. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006;5:864-872.
107. Cooper IS. An investigation of neurosurgical alleviation of parkinsonism, chorea, athetosis and dystonia. *Ann Intern Med* 1956;45:381-392.
108. Iacono RP, Kuniyoshi SM, Lonser RR, Maeda G, Inae AM, Ashwal S. Simultaneous bilateral pallidotomy for idiopathic dystonia musculorum deformans. *Pediatr Neurol* 1996;14:145-148.
109. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Müller JU, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J, Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978-1990.
110. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tézenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destée A, Pollak P, French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie

- (SPIDY) Study Group. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459-467.
111. Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 1999;354:837-838.
112. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O, Functional and Stereotactic Section of the Canadian Neurosurgical Society, Canadian Movement Disorders Group. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007;130:2879-2886.
113. Skogseid IM, Ramm-Pettersen J, Volkmann J, Kerty E, Dietrichs E, Røste GK. Good long-term efficacy of pallidal stimulation in cervical dystonia: a prospective, observer-blinded study. *Eur J Neurol* 2012;19:610-615.
114. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, Timmermann L, Falk D, Kupsch A, Kivi A, Schneider GH, Schnitzler A, Südmeyer M, Voges J, Wolters A, Wittstock M, Müller JU, Hering S, Eisner W, Vesper J, Prokop T, Pinsker M, Schrader C, Kloss M, Kiening K, Boetzel K, Mehrkens J, Skogseid IM, Ramm-Pettersen J, Kemmler G, Bhatia KP, Vitek JL, Benecke R, DBS study group for dystonia. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13:875-884.
115. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 2002;27:552-558.
116. Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA* 2001;285:1059-1070.
117. Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:167-193.

118. Dong M, Yeh F, Tepp WH, Dean C, Johnson EA, Janz R, Chapman ER. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006;312:592-596.
119. Jacky BP, Garay PE, Dupuy J, Nelson JB, Cai B, Molina Y, Wang J, Steward LE, Broide RS, Francis J, Aoki KR, Stevens RC, Fernández-Salas E. Identification of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) as a protein receptor for botulinum neurotoxin serotype A (BoNT/A). *PLoS Pathog* 2013;9(5):e1003369.
120. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973;12:924-927.
121. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980;17:21-25.
122. Truong DD, Stenner A, Reichel G. Current clinical applications of botulinum toxin. *Curr Pharm Des* 2009;15:3671-3680.
123. Chen, S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: Current indications, limitations and future developments. *Toxins* 2012;4:913-939.
124. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurosci* 2001;8 Suppl5:21-29.
125. Marques RE, Duarte GS, Rodrigues FB, Castelão M, Ferreira J, Sampaio C, Moore AP, Costa J. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;13(5):CD004315. doi: 10.1002/14651858.CD004315.pub3.
126. Dressler D, Mander X, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxinA (Botox®) and Xeomin® in an LD50 assay. *J Neural Transm* 2012;119:13-15.
127. Dressler D, Tacik P, Adib Saberi F. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: comparing Botox® and Xeomin®. *J Neural Transm* 2014;121:29-31.

128. Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123:251-258.
129. Contarino MF, Van Den Dool J, Balash Y, Bhatia K, Giladi N, Koelman JH, Lokkegaard A, Marti MJ, Postma M, Relja M, Skorvanek M, Speelman JD, Zoons E, Ferreira JJ, Vidailhet M, Albanese A, Tijssen MA. Clinical Practice: Evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. *Front Neurol.* 2017;24;8:35. doi: 10.3389/fneur.2017.00035.
130. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebocontrolled study, *Neurology* 1987;37:616-623.
131. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2005;20:783-791.
132. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, et al. Safety and efficacy of Neurobloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 1999;53:1439-1446.
133. Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M; CD-017 BoNTA Study Group. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord* 2008;23:1353-1360.
134. Charles D, Brashear A, Hauser RA, et al. Efficacy, tolerability, and immunogenicity of onabotulinumtoxinA in a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol.* 2012;35:208-214.
135. Fernandez HH, Pappert EJ, Comella CL, et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in subjects previously treated with botulinum toxin versus toxin-naïve subjects with cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2013;3.

