

Povezanost simptoma anksioznosti, depresije i stresa sa simptomima poremećaja autonomnog živčanog sustava

Junaković, Anamari

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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:105:960236>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Anamari Junaković

**Povezanost simptoma anksioznosti,
depresije i stresa sa simptomima
poremećaja autonomnog živčanog
sustava**

DISERTACIJA



Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Anamari Junaković

**Povezanost simptoma anksioznosti,
depresije i stresa sa simptomima
poremećaja autonomnog živčanog
sustava**

DISERTACIJA

Zagreb, 2024.

Disertacija je izrađena u Laboratoriju za ispitivanje autonomnog živčanog sustava Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelji rada:

izv. prof. dr. sc. Mario Habek, dr. med.

izv. prof. dr. sc. Milena Skočić Hanžek, dr. med.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA AUTONOMNOG ŽIVČANOG SUSTAVA	1
1.1.3. Autonomni živčani sustav i kontrola krvnog tlaka	6
1.1.3. Autonomni živčani sustav i termoregulacija	7
1.1.4. Autonomni živčani sustav i gastrointestinalna funkcija	8
1.1.5. Autonomni živčani sustav i funkcija mokraćnog mjehura	8
1.1.6. Autonomni živčani sustav i pupilarna funkcija	9
1.2. ISPITIVANJE AUTONOMNOG ŽIVČANOG SUSTAVA	10
1.2.1. Objektivno ispitivanje autonomnog živčanog sustava	11
1.2.2. Subjektivno ispitivanje autonomnog živčanog sustava – upitnik COMPASS-31 ..	14
1.3. POREMEĆAJI AUTONOMNOG ŽIVČANOG SUSTAVA	16
1.3.1. Simptomi poremećaja autonomnog živčanog sustava.....	16
1.3.2. Sindromi ortostatske intolerancije	17
1.3.2.1. Vazovagalna sinkopa	17
1.3.2.2. Ortostatska hipotenzija	18
1.3.2.3. Sindrom posturalne ortostatske tahikardije	20
1.4. DEPRESIJA I AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV	23
1.4.1. Definicija depresije	23
1.4.2. Epidemiologija	23
1.4.3. Klinička slika.....	24
1.4.4. Patofiziologija	25
1.5. ANKSIOZNOST I AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV	27
1.5.1. Definicija anksioznosti.....	27
1.5.2. Anksiozni poremećaji	28
1.5.3. Epidemiologija	30
1.5.4. Neuroanatomska i neuroendokrina osnova anksioznosti	31
1.6. STRES I AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV	32
1.6.1. Definicija stresa.....	32
1.6.2. Neuroanatomija stresnog odgovora.....	36
2. HIPOTEZA	40
3. CILJEVI.....	41
3.1. Opći cilj	41

3.2. Specifični ciljevi.....	41
4. MATERIJALI I METODE.....	42
4.1. Ispitanici.....	42
4.2. Metode.....	43
4.3. Statistička analiza.....	50
5. REZULTATI.....	51
5.1. Deskriptivni podatci.....	51
5.2. Utjecaj simptoma depresije, anksioznosti i stresa na rezultat upitnika COMPASS-31	54
5.3. Prediktori COMPASS-31.....	57
5.4. Korekcija COMPASS-31 s analizom osjetljivosti i specifičnosti.....	66
6. RASPRAVA.....	68
7. ZAKLJUČCI.....	74
8. SAŽETAK.....	76
9. SUMMARY.....	77
10. LITERATURA.....	78
11. KRATKA BIOGRAFIJA.....	94
PRILOZI	
1. Hrvatska verzija upitnika Composite autonomic symptom score-31 (COMPASS-31)	
2. Hrvatska verzija upitnika depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21)	

POPIS OZNAKA I KRATICA

AF/N	autonomno zatajenje/neuropatija (engl. <i>autonomic failure/neuropathy</i>)
ASP	engl. <i>Autonomic symptom profile</i>
AŽS	autonomni živčani sustav
BLA	bazolateralna jezgra amigdale
CAN	središnja autonomna mreža (engl. <i>central autonomic network</i>)
CASS	engl. <i>Composite autonomic score scale</i>
COMPASS-31	engl. <i>Composite autonomic symptom score</i>
cCOMPASS-31	korigirani COMPASS-31 (engl. <i>corrected COMPASS-31</i>)
CRF	kortikotropin-oslobađajući factor (engl. <i>corticotropin releasing factor</i>)
DALYs	engl. <i>Disability-adjusted life yeara</i>
DASS-21	engl. <i>Depression, anxiety and stress scale-21</i>
DBP	dijastolički krvni tlak (engl. <i>diastolic blood pressure</i>)
GAD	generalizirani anksiozni poremećaj
HHN	sustav hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde
HR	puls (engl. <i>heart rate</i>)
LVEF	engl. <i>left ventricular ejection fraction</i>
KOPB	kronična opstruktivna bolest pluća
MSA	multipla sistemska atrofija
MS	multipla skleroza
MZ RH	Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske
nOH	neurogena ortostatska hipotenzija
OH	ortostatska hipotenzija

OKP	opsesivno kompulzivni poremećaj
PD	panični poremećaj
PAF	engl. <i>pure autonomic failure</i>
PFC	prefrontalni korteks
POTS	sindrom posturalne ortostatske tahikardije
PTSD	posttraumatski stresni poremećaj
RSA	respiratorna sinusna aritmija (engl. <i>respiratory sinus arrhythmia</i>)
RR	krvni tlak
SBP	sistoličko krvni tlak (engl. <i>systolic blood pressure</i>)
SF	socijalna fobija
SIPUS	selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina
SSN	sustav simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde
SŽS	središnji živčani sustav
TAŽ	testiranje autonomnog živčanog sustava
TTT	engl. <i>tilt table test</i>
VM	valsalva manevar
VR	valsalva omjer (engl. <i>valsalva ratio</i>)
VVS	vazovagalna sinkopa
VASIS	engl. <i>Vasovagal syncope international study</i>
QSART	engl. <i>quantitative sudomotor axon reflex test</i>

1. UVOD

1.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA AUTONOMNOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Anatomija autonomnog živčanog sustava (AŽS) je kompleksna i uključuje brojna područja središnjeg i perifernog živčanog sustav. AŽS je odgovoran za modulaciju odgovora na unutarnje i vanjske podražaje te na taj način omogućuje održavanje homeostaze (1,2). AŽS regulira krvni tlak, funkciju zjenica, otkucaje srca, znojenje i termoregulaciju, probavu, mokraćne i spolne funkcije. Naziv „autonomni živčani sustav“ predložio je krajem 19. stoljeća engleski fiziolog J. N. Langley smatrajući da mreža živaca koji izlaze iz ganglija izvan središnjeg živčanog sustava (SŽS) funkcionira neovisno od SŽS, te upravlja nevoljnim tjelesnim procesima bez svjesne kontrole (3). Danas znamo da ova predodžba nije točna, međutim naziv AŽS ukorijenjen je u leksikonu medicinskih znanosti. Nadalje, većina stručnjaka iz ovog područja odbacuje ideju da je funkcija AŽS uglavnom nesvjesna, nevoljna i neovisna, te na temelju novih spoznaja smatraju da se funkcija AŽS mijenja u skladu sa svjesnim ponašanjem i proživljenim emocijama (1,4–7).

