

Klasifikacija i liječenje distonija

Krčelić, Valentina

Master's thesis / Diplomski rad

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:006138>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Valentina Krčelić

Klasifikacija i liječenje distonija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Valentina Krčelić

Klasifikacija i liječenje distonija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Srdane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KRATICA

ABTF- eng. *antibody-induced therapy failure*

AD- autosomno dominantno

AR- autosomno recesivno

ATP- adenzin-trifosfat

BoNT- botulinum neurotoksin

BoNT-AB- eng. *Botulinum Neurotoxin Antibodies*, protutijela na botulinum neurotoksi

BSDI- eng. *Blepharospasm Disability Index*

CDIP-58- eng. *Cervical Dystonia Impact Scale*

CDQ-24- eng. *Craniocervical dystonia questionnaire*

CSL- cerebrospinalni likvor

DBS- eng. *Deep Brain Stimulation*, duboka mozgovna stimulacija

DYT- distonija

EDB- lat. *extensor digitorum brevis*

FMDRS- eng. *Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale*

FPR- funkcionalna posteriorna rizotomija

GCH1- GTP ciklohidrolaza 1

GPI- lat. *Globus pallidus internus*

GTP- gvanozin-trifosfat

ITB- eng. *intrathecal baclofen*, intratekalna primjena baklofena

MU- eng. *mouse unit*

PARK 2- eng. *Type 2 juvenile Parkinson disease*, tip 2 juvenilne Parkinsonove bolesti

STN- lat. *nucleus subthalamicus*

TOR1A- Torsin A gen

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

Sadržaj:

SAŽETAK

SUMMARY

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. DISTONIJE | 2 |
| 2.1 Patogeneza distonija | 2 |
| 2.2 Dijagnoza distonija | 3 |
| 3. KLASIFIKACIJA DISTONIJA | 4 |
| 3.1 Klasifikacija distonija prema kliničkim karakteristikama | 4 |
| 3.1.1 Klasifikacija distonija prema dobi | 4 |
| 3.1.2 Klasifikacija distonija prema anatomskoj lokalizaciji..... | 5 |
| 3.1.2.1 Fokalna distonija..... | 5 |
| 3.1.2.2 Segmentalna distonija..... | 6 |
| 3.1.2.3 Multifokalna distonija..... | 6 |
| 3.1.2.4 Hemidistonija..... | 7 |
| 3.1.2.5 Generalizirana distonija..... | 7 |
| 3.1.3 Vremenski obrazac pojavljivanja simptoma distonija..... | 7 |
| 3.1.4 Podjela distonija prema pridruženim karakteristikama | 8 |
| 3.2. Etiološka klasifikacija distonija..... | 9 |
| 3.2.1 Patologija živčanog sustava..... | 9 |
| 3.2.2 Nasljedne distonije | 10 |
| 3.2.3 Stečene distonije | 11 |
| 3.2.4 Idiopatske distonije..... | 11 |
| 4. OCJENSKE LJESTVICE U DISTONIJAMA | 12 |
| 4.1 Blepharospasm Disability Index (BSDI) | 12 |
| 4.2 Skale za cervikalnu distoniju | 12 |
| 4.2.1 Cervical Dystonia Impact Scale (CDIP-58) | 12 |
| 4.2.2 Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)..... | 13 |
| 4.3 Upitnik za kranio-cervikalnu distoniju (CDQ-24)..... | 13 |
| 4.4 Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (FMDRS)..... | 13 |
| 5. LIJEČENJE DISTONIJA | 14 |
| 5.1 Edukacija i savjetovanje | 14 |

| | |
|---|-----------|
| 5.2 Fizikalna i potporna terapija | 15 |
| 5.3 Oralni lijekovi..... | 15 |
| 5.3.1 Antikolinergici..... | 16 |
| 5.3.2 Dopaminergici | 16 |
| 5.3.2.1 L-dopa..... | 17 |
| 5.3.2.2 Antagonisti dopamina..... | 17 |
| 5.3.3 GABAergički lijekovi..... | 18 |
| 5.3.3.1 Benzodiazepini | 18 |
| 5.3.3.2 Baklofen..... | 19 |
| 5.3.4 Ostali miorelaksansi | 19 |
| 5.3.5 Ostali lijekovi | 19 |
| 5.4 Botulinum neurotoksin | 20 |
| 5.4.1 Nuspojave i kontraindikacije | 21 |
| 5.5 Kirurški postupci | 22 |
| 5.5.1 Duboka mozgovna stimulacija | 22 |
| 5.5.1.1 Nuspojave | 24 |
| 5.5.2 Periferna denervacija | 24 |
| 5.5.3 Intratekalna primjena baklofena | 25 |
| 5.5.4 Ablativne metode..... | 26 |
| 6. ZAKLJUČAK..... | 27 |
| 7. ZAHVALE | 28 |
| 8. POPIS LITERATURE..... | 29 |
| 9. ŽIVOTOPIS..... | 32 |

SAŽETAK

Klasifikacija i liječenje distonija

Autor: Valentina Krčelić

Distonija (DYT) je neurološki poremećaj pokreta koji uzrokuje nevoljnu neprekidnu ili ponavljajuću mišićnu kontrakciju. Iako je ovaj poremećaj relativno rijedak u općoj populaciji, istraživanja su pokazala da veliki broj slučajeva ostaje bez odgovarajuće dijagnoze, a samim tim i bez adekvatne terapije.

Zbog mnogobrojnih simptoma i uzroka bolesti javila se potreba za razvojem klasifikacije koja bi pomogla liječnicama u lakšem dijagnosticiranju i odabiru najboljeg liječenja za svog bolesnika.

Kroz povijest je korišteno više klasifikacija DYT, ali se vremenom, zbog novih saznanja i sve boljeg razumijevanja bolesti javila potreba za novijom i primjerenijom klasifikacijom. Recentna klasifikacija primarno sistematizira DYT prema dvije karakteristike: kliničkoj manifestaciji (vrijeme početka bolesti, anatomska lokalizacija, vremenski obrazac pojavljivanja te pridružene DYT) i etiologiji bolesti (nasljedna, stečena ili idiopatska DYT).

Klasifikacija je značajno unaprijedila i terapijski pristup. U slučaju poznavanja primarnog uzroka, DYT se liječi kauzalno, dok se u ostalim slučajevima koristi simptomatsko liječenje. U liječenju DYT koristi se oralna ili parenteralna terapija različitim lijekovima, lokalna aplikacija botulinum toksina (BoNT), duboka mozgovna stimulacija (*eng. deep brain stimulation, DBS*) te fizikalna, okupacijska i suportivna terapija.

Ključne riječi: distonija, klasifikacija, liječenje, botulinum neurotoksin, duboka mozgovna stimulacija

SUMMARY

Classification and treatment of dystonia

Author: Valentina Krčelić

Dystonia (DYT) is neurological movement disorder causing sustained or intermittent muscle contraction. Although it is considered as a rare condition, it has been shown that many cases are misdiagnosed leading to inadequate therapy.

Many symptoms and possible causes of DYT has evolved the need for a classification to help and ease the doctors to diagnose and chose the best treatment option.

There has been many versions of classification in history and because of the better knowledge and understanding of this movement disorder, actual classification classify DYT on the basis of two distinct axes: clinical features (age at onset, body distribution, temporal pattern, coexistence of other movement disorder and coexistence of other neurological or systematic manifestations) and etiology (inherited, acquired and idiopathic).