136. Wissel J, Kanovsky P, Ruzicka E, Bares M, Hortova H, Streitova H, Jech R, Roth J, Brenneis C, Müller J, Schnider P, Auff E, Richardson A, Poewe W. Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport® (Clostridium botulinum toxin type A haemagglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: Results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *J Neurol* 2001;248:1073-1078.
137. Jankovic, J.; Schwartz, K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990;40:277-280.
138. Jankovic, J.; Schwartz, K.; Donovan, D.T. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:633-639.
139. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R, Kessler KR, Ceballos-Baumann AO, Ohly A, Oertel W, What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:13-17.
140. Barbosa ER, Silva HC, Bittar MS, Haddad MS, Carrilho PE. Tratamento das distonias cervicais com toxina botulínica: Análise de 19 casos. *Arq Bras Neurocir* 1995;14:135-138.
141. Hefter H, Kupsch A, Mungersdorf M, Paus S, Stenner A, Jost W. Dysport Cervical Dystonia Study Group. A botulinum toxin A treatment algorithm for de novo management of torticollis and laterocollis. *BMJ Open* 2011;2:e000196 doi:10.1136/bmjopen-2011-000196.
142. Troung D, Dressler D, Hallet M. *Manual of Botulinum toxin Therapy*. Cambridge University Press. 2009.

143. Walker F. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:749-766.
144. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J, Comella C, Dashtipour K, Fernandez HH, Mari Z. Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin. *Mov Disord* 2013;28:1775-1783.
145. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD003633.
146. Glanzman RL, Gelb DJ, Drury I, Bromberg MB, Truong DD. Brachial plexopathy after botulinum toxin injections. *Neurology* 1990;40:1143.
147. Burguera JA, Villaroya T, Lopez-Aleman M. Polyradiculoneuritis after botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:226-228.
148. Bakheit AM, Ward CD, Mclellan DL. Generalized botulism-like syndrome after intramuscular injections of botulinum toxin type A: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:198.
149. Dobryansky M, Korsh J, Shen AE, Aliano K. Botulinum toxin type A and B primary resistance. *Aesthet Surg J* 2015;35:N28–30.
150. Mohammadi B, Buhr N, Bigalke H, Krampfl K, Dengler R, Kollwe K. Along-term follow-up of botulinum toxin A in cervical dystonia. *Neurol Res* 2009;31:463-466.
151. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*. 2013;306:124-146.
152. Borodic GE, Ferrante RJ; Pearce LB, Alderson K. Pharmacology and histopathology of the therapeutic application of botulinum toxin. In: Jankovic J, Hallet M. (Eds), *Therapy with Botulinum toxin*. Marcus Dekker, New York, pp. 1994;119-157.
153. de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic

- activity between nerve sprout and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:3200-3205.
154. Dressler D, Saberi AF. Botulinum Toxin: Mechanisms of Actions. *Eur Neurol* 2005;53:3-9.
155. Nakov R, Habermann E, Hertting G, Wurster S, Allgaier C. Effects of botulinum A toxin on presynaptic modulation of evoked transmitter release. *Eur J Pharmacol* 1989;164:45-53.
156. McMahon HT, Foran P, Dolly JO, Verhage M, Wiegant VM, Nicholls DG. Tetanus toxin and botulinum toxins type A and B inhibit glutamate, gammaaminobutyric acid, aspartate, and met-enkephalin release from synaptosomes. Clues to the locus of action. *J Biol Chem* 1992;267:21338-21343.
157. Morris JL, Jobling P, Gibbins IL. Botulinum neurotoxin A attenuates release of norepinephrine but not NPY from vasoconstrictor neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:2627-2635.
158. Durham PL, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: Implications for migraine therapy. *Headache* 2004;44:35-42.
159. Verderio C, Grumelli C, Raiteri L, Coco S, Paluzzi S, Caccin P, Rossetto O, Bonanno G, Montecucco C, Matteoli M. Traffic of botulinum toxins A and E in excitatory and inhibitory neurons. *Traffic* 2007;8:142-153.
160. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, Blitzer A, List T, Lange D, Lovelace RE, McMahon D. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 1987;2:237-254.
161. Tarsy D, First ER. Painful cervical dystonia: clinical features and response to treatment with botulinum toxin. *Mov Disord* 1999;14:1043-1045.

162. Arezzo JC. Possible mechanisms for the effects of botulinum toxin on pain. *Clin J Pain* 2002;18:S125-S132.
163. Cohen LG, Hallett M, Geller BD, Hochberg F. Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:355-363.
164. Mense, S. 2004. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol* 2004;251:Suppl 1, I1-7.
165. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004;107:125-133.
166. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005;26:785-793.
167. Aoki KR, Francis J. Update on antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. *J Parkinsonism Relat. Disord.* 2011;17:S28-S33.
168. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology* 2013;306:124-146.
169. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, Mashimo K, Aoki S, Mukuno K, Shimizu K. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked responses of albino and pigmented iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:106-109.
170. Rapp DE, Turk KW, Bales GT, Cook SP. 2006 Botulinum toxin type A inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat bladder. *J Urol* 2006;175:1138-1142.
171. Meng J, Wang J, Lawrence G, Dolly O. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J Cell Sci.* 2007;120:2864-2874.