Komponente perifernog AŽS čine simpatički, parasimpatički i enterički živčani sustav. Zajednička anatomska karakteristika ova tri sustava je da autonomna preganglijska vlakna imaju tanku mijelinsku ovojnica, dok su postganglijska autonomna vlakna nemijelinizirana a inerviraju tkiva i organe u cijelom tijelu (8). Odgovor simpatičkog i parasimpatičkog sustava je često antagonistički i posljedica je visoko koordinirane interakcije unutar SŽS (9). Preganglijski periferni simpatički živčani sustav nastaje iz stanica unutar torakalne regije koja stvaraju sinapse duž paravertebralnih ganglija s 3 cervikalna ganglija, 11 torakalnih ganglija, 4 lumbalna ganglija i 4 do 5 sakralnih ganglija. Preganglijska vlakna simpatičkog sustava su kratka, dok su postganglijska simpatička vlakna duga, što ih čini osjetljivima na metabolička i strukturna oštećenja (8). Neurotransmiter preganglijskih simpatičkih vlakana je acetilkolin, a receptori na pregangliskim vlaknima su nikotinski. Postganglijski neurotransmiter je noradrenalin za sve organe, s adrenergičkim receptorima na perifernim ciljanim tkivima (10). Postoji nekoliko izuzetaka za simpatičke postganglijske neurotransmitere: (1) postganglijski živci žlijezda znojnica oslobađaju acetilkolin i imaju muskarinske receptore, osim na tabanima i na dlanovima gdje se oslobađa noradrenalin kao neurotransmiter; (2) postganglijska vlakna na kromafinskim stanicama u srži nadbubrežne žlijezde oslobađaju acetilkolin; (3) postganglijska vlakna do bubrega oslobađaju

dopamin (8). Preganglijski neuroni parasimpatičkog živčanog sustava napuštaju SŽS u sljedećim kranijalnim živcima: 3. nervus oculomotorius, 7. nervus facialis, 9. nervus glossopharyngeus i 10. nervus vagus, te u 2., 3. i 4. sakralnom živcu (11).

Za razliku od simpatičkog živčanog sustava, periferni parasimpatički živčani sustav nema kontinuirane ganglije duž kralježnice, već ima brojne diskretne ganglije koji se nalaze u blizini ciljanih organa zbog čega su preganglijska vlakna duža, a postganglijska su uglavnom kratka (11). Vagusni živac je glavni izlazni put za parasimpatička vlakana. Preganglijska vlakna u nucleus dorsalis nervi vagii i nucleus ambiguus protežu se do srca, pluća, jetre, gušterače i gastrointestinalnog trakta (8). Vlakna iz nucleus ambiguus uključena su u visceralnu kontrolu glatkih mišića, dok vlakna iz nucleus dorsalis nervi vagii sudjeluju u sekretomotornoj funkciji (8). Preganglijska vlakna stvaraju sinapse na lokalnim postganglijskim vlaknima unutar svakog pojedinog organskog sustava. Parasimpatička vlakna iz sakralne regije potječu iz S2-S4 segmenta kralježničke moždine. Ova preganglijska vlakna inerviraju zdjelice organe gdje se spajaju direktno na lokalnim ganglijima ciljanog organa. Sakralna parasimpatička vlakna inerviraju distalni kolon i genitourinarni trakt, te kontroliraju seksualnu funkciju (12). Acetilkinolin je preganglijski i postganglijski neurotransmiter parasimpatičkog živčanog sustava, no preganglijski receptori su nikotinski, a postganglijski muskarinskog tipa.

Gastrointestinalni trakt se dugo smatrao jednim od mnogih organa koji ima simpatičku i parasimpatičku inervaciju. Međutim, gastrointestinalni sustav je ipak jedinstven, te ima vlastitu komponentu AŽS - enterički živčani sustav (13). Crijevni živčani sustav prima i simpatičke i parasimpatičke podražaje, ali ima svoj jedinstveni ganglijski plexus za daljnju modulaciju autonomne aktivnosti. Parasimpatička kontrola gastrointestinalnog sustava odvija se kroz kraniospinalne živce (vagusni živac i S2-S4 živce), dok se simpatička kontrola ide kroz živce torakolumbalne regije. Sam enterički sustav sastoji se od mreže autonomnih ganglija koji tvore niz plexusa koji ukupno imaju nekoliko stotina milijuna stanica (13).

Tablica 1. Obilježja simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava. Prilagođeno prema McCorry (2).

Simpatikus	Parasimpatikus
Počinje u torakalnim i lumbalnim segmentima kraljezničke moždine (T1-L2)	Počinje u moždanom deblu (kranijski živci III, VII, IX i X) i sakralnoj regiji kraljezničke moždine (S2-S4)
Gangliji su locirani u paravertebralnim simpatičkim ganglijskim lancima ili kolateralnim ganglijima	Terminalni gangliji se nalaze u blizini ili su ugrađeni u ciljno tkivo
Kratka kolinergička preganglijska vlakna; duga adrenergička postganglijska vlakna	Duga kolinergička preganglijska vlakna; kratka kolinergička postganglijska vlakna
Omjer preganglijskih naspram postganglijskih vlakana je 1:20	Omjer preganglijskih naspram postganglijskih vlakana je 1:3
Divergencija koordinira aktivnost neurona u više razine leđne moždine	Ograničena divergencija
Aktivnost često uključuje masovno pražnjenje cijelog sustava	Aktivnost prema pojedinim organima
Glavni neurotransmiter postganglijskih neurona je noradrenalin	Glavni neurotransmiter postganglijskih neurona je acetilkolin
Dominantan tijekom hitnih “fight or flight” reakcija i vježbanja	Dominantan tijekom odmora

Tablica 2. Neurotransmiteri autonomnog živčanog sustava. Prilagođeno prema McCorry (2).

Obilježje	Acetilolin	Noradrenalin	Adrenalin
Mjesto oslobađanja	Svi preganglijski neuroni AŽS-a; svi postganglijski neuroni parasimpatičkog sustava; neki postganglijski neuroni znojnih žlijezda	Većina simpatičkih postganglijskih neurona; nadbubrežna žlijezda (20% izlučivanja)	Nadbubrežna žlijezda (80% izlučivanja)
Receptor	Nikotinski, muskarinski (kolinergički)	$\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ (adrenergički)	$\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ (adrenergički)
Prekid aktivnosti	Enzimska degradacija kolinesteraze	Ponovno unošenje u živčane okrajke; difuzija iz simpatičke pukotine, metabolička transformacija monoamin oksidazom (unutar živčanog terminala) ili katehol-O-metiltransferazom unutar jetre	Metabolička transformacija katehol-O-metiltransferazom unutar jetre

Napori da se poboljša razumijevanje povezanosti autonomne funkcije s određenim centrima u mozgu, uključujući i cerebralni korteks traju do danas, a prema Benarrochovom konceptu središnja mreža autonomnog živčanog sustav (engl. *central autonomic network*, CAN) uključuje sljedeće strukture: kaudalnu ventrolateralnu medulu, nucleus tractus solitarius (NTS), dorzalnu motoričku jezgru vagusa, nucleus ambiguus, rostralnu ventrolateralnu medulu, rafe jezgre, locus ceruleus (LC), periakveduktalnu sivu tvar (PAG), parabrahijalni kompleks jezgri u ponsu, paraventikularne jezgre hipotalamusa, amigdalu i hipokampus, te inzularni, anteriorni cingularni i prefrontalni korteks (10). Najznačajnija je povezanost s motoričkim i medijalnim prefrontalnim korteksom uključenih u kontrolu pokreta, kognicije i afekata a koji su potencijalni izvor središnje aktivacije simpatikusa. Ove spoznaje potencijalna su anatomska osnova psihosomatskih bolesti gdje različita mentalna stanja mogu promijeniti funkciju organa (14).