Classification has helped in better treatment of this disorder as well.

In primary DYT treatment is focused on the cause but in other causes treatment is mainly symptomatic. Some of the options are: oral and parental therapy with various medication, local botulinum toxin (BoNT) application, deep brain stimulation (DBS) and physical, occupational and supportive therapy.

Key words: dystonia, classification, treatment, botulinum neurotoxin, deep brain stimulation

1. UVOD

Pojam DYT je prvi put uveo Oppenheim prije stotinjak godina kada je opisao bolesnike s *dystonia musculorum deformans*, a danas se ovu grupu bolesti definira prema brojnim varijablama (1).

DYT je neurološki poremećaj pokreta s veoma širokom kliničkom slikom i mogućnošću pojave u bilo kojoj životnoj dobi. Može se manifestirati težom ili lakšom kliničkom slikom. Prema nekim pokazateljima, procjenjuje se da danas u svijetu oko tri milijuna ljudi pati od ovog poremećaja (2). Jedno istraživanje je pokazalo da je učestalost primarne DYT u osoba iznad 50 godina oko 732 na 100.000, što ovu DYT čini relativno čestim neurološkim poremećajem u starijoj životnoj dobi (3). Tako je, uz ostalo, i zbog rastuće prevalencije bilo potrebno napraviti odgovarajuću klasifikaciju koja uzima u obzir niz čimbenika, a sve u svrhu lakšeg dijagnosticiranja i boljeg liječenja (4).

2. DISTONIJE

DYT se definira kao poremećaj pokreta karakteriziran nevoljnim neprekidnim ili ponavljanim mišićnim kontrakcijama koje dovode do abnormalnih, ponavljajućih kretnji te položaja tijela (1). Svrstava se u hiperkinetičke poremećaje pokreta koji se izvode u karakterističnim obrascima (zahvaćaju iste skupine mišića) i ponekad mogu biti praćeni tremorom. Voljno započeta radnja se smatra svojevrsnim okidačem, jer posljedično dovodi do tzv. prelijevajuće aktivacije mišića (5). U nekim slučajevima radi se o nevoljnim, istovremenim kontrakcijama agonističkih i antagonističkih mišića. Ti pokreti mogu biti brzi ili spori i promjenjivi tijekom različitih radnji, a u uznapredovalim stadijima dovode i do potpune fiksacije zahvaćenog dijela tijela (4).

2.1 Patogeneza distonija

Patogeneza DYT je veoma složena i još uvijek nije do kraja objašnjena. Zahvaljujući razvitku moderne tehnologije, danas postoji nekoliko objašnjenja nastanka različitih tipova DYT. Jedan od istraživanih mehanizama su genetske mutacije, među kojima su najčešće DYT1, DYT3, DYT6-distonija. Osim toga, povezuju se i s određenom disfunkcijom bazalnih ganglija gdje dolazi do redukcije inhibitorne funkcije paliduma na talamus, što rezultira pretjeranom aktivnošću u premotornom dijelu moždane kore (3). Također, DYT se povezuje i s degeneracijom maloga mozga te patološkim cerebelotalamo-kortikalnim putovima (6). Uz to, u patogenezu je uključena i disfunkcija neurotransmitera (dopamin, acetilkolin, GABA), ionskih kanala i intracelularne signalizacije (1).

2.2 Dijagnoza distonija

Dijagnoza DYT nerijetko je otežana zbog njihove veoma varijabilne kliničke slike. Prvi korak je isključiti bilo koje stanje koje oponaša DYT, tzv. pseudodistonije, a potom svrstati DYT u odgovarajuću kategoriju prema aktualnoj podjeli i klasifikaciji. *Neuroimaging* je koristan za prikaz neke strukturne patologije, a gensko testiranje provodi se u slučajevima kada postoji pozitivna obiteljska anamneza (2). Testiranje za DYT1 se radi kod pacijenata mlađih od 30 godina gdje je zahvaćen bilo koji ud ili postoji pozitivna obiteljska anamneza rano nastupajuće DYT. Ukoliko se DYT1 isključi ili ukoliko je DYT ranonastupajuća ili je pak u obitelji poznat slučaj kranio-cervikalne DYT, radi se testiranje na DYT6 dok se testiranje na DYT11 radi kod ranonastupajućeg mioklonusa (7).

3. KLASIFIKACIJA DISTONIJA

Prva klasifikacija distonija je opisana krajem 19. stoljeća, a zatim su uslijedile mnoge druge, od Fahna (1988. i 1998.), Bressmana (2004.), do Albanesea (2013.). Klasifikacije su osmišljene s ciljem što korisnije sistematizacije, primjene dijagnostičkih testova i na kraju postavljanja što preciznije dijagnoze. S druge strane, stvorila se potreba za klasifikacijom utemeljenoj na dosadašnjim biološkim spoznajama o DYT, a između ostalog i radi budućih znanstvenih istraživanja (8).

Stoga je Međunarodni odbor za poremećaje pokreta 2013. godine predložio podjelu DYT u dvije velike skupine: prema kliničkim karakteristikama te prema etiologiji.

3.1 Klasifikacija distonija prema kliničkim karakteristikama

Ova klasifikacija opisuje kliničke značajke DYT. Ona uključuje podjelu prema vremenu početka bolesti, anatomskoj lokalizaciji, vremenskom obrascu pojavljivanja te pridruženim značajkama (5). Korisna je za procjenu prognoze bolesti te najboljeg odabira liječenja.

3.1.1 Klasifikacija distonija prema dobi

Osim prognostičkog značaja, ova podjela je bitna i zbog lakšeg i pravilnijeg odabira dijagnostičkog algoritma. Primjerice, početak DYT u nogama je najčešći tijekom djetinjstva, a kasnije budu zahvaćene ruke, mišići glave i vrat (3).

Prema aktualnoj klasifikaciji, u odnosu na dob javljanja, DYT dijelimo na (5):

- Rano djetinjstvo (0-2 godine)
- Kasno djetinjstvo (3-12 godina)
- Adolescencija (13-20 godina)

- Rana odrasla dob (21-40 godina)
- Kasna odrasla dob (>40 godina)

Svrstavanjem pojedinog tipa DYT u određenu grupu prema dobi, liječnik može s većom vjerojatnošću reći o kojem se tipu radi te koji bi dijagnostički test mogao odabrati. Tako kod DYT koja se pojavljuje između 2. i 6. godine života, a praćena je sa zaostajanjem u motoričkom razvoju, najveća je vjerojatnost da se radi o distoničkoj cerebralnoj paralizi ili ako se radi o distoniji s nastupom između 6. i 14. godine najvjerojatnije je riječ o *dopa-responsive DYT* (5).

3.1.2 Klasifikacija distonija prema anatomskoj lokalizaciji

Prema anatomskoj lokalizaciji DYT se dijeli na: fokalnu, segmentalnu, multifokalnu, hemidistoniju i generaliziranu DYT (5). Ova podjela je bitna zbog različitih dijagnostičkih i terapijskih smjernica.