172. Filipović B, Matak, I, Bach-Rojecky L, Lacković Z. Central action of peripherally applied botulinum toxin type a on pain and dural protein extravasation in rat model of trigeminal neuropathy. PLoS One 2012;7,e29803.
173. Bach-Rojecky L, Lacković Z. Antinociceptive effect of botulinum toxin type A in rat model of carrageenan and capsaicin induced pain. Croat Med J 2005;46:201-208.
174. Bach-Rojecky L, Dominis M, Lacković Z. Lack of anti-inflammatory effects of botulinum toxin A in experimental models of inflammation. Fundam Clin Pharmacol 2008;22:503-509.
175. Favre-Guilmond C, Auguet M, Chabrier PE. Different antinociceptive effects of botulinum toxin type A in inflammatory and peripheral polyneuropathic rat models. Eur J Pharmacol 2009;617:48-53.
176. Lacković Z, Bach-Rojecky L, Šalković-Petrišić M. Antinociceptive effect of botulinum toxin type A in experiental diabetic neuropathy. 58th Annual American Academy of Neurology, San Diego, USA. Neurology 2006;66(S2):A376
177. Bach-Rojecky L, Šalković-Petrišić M, Lacković Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: bilateral effects after unilateral injection. Eur J Pharmacol 2010;633:10-14.
178. Habermann E. 125I-labeled neurotoxin from Clostridium botulinum A: preparation, binding to synaptosomes and ascent to the spinal cord. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1974;281:47-56.
179. Wiegand H, Erdmann G, Wellhoner HH. 125I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1976;292:161-165.
180. Bach-Rojecky L, Lacković Z. Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A. Pharmacol Biochem Behav 2009;94:234-238.

181. Tyler HR. Botulinus toxin: effect on the central nervous system of man. *Science* 1963;139:847-848.
182. Garner CG, Straube A, Witt TN, Gasser T, Oertel WH. Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. *Mov Disord* 1993;8:33-37.
183. Wohlfarth K, Schubert M, Rothe B, Elek J, Dengler R. Remote F-wave changes after local botulinum toxin application. *Clin Neurophysiol* 2001;112:636-640.
184. Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin LS, Dominici F, Rossi A, Mazzocchio R. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A *J Physiol* 2013;591:1017-1029.
185. Antonucci F, Rossi C, Gianfrancesci L, Rosetto O, Calleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci* 2008;28:3689-3696.
186. Drinovac V, Bach-Rojecky L, Matak I, Lacković Z. Involvement of μ -opioid receptors in antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neuropharmacology* 2013;70:331-337.
187. Drinovac, V., Bach-Rojecky, L., Lacković, Z. Association of antinociceptive action of botulinum toxin type A with GABA-A receptor. *J. Neural Transm* 2014;121:665-669.
188. Lacković Z, Rebić V, Riederer PF. Single intracerebroventricular injection of botulinum toxin type A produces slow onset and long-term memory impairment in rats. *Neural Transm* 2009;16:1273-1280.
189. Boban M, Malojčić B, Mimica N, Vuković S, Zrilić I, Hof PR, Šimić G. The reliability and validity of the Mini-Mental State Examination in the elderly Croatian population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:385-392.
190. Consky ES, Lang AE. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M, ed. *Therapy with Botulinum Toxin*. New York Basel Hong Kong: Marcel Dekker, 1994;211-237.

191. Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck Depression Inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
192. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67:588-597.
193. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-897.
194. Julian LJ. Measures of anxiety: state-trait anxiety inventory (STAI), Beck anxiety inventory (BAI), and hospital anxiety and depression scale-anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res Hob* 2011;63Suppl.1:S467-S472.
195. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:134-139.
196. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
197. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121-1123.
198. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item, short form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
199. Ware JE, Snow K, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Lincoln (RI): Quality Metric Incorporated, 2000.
200. Juresa V, Ivanković D, Vuletić G, Babić-Banaszak A, Srcek I, Mastilica M, Budak A. The Croatian Health Survey--SF-36: I. General quality of life assessment. *Coll Antropol* 2000;24:69-78.