Leđna moždina koordinira torakolumbalne simpatičke i sakralne parasimpatičke refleksne odgovore koji su modulirani višim razinama središnjeg živčanog sustava (SŽS). Bulbopontini dio moždanog debla uključen je u kontrolu cirkulacije, disanja, gastrointestinalne funkcije i mokrenja, dok pontomezencefalički dijelovi moždanog debla integriraju autonomne funkcije s osjetom boli i bihevioralnim odgovorom na fiziološki stres. Nadalje, dijelovi velikog mozga uključeni u kontrolu autonomne funkcije su hipotalamus, te prednji limbički dijelovi mozga koji uključuju inzulu, prednji cingularni korteks i amigdalu, a ove moždane strukture su važne u integraciji tjelesnih osjeta s emocijama (11). Inzularni korteks prikuplja visceralne, temperaturne i bolne osjete kako bi omogućio integraciju nonciceptivnih informacija s emocionalnom i kognitivnom obradom (15). Dok prednji cingularni korteks preko brojnih veza inzule s prefrontalnim korteksom, amigdalom, hipotalamusom i moždanim deblom kontrolira parasimpatičku i simpatičku funkciju. Amigdala je ključan element emocionalnog autonomnog odgovora i ima važnu ulogu u neuroendokrinom i autonomnom odgovoru (16). Hipotalamus je odgovoran za kontrolu homeostaze i prilagodbu u promjenama u temperaturi, osmolarnosti, hipoglikemiji, cirkadijalnom ritmu, snu, stanju opće pobuđenosti organizma (engl. *arousal*) i ostalim vanjskim promjenama okoline (17). Nadalje, periakveduktalna siva tvar je glavno integracijsko područje između velikog mozga i autonomnih dijelova koji se nalaze u moždanom deblu, a zadužena je za integraciju somatskih i autonomnih reakcija na stres i bol, omogućuje adekvatan kardiovaskularni odgovor, te kontrolira disanje i mokrenje (10). Dorzalni pontini tegmentum (pontini centar za mokrenje) je koordinacijski centar za mokrenje i pomaže u kontroli gastrointestinalne i seksualne funkcije (18). Dok je NTS centar za okus, visceralni osjet, kardijalnu i barorefleksnu funkciju, karotidni mehanorefleks, te gastrointestinalnu pokretljivost.

Parasimpatički preganglijski neuroni nalaze se u nucleus dorsalis nervi vagi i nucleus ambiguus i spajaju je na lokalne ganglije srca, respiratorni sustav, crijeva, jetru i gušteraču. U torakalnim segmentima kraljezničke moždine, od T1 do T2 smješteni preganglijski simpatički neuroni koji kontroliraju krvni tlak, termoregulaciju i preraspodjelu protoka krvi tijekom aktivnosti i stresa, dok sakralni segmenti, od S2 do S4 kontroliraju mokrenje, defekaciju i seksualnu funkciju (8).

1.1.3. Autonomni živčani sustav i kontrola krvnog tlaka

Prilikom prijelaza iz ležećeg u uspravni položaj tijela dolazi do odljeva 500-1000 ml krvi iz prsnog koša u donje ekstremitete i spleničku vaskulaturu zbog djelovanja gravitacije. Ovaj odljev tekućine uzrokuje povećanje u hidrostatskom tlaku donjih ekstremiteta i torakalnim krvnim žilama što dovodi do dodatnih 10% pomaka u volumenu plazme od intravaskularnog do intersticijskog prostora u gravitacijski ovisnim dijelovima tijela (19). Promjene volumena uzrokuju i smanjenje venskog protoka, smanjenje udarnog volumena, a potom i smanjenje arterijskog tlaka. Baroreceptori aorte i karotida otkrivaju promjene u arterijskom tlaku, te dolazi do aktivacije barorefleksnog signala koji dovodi do promjene središnje aktivnosti. Aferentni podražaj održava kardiovaskularnu homeostazu modulirajući minutni volumen srca i periferni vaskularni otpor.

Hemodinamski odgovor koordinira se kroz brojne strukture SŽS, a uključuju: hipotalamus, amigdalnu, inzularni korteks, periventrikularnu sivu tvar, NTS, parabrahijalni kompleks i ventrolateralnu medulu (10). Ova središnja mreža struktura SŽS šalje aferentne signale kroz preganglijska simpatička i parasimpatička vlakna omogućujući aktivaciju kompenzatornih kardiovaskularnih mehanizama radi ublažavanja promjena u krvnom tlaku. Promjena arterijskog krvnog tlaka aktivira baroreceptore u karotidnom sinus i luku aorte. Baroreceptori su zapravo mehanoreceptori koji se nalaze u adventiciji krvne žile a inerviraju ih nervus glossopharyngeus i nervus vagus (20). Baroreceptori reagiraju na rastezanje krvne žile koje je izazvano promjenom arterijskog krvnog tlaka. Ulaz iz baroreceptora u SŽS je putem monosinaptičkih eksitacijskih glutaminičkih vlakana u NTS, koja su ujedno i odgovorna za koordinaciju i integraciju kardiovaskularnog refleksa. Aferentni ulazi iz srčanih receptora, baroreceptora i kemoreceptora su integrirani u NTS (21). Nadalje, NTS moćno kontroliraju kardioinhibicijski vagalni izlazni put koji uzrokuje brze promjene pulsa, također modulira lučenje vazopresina putem projekcija na magnocelularne neurone supraoptičke i paraventrikularne jezgre hipotalamusa. Putovi koji

kontroliraju krvni tlak modulacijom perifernog vaskularnog otpora, uključuju glutaminergičke projekcije iz rostralnih ventrolateralnih neurona medule do preganglijskih neurona intermedijolateralnih kolumni kralježničke moždine. Postganglijski živci tvore plexuse koji se nalaze unutar adventicije krvne žile, gdje luče glavni simpatički neurotransmiter noradrenalin, neuropeptid Y (NPY) i ATP. Vrijeme između signala i vazokonstrikcije generalno iznosi od 1-3 sekunde (20). Parasimpatički kardioinhibicijski put sastoji se od kolinergičkih projekcija vagusnih preganglijskih neurona u nucleus ambiguus do srčanih ganglijskih neurona koji pružaju kontrolu pulsa (engl. *beat to beat control*). No najčešće samo porast pulsa nije dovoljan za održavanje odgovarajućeg minutnog volumena srca u slučaju pada arterijskog krvnog tlaka (20).

1.1.3. Autonomni živčani sustav i termoregulacija

Termoregulacija u ljudi je izuzetno složena. Hipotalamus regulira tjelesnu temperaturu kroz preoptičke neurone i anteriorni hipotalamus. U hipotalamusu se integiraju informacije o temperaturi koje dolaze iz kože. Ako neuroni hipotalamusa dobiju informaciju o odklonu tjelesne temperature od osnovne zadane vrijednosti (engl. *set point*) dolazi do niza aktivnosti za ponovnu stabilizaciju sustava. Autonomna kontrola tjelesne temperature posredovana je kroz nekoliko mehanizama: (1) drhtanjem, (2) termogenezom bez drhtanja, (3) modulacijom kožnog krvotoka, (4) modulacijom znojenja i (5) piloerekcijom (22,23). Drhtanje se modulira kroz stražnji hipotalamus, a eferentna vlakna se šalju u tegmentum, ponsa, retikularnu formaciju i rubrospinalni put. Zanimljivo je da je drhtanje posljedica autonomne kontrakcije skeletnih mišića koja povećava proizvodnju topline, unatoč činjenici da je posredovana somatskim motoričkim vlaknima. Termogeneza bez drhtanja odvija se aktivacijom simpatičkog i simpatoadrenalnog sustava za modulaciju metaboličke aktivnosti. Izravna simpatička stimulacija smeđe masti uzrokuje termogenezu, ali smatra se da je to isključivo neonatalni fenomen. Međutim, neka istraživanja ukazuju na mogućnost da je očuvana i funkcionalna, i kod odraslih osoba (22). Nadalje, kontrola kožnog krvotoka učinkovit je mehanizam za toplinsku regulaciju, koja je zasnovana na simpatičkoj vazokonstrikciji u udovima. Kod inhibicije ovog mehanizma dolazi do značajne periferne vazodilatacije. No u hladnom okolišu visoki tonus simpatikusa uzrokuje vazokonstrikciju arteriovenskih anastomoza i kontrakciju površinskih vena, što rezultira minimalnim gubitkom topline. U toplom okruženju odvija se obrnut proces, vazokonstrikcija je smanjena, arteriovenske anastomoze i površinske vene su dilatirane što omogućuje gubitak topline. Mnogobrojne žlijezde

znojnice, njih oko nekoliko milijuna raspoređeno je po tijelu i svojom dominantno ekskrecijskom funkcijom potpora su termoregulaciji. Postganglijska simpatička kolinergička aktivacija znojnih žlijezda uzrokuje pulsirajuće oslobađanje znoja po tijelu, na način koji je ovisan o stimulaciji (engl. *stimulated dependant manner*) (24).