3.1.2.1 Fokalna distonija

Fokalna DYT zahvaća samo jednu regiju tijela. Češća je od generalizirane DYT i prevalencija joj je 5/100 (9). Najčešća vrsta je cervikalna DYT koja se pojavljuje u većine bolesnika oko petog desetljeća života. Bolest se najčešće razvija postupno, uz osjećaj zatezanja ili povlačenja u vratu (5), a zatim se javlja i tortikolis – abnormalano zakretanje glave s rotacijom vrata u jednu stranu i elevacijom istostranog ramena. Isto tako može doći i do naginjanja glave u lateralnom smjeru prema ramenu što se naziva laterokolis, fleksije prema naprijed – anterokolis te ekstenzije glave - retrokolis (4).

Druga najčešća DYT je blefarospazam čiji su uzrok kontrakcije *m.orbicularis oculi*, što može dovesti od učestalog treptanja uz pridružen osjećaj suhoće ili iritacije očiju pa sve do ozbiljnog ometanja vidne funkcije zbog kloničke ili toničke kontrakcije mišića (5).

Od ostalih fokalnih DYT javlja se i oromandibularna DYT kod koje je zahvaćen bilo koji mišić koji otvara, zatvara čeljust ili uzrokuje protruziju te lateralne pomake čeljusti (10). Zbog takvog patofiziološkog mehanizma, bolesnik često ima poteškoće s govorom i gutanjem.

Nasuprot tome, laringealna DYT je oblik DYT kod koje je uzrok spazam glasnica što dovodi do tzv. spazmodičke disfonije u adduktorskoj ili abduktorskoj varijanti, proizvodeći hipofoniju (10).

Najčešća radnjom izazvana DYT je „piščev grč“ (*eng. writer's cramp*) (10). Kod takve akcijske DYT postoji nenormalan položaj šake koji se javlja tijekom specifične voljne aktivnosti (4). Taj položaj nastane zbog kontrakcije fleksora ili ekstenzora zapešća (10). Uglavnom se pojavljuje između 30. i 50. godine života, a praćena je osjećajem zatezanja ili boli u prstima ruke i podlaktici s fleksijom palca i kažiprsta, pronacijom ruke i ulnarnom devijacijom (3).

3.1.2.2 Segmentalna distonija

Kad DYT zahvati dvije ili više susjednih regija govorimo o segmentalnoj DYT. Najčešće su kranijalna i bibracijalna DYT (5). Kod kranijalne postoji blefarospazam i oromandibularna DYT što se naziva i *Meigeovim* sindromom, a kad se grč pri pisanju proširi s dominantne ruke na drugu radi se o bibracijalnoj DYT (4).

3.1.2.3 Multifokalna distonija

Multifokalna DYT zahvaća dvije ili više regija tijela koje nisu susjedne (5). Multifokalna i segmentalna DYT u velikom broju slučajeva ne zahvaća nogu (11).

3.1.2.4 Hemidistonija

Kod hemidistonije je zahvaćeno više dijelova tijela, ali samo s jedne strane, desne ili lijeve. Najčešće nastaje zbog stečene lezije kontralateralne hemisfere mozga kod moždanog udara, ozljeda glave, tumora, porođajnih trauma i mnogih drugih uzroka (5).

Može, ali i ne mora postojati dug period između nastanka lezije i razvoja simptoma. Najduži takav period je uglavnom kod ozljede glave ili perinatalne ozljede (11).

3.1.2.5 Generalizirana distonija

Kod ove DYT je zahvaćen trup i još najmanje dva segmenta tijela, ali najbitnija karakteristika kako bi neku DYT opisali kao generaliziranu jest da je zahvaćen trup (5).

3.1.3 Vremenski obrazac pojavljivanja simptoma distonija

Vremenski obrazac pojavljivanja simptoma DYT je bitan zbog lakšeg dijagnosticiranja i odabira terapije. Postoje četiri različita obrasca pojavljivanja simptoma, a to su (5):

- Perzistentni (simptomi su uglavnom jednakog intenziteta kroz cijeli dan)
- Akcija-specifični (simptomi se pojavljuju samo kod neke određene radnje)
- Diurnalni (postoje dnevne oscilacije simptoma)
- Paroksizmalni (simptomi su pokrenuti određenim okidačem, a između napadaja je normalni neurološki status).

Valja naglasiti razliku između akcija-specifičnog i paroksizmalnog oblika. Kod paroksizmalnog oblika postoji okidač koji se može javiti kod bilo koje aktivnosti ili radnje te simptomi traju i nakon što okidača više nema, dok kod akcija-specifičnog oblika određena radnja ili aktivnost jest okidač (5). Paroksizmalni oblik najčešće je povezan uz DYT8-10 (4).

Ova podjela je i usko povezana s tijekom bolesti pa razlikuje statičke od progresivnih oblika razvoja bolesti (5).

3.1.4 Podjela distonija prema pridruženim karakteristikama

Prema pridruženim karakteristikama DYT može biti izolirana gdje ne postoji ni jedan drugi poremećaj pokreta s iznimkom tremora te kombinirana gdje drugi poremećaj postoji (1). Od ostalih poremećaja pokreta tu se najčešće mogu javiti parkinsonizam i mioklonus.

Izolirana DYT se u prijašnjim klasifikacijama označavala kao primarna, a kombinirana kao sekundarna, distonija-plus ili heredodegenerativna (8). Različiti autori su različito definirali ove pojmove, ali uglavnom se pod pojmom primarne DYT referiralo na idiopatsku DYT dok je distonija-plus označavala poremećaje gdje je DYT glavni i vodeći simptom uz postojanje nekog drugog neurološkog simptoma (8). Pojam heredodegenerativne je bio jedini koji se referirao na etiologiju, tj. nasljeđe.

Osim spomenute podjele na izoliranu i kombiniranu, ova podjela također uzima u obzir i prisutnost nekih drugih neuroloških (isključuje poremećaje pokreta) i sistemskih bolesti zbog dijagnosticiranja distoničkih sindroma. Od neuroloških bolesti tu mogu biti demencija, neuropatija i različiti paroksizmalni napadaji. Među multisistemnim bolestima jedan od najboljih primjera jest Wilsonova bolest, gdje osim DYT mogu postojati i drugi neurološki i psihijatrijski simptomi, ali i gastroenterološki (5).

3.2. Etiološka klasifikacija distonija

Etiološka klasifikacija govori o podrijetlu i uzroku DYT te zbog toga pridonosi lakšem razumijevanju i boljem pristupu samoj bolesti.

Prije aktualne etiološke klasifikacije, DYT su se dijelile na primarne (one koje nemaju ni jedan drugi neurološki ispad), sekundarne (postoji organsko oštećenje mozga ili neki drugi neurološki poremećaj), DYT-plus sindrome (nema organskog oštećenja mozga, ali postoji neki drugi neurološki poremećaj) te paroksizmalnu DYT (normalni neurološki status prije i između distoničkih napadaja) (4).

Danas su aktualna neka druga pravila za ovu vrstu klasifikacije. Najnovija etiološka klasifikacija ovisi o tome je li neka DYT posljedica patologije živčanog sustava ili je nasljedna, stečena ili idiopatska (1). Pojam idiopatske DYT se može povezati s prijašnjom klasifikacijom primarne DYT i distonija-plus sindroma (8). Kod patologije središnjeg živčanog sustava često postoje dokazi degeneracije ili strukturne lezije koji se vide na slikovnim metodama, a kod naljednih i stečenih oblika se mogu upotrijebiti određeni metabolički ili genetički testovi (5).