201. Cogtest plc (2002) Cogtest™: computerised cognitive battery for clinical trials.
<http://www.cogtest.com>
202. Pekmezovic T, Ivanovic N, Svetel M, Nalić D, Smiljković T, Raicević R, Kostić VS. Prevalence of primary late onset focal dystonia in the Belgrade population. *Mov Disord* 2003;18:1389-1392.
203. Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T; ESDE collaborative group. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:608-614.
204. Smit M, Kamphuis ASJ, Bartels AL, Han V, Stewart RE, Zijdwind I, Tijssen MA. Fatigue, Sleep Disturbances, and Their Influence on Quality of Life in Cervical Dystonia Patients. *Movement Disorders Clinical Practice* 2016. DOI:10.1002/mdc3.12459
205. Maillet A, Krack P, Lhommée E, Météreau E, Klinger H, Favre E, Le Bars D, Schmitt E, Bichon A, Pelissier P, Fraix V, Castrioto A, Sgambato-Faure V, Broussolle E, Tremblay L, Thobois S. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2016;139:2486-2502.
206. Smit M, Bartels AL, van Faassen M, Kuiper A, Niezen-Koning KE, Kema IP, Dierckx RA, de Koning TJ, Tijssen MA. Serotonergic perturbations in dystonia disorders-a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:264-275.
207. Pavese N, Metta V, Bose SK, Chaudhuri KR, Brooks DJ. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain* 2010;133:3434-3443.
208. Lange F, Seer C, Salchow C, Dengler R, Dressler D, Kopp B. Meta-analytical and electrophysiological evidence for executive dysfunction in primary dystonia. *Cortex* 2016;82:133-146.

209. Mordin M, Masaquel C, Abbott C, Copley-Merriman C. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and impact of treatment with abobotulinumtoxinA (Dysport): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ Open* 2014;4(10):e005150. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005150.
210. Slawek J, Friedman A, Potulska A, Krystkowiak P, Gervais C, Banach M, Ochudlo S, Budrewicz S, Reclawowicz D, Rynkowski M, Opala G. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections. *Funct Neurol* 2007;22:95-100.
211. Tomic S, Petkovic I, Pucic T, Resan B, Juric S, Rotim T. Cervical dystonia and quality of life. *Acta Neurol Belg* 2016;116:589-592.
212. Camfield L, Ben-Shlomo Y, Warner TT. Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group. Impact of cervical dystonia on quality of life. *Mov Disord* 2002;17:838-845.
213. Page D, Butler A, Jahanshahi M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord* 2007;22:341-347.
214. Truong DD, Stenner A, Reichel G. Current clinical applications of botulinum toxin. *Curr Pharm Des* 2009;15:3671-3680.
215. Costantin L, Bozzi Y, Richichi C, Viegi A, Antonucci F, Funicello M, Gobbi M, Mennini T, Rossetto O, Montecucco C, Maffei L, Vezzani A, Caleo M. Antiepileptic effects of botulinum neurotoxin E *J Neurosci* 2005;25:1943-1951.
216. Antonucci F, Bozzi Y, Caleo M. Intrahippocampal infusion of botulinum neurotoxin E (BoNT/E) reduces spontaneous recurrent seizures in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:963-966.
217. Gold PE. Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiol Learn Mem* 2003;80:194-210.

218. Finzi E, Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. *Dermatol Surg* 2006;32:645-649.
219. Magid M, Reichenberg JS, Poth PE, Robertson HT, LaViolette AK, Kruger TH, Wollmer MA. Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014;75:837-844.

11.BIOGRAFIJA

Rođen sam 6.8.1979. godine u Kninu. Osnovnu školu i Opću gimnaziju završio sam u Splitu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 1998. godine i diplomirao 2004. godine. Obvezni liječnički staž obavio sam u KBC Zagreb od 2005-2006. godine, a specijalizaciju iz neurologije započeo sam 2007. godine u KBC-u Zagreb. Specijalistički ispit položio sam 2011. godine i od tada radim kao specijalist neurolog u Referentnom centru Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za poremećaje pokreta i heredodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom specijalizacije kao i nakon položenog specijalističkog ispita sudjelujem u vođenju studentskih vježbi za studente IV godine Medicinskog fakulteta tijekom turnusa Neurologije. Poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo upisao sam 2011. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od ožujka do travnja 2014. godine bio sam stručnom usavršavanju u *Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, UCL Institute of Neurology, London, UK* pod mentorstvom prof.dr.sc. Kailash Bhatia. Autor sam više članaka i kongresnih priopćenja u indeksiranim časopisima od kojih je 12 indeksirano u *Current Contents*. Oženjen sam i otac troje djece.