1.1.4. Autonomni živčani sustav i gastrointestinalna funkcija

Pokretljivost crijeva je pod kontrolom enteričkog živčanog sustava, koji je moduliran preko parasimpatičkih eferentnih vlakana (vagalnih i sakralnih) i preko torakolumbalnih simpatičkih eferentnih vlakana (25,26). Parasimpatički signali primarno su ekscitacijski za crijeva, dok su simpatički inhibicijski za crijeva, ali ekscitacijski za sfinktere. Koordinacija glatkih mišića tijekom uzimanja hrane i probavljanja modulirana je i parasimpatičkim i simpatičkim živčanog sustava. Tijekom gutanja donji ezofagealni sfinkter se otvori i ostaje otvoren prosječno 8 sekundi dok bolus hrane ne prođe do želuca, tada se sfinkter zatvori te na taj način spriječi refluks (25). Defekacija se odvija kroz koordiniranu involviranost simpatičkog i parasimpatičkog djelovanja na enterički sustav. Sakralni parasimpatički eferentna vlakna inhibiraju rektalni sfinkter i povećavaju intraabdominalni tlak, dok simpatička lumbalna vlakna izazivaju kontrakcije unutarnjih i vanjskih rektalnih sfinktera koji omogućuju održavanje kontinencije (26).

1.1.5. Autonomni živčani sustav i funkcija mokraćnog mjehura

Kontrola funkcije mokraćnog mjehura uključuje dvije funkcije: (1) funkciju zadržavanja mokraće bez inkontinencije, i (2) funkciju izbacivanja mokraće u odgovarajuće vrijeme. Pojačana parasimpatička funkcija omogućuje mokrenje, a povećana simpatička funkcija omogućuje zadržavanje urina (18). Zadržavanje mokraće posredovano je simpatičkim preganglijskon vlaknima torakolumbalnog segmenta koji tvore simpatički lanac koji prelazi u paravertebralne ganglije hipogastričnog i zdjeličnog plexusa (27). Postganglijska sinapsa na simpatičkim vlaknima glatkih mišića mokraćovoda i baze mokraćnog mjehura osigurava kontrakciju uretre i vanjskog sfinktera uretre sprečavajući istjecanje mokraće, odnosno sprečavajući inkontinenciju (27). Aferentni signal koji dolazi iz mokraćnog mjehura do periakveduktalne sive tvari omogućuje početak voljnog

mokrenje. To dovodi do aktivacije spinobulbarnog puta što rezultira stimulacijom parasimpatičkih putova koji na mjehur djeluju ekscitacijski, a na glatke mišiće uretre inhibicijski. Početkom pražnjenja mjehura smanjuje se intrauretralni tlak, što je povezano s opuštanjem dna zdjelice nakon čega slijedi kontrakcija detruzora i povećani intravezikularni tlak koji se održava sve dok se mjehur potpuno ne isprazni (28).

1.1.6. Autonomni živčani sustav i pupilarna funkcija

Pupilarna funkcija je pod kontrolom AŽS. Parasimpatička preganglijska vlakna iz Edinger-Westphal jezgre tvore sinapse s cilijarnim ganglijem, gdje postganglijska vlakna kroz kratki cilijarni živac inerviraju pupilarni sfinkter. Povećanje parasimpatičke aktivnosti uzrokuje sužavanje zjeničnog sfinktera (29).

Tablica 3. Rezultat simpatičkog i parasimpatičkog učinka na organe i organske sustave. Prilagođeno prema Novak, McCorry, Karemaker (2,30,31).

Organ/ sustav	Simpatikus („flight or fight“)	Parasimpatikus („rest and digest“)
Oči	Dilatacija pupile (mioza) Relaksacija cilijarnog mišića (vid na daleko)	Konstrikcija pupile (midrijaza) Relaksacija cilijarnog mišića (vid na blizu)
Suzne žlijezde	Inhibicija	Stimulacija/sekrecija
Žlijezde slinovnice	Inhibicija	Stimulacija/ sekrecija
Srce	Ubrzava, povećana ionotropnost i kronotropnost	Usporava, smanjena ionotropnost i kronotropnost
Krvne žile	Konstrikcija većine krvnih žila; osim za vrijeme vježbanja kad širi krvne žile u skeletnim mišićima	Minimalan utjecaj ili nema utjecaja
Bronhi	Bronhodilatacija	Bronhokonstrikcija
Žlijezde znojnice	Stimulacija znojenja	Nema inervacije
Želudac i crijeva	Inhibicija, snižava aktivnost žlijezda i mišića probavnog sustava, vazokonstrikcija i konstrikcija sfinktera	Stimulacija, povećava pokretljivost crijeva i sekreciju u probavnom sustavu, relaksira sfinktere
Pankreas	Povećava sekreciju enzima i inzulina	Smanjena sekrecija enzima i inzulina
Jetra	Povećava proizvodnju glukoze	Nema utjecaja
Nadbubrežna žlijezda	Sekrecija epinefrina i noradrenalina	
Urinarni trakt	Relaksacija m.detrusor, kontrakcija sfinktera	Kontrakcija m. detrusor, relaksacija sfinktera
Mokraćni mjehur	Relaksacija	Kontrakcija
Penis	Ejakulacija	Erekcija
Vagina, klitoris	Nema utjecaja	Otok/erekcija
Koagulacija		Povećava
Masno tkivo	Povećava lipolizu	Nema utjecaja
Imunološki sustav	Supresija	Aktivacija

1.2. ISPITIVANJE AUTONOMNOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Zadnjih nekoliko desetljeća razvijeni su osjetljivi, neinvazivni i validirani neurofiziološki testovi funkcije AŽS koji omogućuju standardiziranu procjenu težine i distribucije poremećaja AŽS (32). S obzirom na to da je AŽS nedostupan za izravno neurofiziološko ispitivanje, klinički testovi funkcije AŽS obično procjenjuju odgovor krajnjeg organa na specifičnu fiziološku provokaciju. Osobe sa simptomima AŽS-a često su klinički izazovne jer se mogu prezentirati polimorfnom simptomatologijom koja može obuhvaćati više organskih sustava. Međutim, desetljeća kliničkog rada na dijagnostičkim testovima za AŽS omogućila su definiranje fiziologije AŽS u zdravlju i obrasce autonomne disfunkcije u specifičnim bolestima (32). Stoga je cilj ispitivanja AŽS otkriti karakteristične obrasce zatajenja ili hiperfunkcije AŽS koja mogu biti povezana s nekim poremećajem ili bolesti (32). Nadalje, rezultati mogu pomoći u ranoj dijagnozi, praćenju kliničkog napredovanja i procijeniti odgovor na liječenje, dok normalni rezultati testiranja AŽS mogu pružiti objektivni dokaz da ozbiljno zatajenje funkcije AŽS nije prisutno (32).

Kako bi rezultate istraživanja u kliničkoj praksi mogli generalizirati postignut je konsenzus o definiranju poremećaja AŽS, te konsenzus o metodologiji ispitivanja AŽS. Shodno navedenome trenutno važeći konsenzus definiran je od strane *European Federation of Autonomic Societies* (EFAS), *American Autonomic Society* (AAS) i *European Academy of Neurology* (EAN) (32-35).