3.2.1 Patologija živčanog sustava

Ukoliko je određena DYT posljedica patologije živčanog sustava ona može biti (5):

- Degenerativna lezija (progresivna strukturna odstupanja, npr. gubitak neurona)
- Statička lezija (neprogresivne razvojne anomalije i stečene lezije)
- Nema dokaza degeneracije ili strukturne lezije

3.2.2 Nasljedne distonije

Nasljedne DYT su posljedica genetske mutacije. One mogu biti naslijeđene autosomno dominantno (AD), autosomno recesivno (AR), X-vezano ili mitohondrijski.

DYT1 je jedna od najčešćih primarnih/izoliranih, AD DYT koje nastaju u djetinjstvu, najčešće oko 12. godine života. Učestalost joj je 1/160 000 (12). Nastaje zbog GAG delecije TorsinA gena (TOR1A) na dugom kraku kromosoma 9 (9q34.1) koji kodira protein torzin A koji veže adenozin-trifosfat (ATP) (4). Distonički pokreti i držanje koji su osobito izraženi u nekoj aktivnosti su neke od najbitnijih karakteristika, a najčešće započinje na donjem ekstremitetu s kasnijim proširenjem na cijelo tijelo uz različite manifestacije (oromandibularna DYT, blefarospazam, hiperpronacija ruke i fleksija šake uz ekstenziju trupa itd.) (4).

DYT6 je također AD poremećaj, a nastaje zbog mutacije gena koji kodira protein THAP (*eng. thanatos-associated-protein-1*) (1). Spomenuti protein je izuzetno bitan za vremenski točan početak mijelinizacije mozga u razvoju (13). Karakterizira ju uglavnom početak u ranijoj dobi sa zahvaćenošću kranio-cervikalnih i laringealnih regija s tendencijom generalizacije (1).

DYT5 ili na L-dopu osjetljiva distonija (*eng. dopa-responsive dystonia*) nastaje zbog heterozigotne mutacije gvanozin-trifosfat ciklohidrolaze I (GCH1) na genu lociranom na 14q22.1 koji je nužan u sintezi tirozin-hidroksilaze koja konvertira tirozin u levodopu (4). Pojavljuje se prije 20. godine života, a karakterizira ju poremećaj hoda sa znakovima spastičnosti, ali i izraženi simptomi parkinsonizma. Većina podupire stav da se dijagnostički test provede najkasnije do 40. godine života jer se na primjenu levodope klinička slika drastično popravlja (8).

Ostale bitne AD DYT su DYT11 (*eng. myoclonus-dystonia*), DYT12 (*eng. rapid-onset dystonia-parkinsonism*), neuroferitinopatija, Huntingtova bolest itd (5).

Od AR DYT se spominju DYT16 (*eng. early-onset dystonia-parkinsonism*), Wilsonova bolest, PARK2 (*eng. type 2 juvenile Parkinson disease*) i mnoge metaboličke bolesti (5).

DYT16 je uzrokovana mutacijom PRKRA gena (1). Ovi bolesnici imaju progresivnu, generaliziranu i rano nastupajuću DYT sa zahvaćenošću aksijalne muskulature, sardonički osmijeh i laringealnu DYT uz značajke parkinsonizma (14).

DYT3 ili distonija-parkinsonizam se navodi kao X-vezana DYT i uzrokovana je mutacijom TAF1 gena (1). U početku bolesti su izraženi simptomi parkinsonizma, a s progresijom bolesti se ističu distonički simptomi. DYT se razvija fokalno s najčešćom lokalizacijom u čeljusti, vratu i očima (15). Od ostalih X-vezanih DYT se navode Lesch-Nyhanov sindrom te Mohr-Tranebjaergov sindrom (5).

Mitohondrijski oblici su Leighov sindrom i Leberova optička atrofija i distonija (5).

3.2.3 Stečene distonije

Stečenim DYT često se zna točan uzrok, kojih može biti mnogo. Neki od njih su perinatalna ozljeda mozga koja može dovesti do distoničke cerebralne paralize ili odgođene DYT, razne infekcije (virusni encefalitis, subakutni sklerozirajući panencefalitis, HIV itd.), lijekovi (levodopa i agonisti dopamina, neuroleptici, antikonvulzivi, blokatori kalcijevih kanala), toksini (kobalt, ugljikov disulfid, metanol, disulfiram itd.), vaskularni uzroci (ishemija, hemoragija, AV malformacije), neoplastički (tumor mozga, paraneoplastički encefalitis), ozljede mozga te određeni funkcionalni psihogeni uzroci (5).

3.2.4 Idiopatske distonije

Idiopatske DYT mogu biti sporadične ili obiteljske. Puno slučajeva fokalnih ili segmentalnih izoliranih DYT spada u ovu kategoriju (5).

4. OCJENSKE LJESTVICE U DISTONIJAMA

Ugledno svjetsko društvo *Movement Disorder Society* je osmislilo tzv. DYT ocjenjujuće ljestvice (*eng. dystonia rating scales*) kako bi se pojedini oblik DYT mogao što bolje ocijeniti i na temelju toga procijeniti kvalitetu bolesnikova života i jačinu njegove onesposobljenosti uzrokovane bolešću. Postoji pet ljestvica koje se danas najčešće koriste i koje su specificirane za određeni, zahvaćeni dio tijela (16). Skale za laringealnu DYT su predložene za daljnje analiziranje i poboljšavanje.

4.1 Blepharospasm Disability Index (BSDI)

Ovaj indeks nadopunjuje već postojeću skalu za blefarospazam i podrazumijeva šest aktivnosti koje bolesnik radi (čitanje, gledanje televizije, vožnja automobilom, hodanje i ostale svakodnevne aktivnosti) i koje on subjektivno ocjenjuje (16). Veći zbroj bodova ide u prilog većoj onesposobljenosti pacijenta.

4.2 Skale za cervikalnu distoniju

4.2.1 Cervical Dystonia Impact Scale (CDIP-58)

Ova skala ocjenjuje simptome, ograničenost radnji s rukama te psihosocijalne probleme. Osim u utjecaju DYT na zdravlje pojedinca, govori nam i o utjecaju liječenja na samu bolest, osobito utjecaju BoNT (16).

4.2.2 Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)

Za razliku od CDIP-58 skale, ova skala ocjenjuje jačinu simptoma (duljinu trajanja simptoma, pokrete glave, raspon pokreta i vrijeme provedeno u neutralnom položaju itd.), onesposobljenosti (posao, čitanje, svakodnevne aktivnosti, vožnja) i boli (jačina, trajanje boli i onesposobljenost zbog boli) (16).

TWSTRS se češće koristi u kliničkim istraživanjima nego u kliničkoj praksi (16).

4.3 Upitnik za kranio-cervikalnu distoniju (CDQ-24)

Ovaj upitnik se odnosi na pacijente sa cervikalnom DYT i blefarospazmom. Sastoji se od pet grupa pitanja koja obuhvaćaju stigmatu, emocionalno stanje pacijenta, bol, dnevne aktivnosti te socijalni život i praktičan je zbog svoje jednostavnosti i lakoće provođenja (16).

4.4 Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (FMDRS)

FMDRS skala se koristi kod generaliziranih DYT i uključuje obavezni fizikalni pregled pacijenta i ocjenu njegovih pokreta te subjektivni pacijentov iskaz o njegovim poteškoćama u dnevnim aktivnostima (16).