1.2.1. Objektivno ispitivanje autonomnog živčanog sustava

Ispitivanje AŽS provodi se indirektno evaluacijom odgovora ispitanih kardiovaskularnih refleksnih preko Valsalva manevra, testa dubokog disanja i ortostatskog odgovora na test pasivnog stajanja. Dobiveni odgovori kvantificiraju se pomoću ljestvice *Composite Autonomic Score Scale* (CASS) koja je korigirana s obzirom na spol i dob, tako se maksimalno 4 boda dodjeljuju za adrenergičko oštećenje, po 3 boda za kardivagalno i sudomotorno oštećenje. Bolesnici s rezultatom 3 ili manje na CASS ljestvici imaju blago autonomno oštećenje, oni s rezultatom 4 do 6 imaju umjereno autonomno oštećenje, a oni s rezultatom od 7 do 10 imaju teško autonomno zatajenje (36,37).

Tablica 4. CASS ljestvica za procjenu sudomotorne, adrenergičke i kardivagalne funkcije autonomnog živčanog sustava. Prilagođeno prema Novak (38).

Adrenergički indeks
1=rana faza II pad srednjeg RR-a < 40 i > 20 mmHg ili kasna faza II nema oporavak RR-a na baseline vrijednosti ili smanjenje tlaka pulsa za $\leq 50\%$ od baseline vrijednosti
2=rana faza II pad srednjeg RR-a < 40 i > 20 mmHg + odsutna kasna faza II ili IV
3=kasna faza II pad srednjeg RR-a > 40 mmHg + odsutna kasna faza II i IV
4=kriteriji za 3 + ortostatska hipotenzija
Kardiovagalni indeks
1 = RSA ili VR blago snižen (iznad 50% minimuma)
2 = RSA ili VR snižen za < 50% minimuma
3 = RSA i VR snižen za < 50% minimuma
Sudomotorni indeks
1 = abnormalan nalaz na jednom mjernom mjestu na QSART ili uzorak ovisan o dužini (volumen znojenja na distalnom mjestu < 1/3 proksimalnog mjesta) ili stalna aktivnost znojenja
2 = abnormalan nalaz na jednom mjernom mjestu na QSART < 50% donje granice normale
3 = abnormalan nalaz na ≥ 2 mjerna mjesta na QSART < 50% donje granice

Skraćenice: RR, krvni tlak; RSA, sinusna respiratorna aritmija; VR, valsalva omjer; QSART, *quantitative sudomotor axon reflex test*.

Valsalva manevar (VM) izvodi se na standardizirani način, tako da ispitanik puše u špricu i izdahom podigne stup žive na tlakomjeru do 40 mmHg kroz 12-15 sekundi (38). VM ima četiri glavne faze. U I. fazi dolazi do prolaznog porasta krvnog tlaka zbog povećanog intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka koji uzrokuje mehaničku kompresiju aorte. U ranoj II. fazi dolazi do pada tlaka zbog smanjenog venskog povrata i udarnog volumena srca što dovode do pada minutnog volumena srca, uslijed čega dolazi do povećanja perifernog otpora zbog eferentne simpatičke aktivnosti, te fiziološki unutar 4 sekunde dolazi do zaustavljanja daljnjeg pada tlaka. III. faza je isključivo mehanička i traje 1-2 sekunde, tijekom kojih dolazi do pada tlaka uslijed iznenadnog pada intratorakalnog tlaka. U IV. fazi venski povratak krvi i minutni volumen vraćaju se u normalu, dok su arteriole i dalje u vazokonstrikciji, zbog čega dolazi do porasta tlaka iznad osnovnih vrijednosti (engl. *overshoot*). Također, poznato je da je II. faza primarno pod perifernom α -adrenergičkom funkcijom, dok je IV. faza pod β -adrenergičkom kontrolom (39). U kliničkom radu VM koristi se za procjenu adrenergičke funkcije. Istraživanje na zdravoj kontrolnoj skupini i 3 skupine bolesnika izjednačenih po dobi i spolu s različitim stupnjem adrenergičkog oštećenja pokazalo je da su procjene faza VM osjetljivije i informativnije od podataka dobivenih samo iz odgovora krvnog tlaka na ortostatski stres (39).

Test na nagibnom stolu ili tilt table test (TTT) je pasivno stajanje pod nagibom od 70° pri čemu zbog djelovanja sila gravitacije dolazi do preraspodjele krvi iz cerebralne i torakalne cirkulacije prema spleničkoj i vaskulaturi donjih ekstremiteta. U prve tri minute stajanja 500-800 ml krvi, ili približno 10% ukupnog volumena krvi i 25% torakalnog volumena krvi, pomiče se prema dolje, odnosno prema abdomenu i donjim ekstremitetima (40). Kod zdravih osoba prilagodba na uspravni položaj tijela podrazumijeva rasterećenje karotidnih i kardiopulmonalnih baroreceptora, što dovodi do refleksnog povećanja simpatičkog adrenergičkog tonusa te posljedično dolazi do povišene periferne vazokonstrikcije i puls. Kod ortostatske hipotenzije i ortostatske intolerancije odgovor AŽS na ortostatski stres je nedostatan (32). Pasivno stajanje na nagibnom stolu izaziva veći ortostatski stres zbog toga što izostaje kontrakcija mišića na nogama, te u usporedbi s aktivnim stajanjem tijekom prvih 30 sekundi dolazi do veće redukcije krvnog tlaka i ukupne periferne rezistencije, i u konačnici većeg porasta pulsa i minutnog volumena srca (41). Optimalno trajanje tilt table testa ovisi o kliničkom problemu, no najčešće se trajanje kreće od 10 do 40 minuta (3,35,42).

Kardiovagalna funkcija ispituje se kvantificiranjem odgovora pulsa na VM i test dubokog disanja. Utjecaj vagusnog živca na varijabilnost otkucaja srca važan je aspekt reguliran AŽS. Parasimpatička regulacija događa se brže od promjena u kardiovaskularnoj adrenergičkoj funkciji.

Respiratorna sinusna aritmija (RSA) posljedica je isključivo vagalne modulacije i to aferentnih i eferentnih vlakana, iako u normalnim stanjima postoji i centralna i periferna simpatička aktivnost (43).

1.2.2. Subjektivno ispitivanje autonomnog živčanog sustava – upitnik COMPASS-31

Klinički simptome poremećaja AŽS-a možemo mjeriti i pomoću upitnika *Composit Autonomic Symptom Score-31* (COMPASS-31) (44). Upitnik COMPASS-31 je osmišljen za sveobuhvatnu procjenu ozbiljnosti i distribucije simptoma, te za procjenu autonomnog funkcionalnog kapaciteta bolesnika s poremećajem AŽS. Predstavljen je od strane Slettena i sur. 2012. godine i od tada se koristi u kliničkom i znanstveno-istraživačkom radu. COMPASS-31 je skraćena verzija ranije korištenog upitnika *Autonomic Symptom Profile* (ASP) koji sadrži 169 pitanja i 11 domena. No zbog opsežnosti i problema s točnim izračunom rezultata razvijena je kraća verzija koja sadrži 31 pitanje i 6 domena funkcije AŽS-a: (1) ortostatska intolerancija, (2) vazomotorna, (3) sekretomotorna, (4) gastrointestinalna, (5) domena mokraćnog mjehura i (6) pupilomotorna domena. Rezultat može biti od 0 do 100, s tim da viši rezultat ukazuje na više ili na gore simptome autonomne disfunkcije (44).

Upitnik COMPASS-31 je preveden na hrvatski jezik i validiran na 179 bolesnika s multiplom sklerozom (45). Nekoliko istraživanja pokazalo je da je upitnik COMPASS-31 pouzdan za procjenu oštećenja AŽS-a kod polineuropatije malih vlakana, autonomne neuropatije, fibromialgije, diabetesa melitusa, Parkinsonove bolesti i multiple skleroze (46-51). Također, potvrđeno je da rezultati COMPASSA-31 u određenim domenama omogućuju razlikovanje POTS-a i autonomnog zatajenja/neuropatije (AF/N), pri čemu povišene vrijednosti u domeni ortostatske intolerancije i pupilomotorna domena ukazuju na POTS, dok sekretomotorna, vazomotorna, gastrointestinalna i domena mokraćnog mjehura upućuju na AF/N (52).

Tablica 4. Domene upitnika COMPASS-31, broj pitanja po domeni i bodovanje. Prilagođeno prema Sletten (44).

Domena	Broj pitanja po domeni	Max. rezultat
Ortostatska	4	40
Vazomotorna	3	5
Sekretomotorna	4	15
Gastrointestinalna	12	25
Mokraćni mjehur	3	10
Pupilomotorna	5	5
Ukupno	31	100

1.3. POREMEĆAJI AUTONOMNOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Poremećaji autonomnog živčanog sustava (autonomna disfunkcija ili disautonomija) je pojam koji opisuje skupinu poremećaja i bolesti kod kojih nalazimo poremećaj funkcije ili oštećenje strukture komponenti autonomnog živčanog sustava. Smatra se da danas u svijetu oko 70 milijuna ljudi boluje od nekog oblika disautonomije (53). Podjednako obolijevaju žene i muškarci (53). Generalizirano autonomno zatajenje nastaje zbog oštećenja i simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava, a karakterizirano je hipofunkcijom AŽS. Hiperfunkcija AŽS također može biti generalizirana, ali i lokalizirana (30). Nadalje, tijek poremećaja AŽS može biti kontinuiran ili intermitentan; akutan, subakutan ili kroničan. Također, oštećenje može biti preganglijsko, postganglijsko ili miješano (54).

Poremećaji AŽS mogu biti primarni ili sekundarni u sklopu drugih bolesti, najčešće neurodegenerativnih, kao što su multipla skleroza, autonomne neuropatije, Parkinsonova bolest, multipla sistemska atrofija (MSA) (30). Nadalje, poremećaje AŽS možemo podijeliti na strukturne i funkcionalne. Strukturni poremećaji su uzrokovani oštećenjem središnjeg ili perifernog živčanog sustava, a najčešće se manifestira ortostatskom hipotenzijom (OH), dok se funkcionalni poremećaji najčešće manifestiraju vazovagalnom sinkopom (VVS) i sindromom posturalne ortostatske tahikardije (POTS).

1.3.1. Simptomi poremećaja autonomnog živčanog sustava

Simptomi poremećaja autonomne funkcije su brojni, a ovise o organu koji je zahvaćen oštećenjem AŽS. Generalno, simptomi se mogu podijeliti na ortostatske, neortostatske i difuzne (30). Ortostatski simptomi su: omaglica ili vrtoglavica, palpitacije, drhtavica ili tremor, osjećaj opće slabosti, mučnina, bljedoća, zamućen vid, hiperhidroza ili hipohidroza, osjećaj nadolazeće nesvjestice, intolerancija fizičkog napora/vježbanja, bol u vratu.

Neortostatski su: disfagija, žgaravica, refluks, mučnina, povraćanje, prerani osjećaj sitosti, nadutost, proljev, zatvor, bolovi u trbuhu, nepotpuno pražnjenje mokraćnog mjehura, inkontinencija, suhe oči, suha usta, impotencija, erektilna disfunkcija, promjene u boji i teksturi kože, gubitak kose, hiperemija, hladna stopala, netolerancija hladnoće/vrućine (30).

A difuzni simptomi su: umor, poremećaji spavanja, migrene i kognitivne poteškoće (engl. *brain fog*) (30).

1.3.2. Sindromi ortostatske intolerancije

Ortostatska intolerancija je specifičan pojam koji u neurologiji AŽS opisuje simptome koji se javljaju neposredno nakon ustajanja i ublažavaju se povratkom u ležeći položaj, a u odsutnosti bilo kojeg sistemskog poremećaja (30). Ortostatski simptomi koji se mogu javiti kod kardiovaskularnih, respiratornih, metaboličkih ili sustavnih poremećaja ne smatraju se dijelom sindroma ortostatske intolerancije. Najčešći poremećaji ortostatske intolerancije su POTS, VVS i OH.

1.3.2.1. Vazovagalna sinkopa

Vazovagalna, refleksna ili neurokardiogena sinkopa (VVS) je prolazni gubitak svijesti koji nastaje zbog prolazne cerebralne hipoperfuzije, te je karakteriziran brzim početkom, kratkim trajanjem i potpunim oporavkom (54). U podlozi vazovagalne sinkope je refleks koji dovodi do globalne hipotenzije i smanjenog minutnog volumena srca.

U kliničkoj praksi VVS je najčešći uzrok gubitka svijesti (55,56). Životna kumulativna učestalost sinkopa kod žena je nešto veća nego kod muškaraca, i iznosi oko 5% za žene u dobi od 20-29 godina (57,58), dok je prosječna prevalencija u općoj populaciji oko 22% (60).

VVS uzrokovana je abnormalnim ili pretjeranim autonomnim odgovorom na različite podražaje, od kojih su najčešći stajanje i emocije (55).

Patofiziološka klasifikacija bazira se na mehanizmima koji dovode do pada sistemskog krvnog tlaka kao glavnog uzroka cerebralne hipoperfuzije sa smanjenjem cerebralnog protoka koji je glavno obilježje vazovagalne sinkope. Takav iznenadni prekid cerebralnog protoka na samo 6-8 sekundi uzrokovat će potpuni gubitak svijesti (54,60). Sistemski krvni tlak rezultat je minutnog volumena srca i ukupnog perifernog otpora (engl. *total peripheral resistance*), a pad bilo kojeg može izazvati sinkopu. Glavni uzroci nižeg ukupnog perifernog otpora su smanjena refleksna aktivnost koja uzrokuje vazodilataciju zbog sniženog tonusa simpatikusa, ovaj mehanizama najčešće je u podlozi vazodepresorne sinkope, zatim funkcionalno ili strukturno oštećenje AŽS uslijed čega dolazi do nedostatne simpatičke vazokonstrikcije u stajanju (6,54). Smanjen minutni volumen srca uzrokovan je refleksnom bradikardijom koja je u podlozi kardioinhibitorne sinkope, zatim strukturnim bolestima srca i pluća (aritmije, plućna embolija, plućna hipertenzija), te kronotropnom i ionotropnom inkompetencijom zbog oštećenja AŽS. Također, ovi primarni

mehanizmi mogu međusobno djelovati na različite načine, pa nakupljanje krvi u venama i neadekvatan venski povrat mogu uzrokovati neadekvatan odgovor na ortostazu, te posljedično uzrokovati sinkopu. Nadalje, snižen ukupni periferni otpor može uzrokovati nakupljanje krvi ispod dijafragme, smanjujući venski povrat a time i minutni volumen srca (62,63).

Tri su najčešće tipa VVS prema hemodinamskom odgovoru na TTT, a prema VASIS klasifikaciji: (1) miješana, (2) vazodepresorna i (3) kardioinhibitorna. Najčešće je VVS miješanog tipa, a obilježena je padom krvnog tlaka i pulsa, VVS vazodepresornog tipa karakterizirana je samo padom krvnog tlaka, dok kod VVS kardioinhibitornog tipa dolazi do pada pula ispod 40/min ili do razvoja asistole (30,64).

Izolirana VVS ima dobru prognozu, osim kad je povezana s autonomnim zatajenjem ili ortostatskom hipotenzijom (30). Liječenje je uglavnom nefarmakološko.

1.3.2.2. Ortostatska hipotenzija

Ortostatska hipotenzija (OH) je često kliničko stanje obilježeno značajnim padom krvnog tlaka neposredno nakon ustajanja i vrlo često praćeno simptomima ortostatske intolerancije. Prevalencija je oko 5% u odraslih osoba srednje dobi, dok kod osoba starijih od 60 godina prevalencija se procjenjuje na čak više od 20% (65). Razlozi veće učestalosti OH u osoba starije životne dobi vjerojatno je multifaktorijalni, a mogu uključivati veću učestalost neurodegenerativnih bolesti, pothranjenost, dekondicioniranost, upotrebu brojnih lijekova koji mogu pogoršati OH, te fiziološke promjene povezane sa starenjem (66). Nažalost, prognoza nije uvijek dobra, osobito kod starijih osoba kad je OH u komorbiditetu s nekom neurodegenerativnom bolesti jer povećava rizik padova, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata, te na taj način značajno narušava kvalitetu života (66-68).