5. LIJEČENJE DISTONIJA

Današnje liječenje DYT ima veliki broj mogućih pristupa pojedincu i varira od savjetovanja i edukacije, fizikalne i potporne terapije, oralnih lijekova, intramuskularne injekcije BoNT i raznih neurokirurških postupaka (17). Navedene terapijske mogućnosti se često kombiniraju. Liječenje je rijetko etiološko zbog slabog znanja o etiopatogenezi bolesti, tako da se uglavnom oslanja na simptomatsko liječenje. Vrste DYT kod kojih se zna uzrok bolesti poput na L-dopu osjetljive DYT se liječe s iznimno dobrim rezultatima. Također se i DYT u Wilsonovoj bolesti uspješno liječi dobrim liječenjem osnovne bolesti (18). Koja od opcija liječenja će biti izabrana ovisi o mnogo faktora, počevši od dobi bolesnika, vrste DYT, progresije bolesti, nuspojavama lijekova, psihosocijalnom stanju pojedinca i mnogim drugim čimbenicima (19).

5.1 Edukacija i savjetovanje

Ovaj korak u liječenju DYT bi svakako trebao biti jedan među prvima iz mnogih razloga. Često pacijenti dugo žive s DYT i simptomima koji utječu na kvalitetu njihova života prije nego im se sama bolest dijagnosticira. Prosječno do toga prođe 4-6 godina (2). U međuvremenu se tim pacijentima nerijetko pripisuje i psihijatrijska bolest. Nakon same dijagnoze pacijentu treba objasniti njegovu bolest i sve terapijske mogućnosti i uskladiti ishode liječenja s očekivanjima pacijenta te ga savjetovati.

5.2 Fizikalna i potporna terapija

Rađena su mnoga istraživanja u svrhu pronalaska povezanosti fizikalne i potporne terapije i pozitivnog učinka na bolesnike s DYT. Predlagane su mnoge metode poput terapije prisilno induciranog pokreta ruku gdje se pokušavaju usvojiti normalni obrasci pokreta, *slow-down* terapije, *EMG-biofeedbacka* i mnoge druge (2).

Zbog malog uzorka ispitanika, nedostatka objektivizacije ishoda istraživanja i čestog prilagođavanja terapija pacijentu bez postojanja uniformne terapije za sve, ne postoji dovoljno dokaza za neku određenu vrstu fizikalne i potporne terapije (2). Zbog toga fizikalna terapija mora dolaziti u kombinaciji s ostalim metodama liječenja, a u nekih bolesnika se mora vrlo oprezno izvoditi ili je čak kontraindicirana jer može potencirati tegobe (3).

Danas se uglavnom preporučaju vježbe istezanja, jačanja mišića antagonista i metode opuštanja za prevenciju kontraktura i ublažavanja boli (2). Osim klasičnih vježbi mogu se koristiti i ortoze u pojedinim oblicima DYT, kao što je cervikalna gdje se kod anterokolisa koristi Aspen ovratnik i Minerva ortoza kod retrokolisa, no ograničeno i samo u nekih bolesnika (3).

5.3 Oralni lijekovi

Postoji mnogo skupina lijekova koje se mogu koristiti u liječenju DYT (3). Zbog mogućih nuspojava uvijek se počinje s najnižim dozama koje se postupno kroz nekoliko tjedana povećavaju. Monoterapija najčešće nije dostatna, osim u blažih oblika (3). Bitno je prepoznati one DYT koje imaju poznatu etiopatogenezu i time moguće uzročno liječenje, umjesto simptomatskog, kakvo je kod većine DYT. U tu skupinu DYT kojima se zna uzrok spadaju na L-dopu osjetljiva DYT i Wilsonova bolest. U Wilsonovoj bolesti se koriste bakar-vezujućim agensi poput penicilamina i trientina te cinkovih soli. (1).

Danas se posebnu važnost pridaje BoNT i DBS kao metodama koje se primjenjuju zadnjih 15-25 godina (1).

5.3.1 Antikolinergici

Ovi lijekovi djeluju na principu blokade muskarinskih receptora u bazalnim ganglijima i u nekih oblika DYT imaju dobar učinak (2). U većini slučajeva imaju bolji učinak ukoliko se počnu primjenjivati u prvim godinama od početka simptoma DYT (17). Koriste se u više oblika DYT, iako se naglašava korištenje kod fokalne DYT u odraslih i ranonastupajuće DYT koja ne odgovara na L-dopu (19). Najpoznatiji u ovoj grupi lijekova je triheksifenidil, a od ostalih se koriste i biperidin, benzotropin, etopropazin, prociklidin i orfanadrin (2). Liječenje triheksifenidilom se započinje niskom dozom koja se svakih nekoliko dana povećava do učinkovite doze od 6-40 mg dnevno (2).

Neke od nuspojave antikolinergika uključuju gubitak memorije, umor, poremećaje spavanja, zamućen vid, konstipaciju, suha usta. Apsolutno su kontraindicirani kod akutnog glaukoma uskog kuta te kod retencije urina i demencije (17).

5.3.2 Dopaminergici

U ovu skupinu spadaju lijekovi koji potiču ili inhibiraju transmisiju i djelovanje dopamina u bazalnim ganglijima (2).

5.3.2.1 L-dopa

L-dopa je prekursor dopamina koji se daje kod njegovog fiziološkog manjka kao što je na L-dopu osjetljiva DYT, a rijetko za bilo koji drugi oblik (2). Radi se o neizravnom agonistu D2-receptora (20). Daje se svoj djeci i mlađim odraslima kao jedan od dijagnostičkih testova za DYT5 (3). Uglavnom se daje do 10 mg/kg na dan tijekom tri mjeseca prije nego što se isključi dijagnoza na L-dopu osjetljive DYT (12). Iako neki autori navode da je korištenje L-dope kao dijagnostičkog sredstva opsolentna metoda zbog današnje mogućnosti genetičkog testiranja te biokemijske analize metabolita cerebrospinalnog likvora (CSL), svakako ju je potrebno provesti (18). Osim L-dope i agonista dopamina u liječenju se često koriste i tetrahidrobiopterin i 5-hidroksitriptofan (1).

L-dopa se u terapiji često koristi kao fiksna kombinacija s inhibitorom dekarboksilaze poput karbidope (17). Karbidopa smanjuje perifernu konverziju L-dope u dopamin i time smanjuje potrebnu dozu L-dope (20). Bolesnici s L-dopa osjetljivom DYT također odlično reagiraju na inhibitore monoaminske oksidaze koji sprječavaju metabolizam dopamina (2). Od nuspojava se spominje mučnina, konstipacija i ortostaza (17).

5.3.2.2 Antagonisti dopamina

U ovu skupinu spadaju lijekovi koji se vežu za dopaminske receptore (antipsihotici) i time sprječavaju učinak dopamina te lijekovi koji potiču njegovu ubrzanu razgradnju (2).

Danas se sve manje koriste tipični antipsihotici u liječenju zbog moguće indukcije tardivne diskinezije i DYT, dok se atipični poput risperidona, olanzapina, kvetiapiana i klopazina koriste više (17, 19).