OH se definira kao trajno sniženje sistoličkog krvnog tlaka za 20 mmHg i/ili dijastoličkog za 10 mmHg u trajanju od tri minute u stojećem položaju ili u TTT-u (33). Bolesnici mogu imati simptome ortostatske intolerancije, no oni nisu nužni za postavljenje dijagnoze (69).

OH se klasificira na temelju dvije sheme: (1) na temelju patofiziologije, razlikujemo neneurogeni i neurogeni (nOH); (2) na temelju vremenskih promjenama krvnog tlaka u ortostazi, razlikujemo klasičnu OH, odgođenu OH i inicijalnu OH (66).

Klasična OH obilježena je trajnim smanjenjem sistoličkog krvnog tlaka za najmanje 20 mmHg ili/i dijastoličkog za najmanje 10 mmHg unutar tri minute od ortostaze, aktivne ili pasivne

(66). Većina klasičnih, neneurogenih slučajeva OH će imati kompenzatornu tahikardiju (≥ 25 otkucaja u minuti) pri stajanju, dok je ovaj odgovor značajno smanjen u nOH (< 20 otkucaja u minuti) zbog autonomnih oštećenja koja utječu na simpatičku i parasimpatičku modulaciju pulsa (70).

Odgođena ortostatska hipotenzija obilježena je simptomima posturalne intolerancije, kao i kod klasične OH, ali se javljaju nakon treće minute ortostaze. Longitudinalna istraživanja pokazuju da više od polovice bolesnika s odgođenom OH tijekom razdoblja od 10 godina razvije neku progresivnu neurodegenerativnu bolest, što bi moglo ukazivati da je odgođena OH rani oblik adrenergičke disfunkcije s lošom prognozom (71).

Inicijalna OH se definira kao prolazno smanjenje sistoličkog krvnog tlaka za najmanje 40 mmHg ili smanjenje dijastoličkog krvnog tlaka za najmanje 20 mmHg unutar 15 sekundi od stajanja, obično praćeno trenutnim simptomima cerebralne hipoperfuzije a koji regrediraju unutar 45 do 60 sekundi od njihova početka (72). Za razliku od klasične i odgođene varijante OH, čini se da inicijalna OH nije povezana s povećanim rizikom od pobolijevanja ili smrtnost, iako kod nekih osoba može biti predispozicija za sinkopu (73). Smatra se da je inicijalna OH uzrokovana kašnjenjem vazokonstriktivne kompenzacije neposredno nakon nastupa ortostaze. Ovaj fenomen se često viđa kod mladih, inače zdravih osoba, ali općenito ne zahtijeva medicinsku intervenciju (72,74).

Nadalje, neneurogena OH je najčešći oblik OH i nije uzrokovana oštećenjem AŽS već je najčešće posljedica arterijske hipotenzije uzrokovane smanjenim intravaskularnim volumenom uslijed dehidracije ili teške anemije što dovodi do nižeg minutnog volumen srca te posljedično hipotenzije. No uzroci mogu biti i nakupljanje krvi u venama nogu uslijed dužeg stajanja ili zbog proširenih vena, vazodilatacija uzrokovana alkoholom i postprandijalna dilatacija spleničkih krvnih žila s posljedičnim smanjenjem venskog povratka prema srcu (70,75). Također, neneurogena OH česta je u sklopu nekih kroničnih bolesti, tako je, na primjer prevalencija kod bolesnika sa zatajenjem srca od 40-80% (76). Od lijekova česti uzročnici neneurogene OH su tetraciklički antidepresivi, antihipetenzivi, diuretici, nitriti, direktni vazodilatatori i centralni simpatikolitici (68). Kronična adrenalna insuficijencija sa smanjenom mineralokortikoidnom aktivnošću može biti uzrok smanjenog intravaskularnog volumena (66).

nOH je relativno rijetko stanje koje se često manifestira kod pacijenata s primarnim neurodegenerativnim poremećajima zbog strukturnog oštećenja središnjeg i perifernog živčanog sustava, uzrokujući oštećenje vazokonstrikcije posredovane barorefleksom (69). Zanimljivo je da ovi bolesnici često nemaju simptome ortostatske intolerancije, te mogu tolerirati izrazito niske

krvne tlakove zbog adaptivnih promjena u cerebralnim autoregulacijskim mehanizmima (77-79). Također, nOH može se javiti kao posljedica ozljeda leđne moždine ili neuroloških komplikacija povezanih s dijabetesom, amiloidozom, nedostatkom nekih vitamina i autoimunom bolešću. Isto tako, pokazalo se da ovi bolesnici imaju veći pad sistoličkog krvnog tlaka i manji porast pulsa u odnosu na bolesnike s neneurogenom OH, a što je posljedica oslabljene simpatičke inervacije srca koja omogućuje adekvatnu kompenzatornu tahikardiju (66).

Bolesti koje su najčešće u podlozi nOH su multipla sistemska atrofija (MSA), Parkinsonova bolest, demencija s Lewyjevim tjelešcima, čisto autonomno zatajenje (engl. *pure autonomic failure*, PAF), periferne neuropatije koje mogu biti posljedica dijabetesa, amiloidoze, nedostatka vitamina, alkohola, infekcija, kemoterapije te gangliopatije (80).

1.3.2.3. Sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS) je kronični poremećaj karakteriziran ortostatskom intolerancijom u kombinaciji s prekomjernim povećanjem pulsa u stajanju (≥ 30 /min) a bez pada krvnog tlaka (81). POTS je jedan od najčešćih uzroka ortostatske intolerancije u mladim osoba (82). Iako se POTS može prepoznati klinički, epidemiologija i patofiziologija poremećaj nisu u potpunosti jasni. POTS je heterogen u smislu povezanih kliničkih obilježja i etiologija, a klinička procjena bolesnika i pristupi liječenju nisu standardizirani (83).

Bolesnici s POTS-om uz ortostatske simptome koji se poboljšavaju nakon povratka u ležeći položaj, imaju i cijeli niz drugih simptoma kao što su glavobolja, kognitivne poteškoće, nespecifična generalizirana slabost, brojni gastrointestinalni problemi, umor. Za postavljanje dijagnoze potrebno je trajanje simptoma od najmanje tri mjeseca, te odsutnost drugih stanja koja mogu prouzročiti sinusnu tahikardiju, kao što su anoreksija, primarni anksiozni poremećaj, anemija, povišena tjelesna temperatura, infekcija, bol, dehidracija, upotreba lijekova (simpatikomimetici, antikolinergici) ili teško dekonicioniranje uzrokovano dugim mirovanjem (engl. *bed rest syndrom*) (81).

Smatra se da su heterogeni mehanizmi uzročno povezani s razvojem primarnog idiopatskog POTS uključujući: virusnu bolest, neuropatija, preosjetljivost alfa-receptora, acetilkolin i beta-receptorska antitijela, centralno hiperadrenergičko stanje, smanjena osjetljivost baroreceptora, idiopatska hipovolemija, autoimuni odgovor, smanjena veličina i masa srca i drugi (83). Neki noviji radovi ukazuju na mogućnost povezanosti određenih bolesti koje pokreću POTS uključujući virusni sindrom (gornji respiratorni i gastrointestinalni), operaciju, fizičku traumu (najčešće potres mozga),

menstruaciju, trudnoću i cijepjenje (84). Virusna infekcija zabilježena je u anamnezi 20-50% bolesnika s POTS-om (81). Česti komorbiditeti su migrene, Ehlers- Danlos sindrom, sindrom aktivacije mastocita i sindrom kroničnog umora (81).