Klozapin ne uzrokuje ekstrapiramidalne nuspojave, ali je potreban oprez kod primjene zbog rizika od nastupa kardioloških, hematoloških (agranulocitoza) nuspojava te konvulzivnih napadaja (17).

S druge strane, tetrabenazin potiče razgradnju dopamina, s manjim profilom nuspojava i razvoja tardivne DYT kao kod antipsihotika, ali može uzrokovati parkinsonizam, depresiju, anksioznost, insomniju itd. (2).

5.3.3 GABAergički lijekovi

5.3.3.1 Benzodiazepini

Ova skupina lijekova se često koristi u terapiji DYT iako ne postoji niti jedna velika studija koja izričito potvrđuje njihovo djelovanje (17). Predstavnici skupine poput alprazolama, diazepama, klonazepama, i klordiazepoksid potenciraju učinke GABA tako što povećavaju učestalost otvaranja kloridnog kanala na GABA-A receptorima (20). Njihova korist se najviše pokazala kod blefarospazma i tremor-dominantnih oblika DYT, ali i paroksizmalne diskinezije (2). Najčešće korišteni benzodiazepin je klonazepama i njegova prosječna dnevna doza je 1-4 mg (17). Kod naglog prestanka uzimanja lijeka postoji opasnost od konvulzivnih napadaja, stoga se preporuča postupno smanjenje doza (17).

Česte nuspojave su sedacija, depresija i poremećena koordinacija (2), a kontraindikacija mu je teška jetrena bolest (17).

5.3.3.2 Baklofen

Baklofen djeluje kao agonist GABA-B receptora i spada u spazmolitike skeletnih mišića s centralnim djelovanjem (3). Učinkovit je kao diazepam, ali s manjim sedacijskim učinkom (20). Pokazao se djelotvornim kod DYT u kasnom djetinjstvu, osobito kod spasticiteta u donjim udovima (2). Bolesnici s umjerenom DYT i mlađi od 20 godina imaju bolji terapijski odgovor od onih s teškom DYT i u starijoj životnoj dobi (17).

Preporučena dnevna doza je 30-120 mg dnevno (2). Poseban oprez se preporuča kod dijabetičara zbog podizanja razine šećera u krvi, a također je potrebno postupno, a nikako ne naglo smanjenje doze kao i kod benzodiazepina (17).

Nuspojave su sedacija, vrtoglavica, suha usta, gubitak tonusa mišića itd (2). Osim oralne primjene, baklofen se primjenjuje i intratekalno (2).

5.3.4 Ostali miorelaksansi

Ovoj skupini pripada, uz već spomenute češće korištene baklofen i benzodiazepine, veliki broj lijekova različitih mehanizama djelovanja, a koji se koriste zbog bolnih mišića nastalih zbog trajne i opetovane kontrakcije mišića. Neki od tih lijekova su karisprodol, klorzoksazon i metokarbamol (2).

5.3.5 Ostali lijekovi

U liječenju DYT se pokušalo s primjenom brojnih lijekova u nadi za pronalaskom što boljeg odgovora. Tako se osim već navedenih lijekova koriste i neki drugi.

Karbamazepin i ostali antikonvulzivi su korisni kod distoničkih grčeva u paroksizmalnoj kinezigeničkoj diskineziji (2), a od ostalih lijekova se navode intravenski lidokain, riluzol, tizaidin, litij, nabilon itd. (17).

5.4 Botulinum neurotoksin

BoNT je toksin kojeg proizvodi bakterija *Clostridium Botulinum*, uzrokujući bolest zvanu botulizam. Postoji 7 serotipova (A-G) od kojih se samo A i B (pročišćeni i atenuirani) koriste u medicinske svrhe (2).

BoNTA postoji u obliku ona-BoNT, abo-BoNT i inco-Bont, a BoNTB u obliku rima-BoNT (1). U praksi se više koristi BoNTA (7).

Njegov učinak je posljedica blokade oslobađanja acetilkolina na neuromuskularnoj spojnici uzrokujući parezu tog mišića te zbog složenog mehanizma djelovanja neki autori predlažu da se on zove neuromodulatorom, a ne toksinom (10).

Koristi se uglavnom za fokalnu DYT (blefarospazam, cervikalna, laringealna DYT, „pišćev grč“ i DYT udova) iako se može koristiti i kod segmentalne ili generalizirane, ali tada treba pažljivo odabrati one mišiće koji su najviše pogođeni (7). Kod laringealne DYT pokazuje bolji odgovor u abduktorskom tipu (7). Kod cervikalne DYT treba obratiti pozornost na sprječavanje razvoja disfagije (10). Iako postoji mogućnost razvoja nuspojava (koje su u većini slučajeva blage i prolazne), uz pažljivu primjenu, BoNT je iznimno učinkovit u liječenju DYT.

Primjenjuje se kao lokalna intramuskularna injekcija, stoga je prije primjene potrebno odrediti koji je mišić zahvaćen kako ne bi oslabio zdrav i funkcionalan mišić (3). U slučajevima kad je teže odrediti distoničan mišić preporuča se napraviti elektromiografiju ili ultrazvuk (10).

Doziranje ovisi o broju i jačini zahvaćenosti mišića, a svakako treba voditi računa o mogućim štetnim učincima i razvitku imunoloških komplikacija. Istraživanja su pokazala da su doze i do 840 MU (*eng. mouse unit*) sigurne, no u praksi se primjenjuju znatno manje doze (10). Učinak se počinje manifestirati već nakon 2-7 dana i prosječno traje 3-4, nakon čega je potrebno ponoviti aplikaciju (2).

5.4.1 Nuspojave i kontraindikacije

Iako rijedak, problem koji može nastati kod terapije BoNT je nastanak neutralizirajućih protutijela (*eng. BoNT antibodies*, BoNT-AB). Kako BoNT u svojoj strukturi posjeduje strane antigene tako se ovisno o imunološkoj reaktivnosti pacijenta razvijaju BoNT-AB koja neutraliziraju terapijski učinak lijeka i dovode do protutijelima inducirane terapijske neučinkovitosti (*eng. antibody-induced therapy failure*, ABTF) (10). ABTF ovisi o količini BoNT injiciranog u pojedinoj dozi, razmaku između pojedinog apliciranja i imunološkoj kvaliteti samog lijeka (10). *Extensor digitorum brevis* (EDB) test je funkcionalni test koji se provodi pomoću elektromiografije gdje se mjeri CMAP (*eng. compound muscle action potential*) prije i dva tjedna nakon injekcije BoNT. Pad amplitude CMAP govori protiv ABTF (21). Od ostalih nuspojava češći su oni lokalni koji nastaju lokalnom difuzijom injiciranog toksina koji tako oslabljuje okolne mišiće uzrokujući među ostalim ptozu, diplopiju, disfagiju i druge nuspojave ovisno o mjestu injekcije (17). Sistemni učinci su iznimno rijetki, a uključuju bolest nalik gripi 3-5 dana nakon apliciranja (2).

Primjena BoNT je kontraindicirana kod trudnica i dojilja, osoba koje boluju od amiotrofične lateralne skleroze, mijastenije gravis i ostalih neuromuskularnih bolesti (17).

5.5 Kirurški postupci

Kirurško liječenje DYT predstavlja područje neurokirurgije koje se posljednjih dvadesetak godina razvija veoma brzo.

Onim bolesnicima koji imaju iznimno loši odgovor na konzervativno liječenje, bilo zbog razvoja refrakternosti ili kod veoma teških slučajeva bolesti, kao zadnja linija terapije odabiru se određeni kirurški postupci (19).

Oni uključuju perifernu denervaciju, intratekalnu primjenu baklofena (ITB) te najkorišteniju metodu DBS (2). Koja od metoda će se izabrati kao najpogodnija ovisi o pacijentu, tehničkim specifičnostima i postoperativnom oporavku (3).

5.5.1 Duboka mozgovna stimulacija

U slučajevima kad pacijent ne odgovara na oralnu terapiju, a nuspojave su naglašenije od terapijskog efekta samog lijeka te kada liječenje BoNT ne pokazuje učinak, DBS postaje zlatni standard liječenja DYT. Uglavnom su to pacijenti s primarnom generaliziranom ili segmentalnom te tardivnom DYT (7). Ono podrazumijeva kirurški implantirani elektronički uređaj koji modulira neuronalnu aktivnost dijelova *thalamusa*, *nucleusa subthalamusa* (STN) i *globusa pallidusa internusa* (GPi) (22). Djelovanjem na posteroventralni lateralni GPi, DBS aktivira i tako zaustavlja njegovu dezinhibiciju iako i stimulacija STN također pokazuje sličan učinak kao i stimulacija na GPi (3).

Osim navedenog, DBS može modulirati aktivnosti i ventrolateralne i ventromedijalne jezgre talamusa, naročito kod DYT „piščevog grča“ (22). Za razliku od ablativnih metoda (koje se danas iznimno rijetko koriste) koje su uključivale lediranje određenih dijelova mozga, DBS je reverzibilan i podložan točnom podešavanju parametara (lokalizacija, intenzitet, veličina) (22).

DBS se sastoji od jedne ili dvije elektrode koje se nalaze na unaprijed određenom dijelu mozga, i povezane su s generatorom koji je smješten ispod kože prsišta. Njegova zadaća je proizvodnja pulsne stimulacije koje mogu djelovati ekscitacijski i inhibitorno (3).

DBS zahtjeva multidisciplinarni pristup mnogih specijalističkih struka, od neurokirurga, neurologa, neuropsihologa i psihijatra koji moraju utvrditi odsutnost kognitivnih smetnji, psihijatrijskih poremećaja i drugih somatskih bolesti, kako bi se ostvario što bolji učinak (3).

Isto tako, veoma je bitno ispunjavanje ocjenjujućih ljestvica kao i genetičko testiranje za DYT1 jer se pokazalo da ti pacijenti imaju bolji ishod liječenja (23) te preoperativni MR, koji se ponavlja nakon postavljanja stereotaktičnog okvira (3).

Ocjenjujuće ljestvice koje se koriste pri procjeni simptoma pacijenata su FMDRS ljestvica i ljestvica za ocjenu depresije (BADS ljestvica) (3). Njihove vrijednosti se uzimaju u obzir kod odabira bolesnika za DBS.

Smjernice po kojima se zaključuje hoće li se uvesti DBS kao terapija jesu smjernice po MDS-u (*eng. Movement Disorder Society*) i EAN-u (*eng. European Academy of Neurology*). One govore o učinkovitosti i uspješnosti liječenja DBS-om ovisno o karakteristikama bolesnika i oblika DYT (24). U obzir se uzima dob (preporuča se dob <20 godina), trajanje bolesti (<15 godina), pokretljivost, bol, tip DYT, ostale motorne i nemotorne značajke, genetski uzroci, prijašnje operacije itd (24). Genetička istraživanja su bitna osim za dijagnozu DYT1 i za dijagnoze DYT6, koja također pokazuje izvrsne rezultate na GPi stimulaciju (12). Istraživanja i praksa su pokazali da najbolji ishod s najvećom konstantnošću rezultata pokazuju oni s izoliranom generaliziranom DYT, osobito mlađe osobe s kraćim trajanjem bolesti, dok kod onih s izoliranom fokalnom ili segmentalnom DYT rezultati pokazuju veću varijabilnost (2).

Osim prije navedene primarne generalizirane i segmentalne DYT, DBS je odličan izbor i kod cervikalne DYT, dok kod sekundarnih DYT ipak ne pokazuje tako dobar učinak.

Korištenjem DBS, kod bolesnika se može uočiti karakterističan obrazac gubitka određenih simptoma, počevši najprije od govora, miokloničkih i tremor elemenata pa tek nakon par tjedana ili mjeseci toničkih. Istim redoslijedom se simptomi pojavljuju prestankom korištenja DBS (7).

Učinci DBS su vidljivi nakon nekoliko tjedana ili mjeseci i često je potrebno dosta posjeta liječniku dok se reguliraju svi parametri stimulatora kako bi se pogodio optimalan učinak. Osim toga, potrebno je svake 2-4 godine zamijeniti bateriju (2).

5.5.1.1 Nuspojave

Koja od nuspojava bi se mogla pojaviti ovisi o tome je li stimuliran GPi ili STN. Kod GPi DBS često dolazi do razvoja bradikinezije još nezahvaćenih dijelova tijela te poremećaja hoda (2), dok se kod STN DBS ova nuspojava izbjegne, ali može dovesti do diskinezije, porasta tjelesne težine i određenih psihijatrijskih stanja (22).

5.5.2 Periferna denervacija

Ova vrsta pristupa je bila iznimno popularna prije uvođenja terapije BoNT i DBS. Radi se o direktnoj denervaciji distoničkih mišića i danas se preporuča pacijentima sa cervikalnom DYT kod kojih je terapija BoNT i oralnim lijekovima bila neuspješna (2). Posteriorna rizotomija s ili bez miektomije, anteriorna cervikalna rizotomija i mikrovaskularna dekompresija spinalnog akcesornog živca neke su od metoda denervacije (19).

Funkcionalna posteriorna rizotomija (FPR) je izuzetno korisna metoda kod djece sa sekundarnom DYT čiji su glavni simptomi bol i spastičnost. Najprije je potrebno elektrofiziološki pregledati korijen kojeg živca u kojoj mjeri pridonosi nastanku spastičnosti i nakon toga pristupiti potpunom ili djelomičnom presijecanju (3).

Periferna denervacija se može koristiti i kod blefarospazma (miektomija *m.orbicularis oculi* gornje vjeđe, frontalna suspenzija, skraćenje *m. levator palpebrae*) te spazmodične disfonije (sekcija *n. laryngus recurrensa*), ali uglavnom kod teških refrakternih slučajeva na BoNT (2). Kod bilo koje odabrane metode, bitan kriterij je da nije zahvaćen veliki broj mišića, da nema fiksiranog položaja dijela tijela i više od jednog distoničkog pokreta. Najbolji rezultat se vidi kod čistog rotacijskog tortikolisa, laterokolisa, retrorotacijskog tortikolisa i retrokolisa (17). Najčešće nuspojave u liječenju cervikalne DYT su disestezija u denerviranom području te blaga disfagija (19).

5.5.3 Intratekalna primjena baklofena

ITB podrazumijeva ugradnju baklofenske pumpe i administraciju baklofena putem katetera u subarahnoidalni prostor spinalnog kanala gdje dopire do CSL (25).

Prije ugradnje pumpe, injicira se bolus doza baklofena na mjestu lumbalne punkcije kako bi se vidio učinak. Ukoliko pacijent ne odgovara na maksimalno 100 mikrograma, nije kandidat za ITB (25).

Koristi se uglavnom kod djece gdje je DYT udružena sa spasticitetom donjih udova i kod koje terapija antikolinergicima te BoNT nije bila uspješna (19). Maksimalna dnevna doza je 400 mikrograma te ovisi je li uz DYT već razvijen spasticitet ili ne, a pumpa se mora iznova puniti svakih par mjeseci (3).

Prednost intratekalne nad oralnom primjenom jest u tome što veoma mala količina oralno primjenjene doze baklofena prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, s posljedično manjim učinkom na potrebnom mjestu djelovanja, a više izvan njega, uzrokujući brojne nuspojave (25). Iako ima manje nuspojava od oralno primjenjenog baklofena, karakterične su nuspojave vezane uz samu pumpu poput njene disfunkcije, opstrukcije katetera, infekcije opreme itd (2).

5.5.4 Ablativne metode

Palidotomija, talamotomija i subtalamotomija su neke od ablativnih metoda koje su bile korištene prije uvođenja DBS, a baziraju se na fokalnom uništavanju dijelova mozga termoablacijom (3).

Iako se DBS danas češće koristi u odnosu na ove metode, one se još uvijek koriste kod pacijenata kod kojih je DBS kontraindiciran, koji imaju teške oblike DYT s već razvijenim kontrakturama, kod palijativnih slučajeva te onih koji odbijaju DBS liječenje (2).

6. ZAKLJUČAK

DYT je jedan od najučestalijih poremećaja pokreta. Iako DYT u općoj populaciji nema visoku prevalenciju, prepoznavanje, dijagnostika i liječenje ove skupine bolesnika je od iznimne važnosti, posebice zbog činjenice da dio bolesnika ostaje neprepoznat, a samim time i neliječen, što znatno narušava kvalitetu života.

Napretkom medicine i znanosti ova bolest je bolje istražena, što je potaknulo izradu nove klasifikacije DYT, kako bi dijagnostički i terapijski pristup bolesnicima bio još bolji. Klasifikacija je u znatnoj mjeri olakšala prepoznavanje dijagnozu pojedinog oblika DYT, ovisno o vremenu početka bolesti, anatomskoj lokalizaciji, vremenskom obrascu pojavljivanja, pridruženim značajkama i etiopatogenezi bolesti. Posljedično tomu, poboljšana je i olakšana terapijski izbor pojedinih oblika DYT.

Iako je liječenje DYT uglavnom simptomatsko, ono značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika. Danas se osobito ističe liječenje BoNT kod fokalnih DYT te DBS koji postaje zlatni standard u liječenju pacijenata gdje nema odgovora na oralnu ili BoNT terapiju, kao i u liječenju segmentalne i generalizirane DYT. Sukladno tome, u liječenju DYT od iznimne je važnosti multidisciplinarni pristup.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Srđani Telarović na ukazanom povjerenju i pruženoj prilici za pisanje ovog diplomskog rada.

Izuzetno velike zahvale idu mojim roditeljima i bratu Davoru koji su bili velika potpora u mojem obrazovanju i životu općenito te na koje uvijek mogu računati.

Od srca vam hvala!

8. POPIS LITERATURE

1. Skogseid IM. Dystonia--new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2014;129(198):13–9.
2. Jinnah HA. Diagnosis & Treatment of Dystonia. *Neurol Clin.* 2015;33(1):77–100.
3. Dumbović L, Đerke F, Fabijanić U, Njirić N, Meštrović A, Mudrovčić M, et al. Poremećaji pokreta. *Gyrus.* 2015;3(4):206–8.
4. Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare.* Zagreb: Medicinska Naklada; 2009.
5. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Concept and classification of dystonia. *Mov Disord [Internet].* 2013;28(7):863–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3041755>
6. Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;jnnp-2017-316250.
7. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):5–18.
8. Albanese A, Jinnah HA. The New Classification System for the Dystonias: Why Was It Needed and How Was It Developed? *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1(4):280–4.
9. Comella CL. Dystonia: Then and now. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Jan;46(1):66-S69.
10. Dressler D. Botulinum toxin for treatment of dystonia. *Eur J Neurol.* 2010;17(SUPPL. 1):88–96.
11. Hemidystonia [Internet]. Available from: <https://www.dystonia.org.uk/hemidystonia>

12. Zorzi G, Carecchio M, Zibordi F, Garavaglia B, Nardocci N. Diagnosis and treatment of pediatric onset isolated dystonia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Mar;22(2):238–44.
13. Yellajoshiyula D, Liang CC, Pappas SS, Penati S, Yang A, Mecano R, et al. The DYT6 Dystonia Protein THAP1 Regulates Myelination within the Oligodendrocyte Lineage. *Dev Cell*. 2017;42(1):52–67.
14. Camargos S, Scholz S, Simón-Sánchez J, Paisán-Ruiz C, Lewis P, Hernandez D, et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. *Lancet Neurol*. 2008;7(3):207–15.
15. Adam M, Ardinger H, RA P, Al. E. X-Linked Dystonia-Parkinsonism. 2018. 1-36 p.
16. Albanese A, Sorbo F Del, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, et al. Dystonia rating scales: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2013;28(7):874–83.
17. Cloud LJ, Jinnah H. Treatment strategies for dystonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(1):5–15.
18. Wassenberg T, Lin J. L -Dopa in dystonia. *Neurology*. 2017;88:1865–71.
19. Kartha N. Therapeutic challenges in dystonia. *Neurol Clin [Internet]*. 2010;28(4):927–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2010.03.020>
20. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11th ed. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2011. 469-486 p.
21. Mills KR (Gol). *Oxford Textbook of Clinical Neurophysiology*. Oxford Med. Oxford: Oxford University Press; 2016. 291-298 p.
22. Larson PS. *Deep Brain Stimulation for Movement Disorders*. *Neurotherapeutics*.

2014;11(3):465–74.

23. Hu W, Stead M. Deep Brain Stimulation For Dystonia. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2014 Jan 21;3:2. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3902434/>
24. Toda H, Saiki H, Nishada N, Iwasaki K. Update on Deep Brain Stimulation for Dyskinesia and Dystonia: A Literature Review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2016 May 6;56(5):236–48. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4870178/>
25. Walker RH, Danisi FO, Swope DM, Goodman RR, Germano IM, Brin MF. Intrathecal baclofen for dystonia: Benefits and complications during six years of experience. *Mov Disord*. 2000;15(6):1242–7.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19.10.1993. u Karlovcu te živjela do odlaska na fakultet u malom mjestu pored Karlovca, Jaškovu.

Osnovnu školu sam završila u OŠ Slave Raškaj u Ozlju, nakon čega sam upisala opću gimnaziju u Karlovcu. Od malena su me zanimala biomedicinska područja pa je nakon srednje škole moj logičan odabir bio Medicinski fakultet u Zagrebu kojeg sam upisala 2012. godine.

Tijekom studija sudjelovala sam u brojnim CroMSIC aktivnostima, na CROSS studentskom kongresu, a pohađala sam i razne radionice.

Trenutno sam studentica 6. godine, s ukupnim prosjekom ocjena 4,5.

Kroz godine studija razvila sam interes za mnogo grana medicine te se nadam će moja karijera krenuti u smjeru jedne od njih.