Prognoza je općenito dobra, no oko 40% bolesnika ne uspije postići razinu funkcioniranja koju su imali prije dijagnoze (85). Iako osnovni patofiziološki mehanizmi koji dovode do POTS-a nisu u potpunosti shvaćeni, čini se da postoje dvije glavne vrste POTS-a, adrenergički i neuropatski tip (86). Adrenergički tip karakteriziraju visoke razine noradrenalina (NA) u plazmi, dok neuropatski tip karakterizira simpatička denervacija ograničena na donje ekstremitete (87).

Osobe s POTS-om za otprilike 24 mjeseca budu ispravno dijagnosticirane (88). Jedan od razloga je zasigurno heterogena klinička slika i to da čak dvije trećine osoba s POTS-om prijavljuje više od deset simptoma, što uz još uvijek nedovoljno znanja o ovoj bolesti predstavlja veliki izazov za kliničare te postavljenije dijagnoze čini izuzetno zahtjevnim (86,88,89).

Sve navedeno ukazuje na nedostatak epidemioloških podataka o POTS-u. Velikih epidemioloških studija za sada nema, a prema podacima baziranim na kliničkoj praksi procjenjuje se da je prevalencija POTS od 0,1 do 1% za stanovništvo SAD-a što bi značilo da je oboljelih između 1-3 milijuna i to uglavnom žena (omjer Ž:M 4:1) u raspon 12-50 godina (81,90). Tipični bolesnik s POTS-om je žena u generativnoj dobi, koja često prve simptome ima u adolescenciji (81).

Trenutno su dostupne samo dvije studije o incidenciji POTS-a. Jednu od tih studija je proveo Abdel Razeka i sur., koji su izvijestili o incidenciji od 6 na 100 000 u okrugu Olmsted, SAD za 2016. godinu (91). Druga studija je provedena na Kliničkom bolničkom centru Zagreb od strane Habeka i sur., a koja je procijenila učestalost POTS-a samo za stanovništva Zagreba. Prema ovoj studiji godišnja incidencija kretala se od 3,3 do 14,8 na 1 000 000, za oba spola zajedno za razdoblje od 2012. do 2017. godine (92).

Nefarmakološki tretman prvi je izbor u liječenju POTS-a, što uključuje edukacija o naravi poremećaja i stilu života, te je u nekim slučajeva ovakav pristup dovoljan. Iako je dugoročna prognoza POTS-a slabo istražena, oko 50% pacijenata spontano se oporavi unutar 1-3 godine (93). Farmakološko liječenje usmjereno je na poboljšanje ortostatske tolerancije i općenito ima za cilj povećanje volumena krvi, modulaciju srčanog ritma i stabilizaciju krvnog tlaka. U ovom trenutku ne postoje lijekovi koje je odobrila FDA za liječenje POTS-a (81).

Tablica 5. Definirane hemodinamske karakteristike ortostatske hipotenzije (OH), vazovagalne sinkope (VVS) i sindroma posturalne ortostatske hipotenzije (POTS). Prilagođeno prema Lie (66).

Poremećaj	Hemodinamske promjene pri stajanju		
	Kretanje krvnog tlaka i puls	Vrijeme početka	Trajanje
Klasična OH	↓SBP \geq 20 mmHg ili DBP \geq 10 mmHg	\leq 3 minuta	Održano
Odgodena OH	↓SBP \geq 20 mmHg ili ↓DBP \geq 10 mmHg	\geq 3 minuta	Održano
Inicijalna OH	↓SBP \geq 40 mmHg i/ili ↓DBP \geq 10 mmHg	\leq 15 sekundi	Prolazno (oporavak tlaka unutar 45-60 sekundi od početka)
VVS	Očuvan BP/HR do nastupa sinkope. Vrijeme sinkope: ↓BP i ↓HR	Varijabilno	Do sinkope
POTS	↑HR \geq 30 bez OH	\leq 10 minuta	Održano

Skraćenice: OH, ortostatska hipotenzija; VVS, vazovagalna sinkopa; POTS, sindrom posturale ortostatske tahikardije; SBP , sistolički tlak; DBP , dijastolički tlak; HR, puls.

1.4. DEPRESIJA I AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV

1.4.1. Definicija depresije

Depresivno raspoloženje i depresivni poremećaji poznati su i opisivani još od antičkog doba (94). Prezentiraju se raznolikom simptomatologijom, ali i učestalim pojavljivanjem u sklopu drugih psihijatrijskih i somatskih bolesti. Stoga, pojam depresija označava kompleksan koncept, kojim se ovisno o tome kako je definiran može opisivati: stanje raspoloženja, simptom, sindrom ili klinička dijagnoza (94,95). Na razini simptoma označava sniženo raspoloženje, kvantitativno i kvalitativno bitno različito (dublje) od tuge i tužnog raspoloženja. Na razini sindroma depresija obuhvaća razne kombinacije psihičkih, psihomotoričkih i somatskih simptoma koji se prezentiraju različitim intenzitetom (94). Kao klinička dijagnoza označava različite kliničke entitete kojima je zajednički simptom poremećeno emocionalno stanje koje utječe na doživljavanje, mišljenje i ponašanje. Stoga, depresija se najčešće definira kao uporan poremećaj raspoloženja praćen osjećajem tuge i/ili gubitkom interesa za uobičajene aktivnosti u kojima je osoba ranije uživala, a što utječe na svakodnevno funkcioniranje u osobnom, obiteljskom, društvenim, obrazovnom, profesionalnom i drugim važnim područjima funkcioniranja (96).

1.4.2. Epidemiologija

Brojne epidemiološke studije pokazuju da je depresija jedan od prioritarnih javnozdravstvenih problema u cijelom svijetu, a prema projekcijama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) do 2040. godine bit će vodeći uzrok radne onesposobljenosti (97). Uz anksiozne poremećaje depresija je najčešći mentalni poremećaj kod čovjeka. Depresija je uobičajena bolest diljem svijeta, a prevalencija depresivnih poremećaja je od 2-10% ovisno o definiciji depresije i populaciji koja se promatra (98). Pojava depresije povezana je s čimbenicima kao što su dob, spol, bračni status, društveni položaj i socijalni uvjeti, a prema podacima SZO otprilike 280 milijuna ljudi u svijetu boluje od depresije, s trendom kontinuiranog porasta od 1990. godine (99, 100). Doživotna prevalencija depresije u odraslih osoba je oko 18%, a doživotni rizik raste na 20-30% (98). Žene dvostruko češće oboljevaju od depresije (101-103). Prema podacima objavljenim u preglednom radu u časopisu Lancet pandemija virusom COVID-19 uzrokovala je porast

prevalencije velikog depresivnog poremećaja i anksioznih poremećaja. Prema procjeni autora na svjetskoj razini pandemija je prouzročila dodatnih 53,2 milijuna novih slučajeva velikog depresivnog poremećaja, te 76,2 milijuna novih slučajeva anksioznih poremećaja. Sveukupno veliki depresivni poremećaj uzrokovao je 49,4 milijuna DALY-a, a anksiozni poremećaj 44,5 milijuna DALY-a na svjetskoj razini za 2020. godinu (99).

1.4.3. Klinička slika

Klinički značajna depresija se razlikuje od uobičajenih promjena raspoloženja i kratkotrajnih emocionalnih odgovora na izazove u svakodnevnom životu. A može imati blag, umjeren ili jak intenzitet i tad može postati ozbiljno zdravstveno stanje koje uzrokuje da pogođena osoba jako pati i loše funkcionira na poslu, u školi i u obitelji. U sklopu depresivne simptomatologije ponekad mogu dominirati somatski simptomi i znakovi kao što su poremećaji spavanja, poremećaj apetita, umor ili snižena razina energije, te bolovi u različiti tjelesnim sustavima (104). Klinička slika razlikuje se ovisno o dobi osobe, pa će kod starijih osoba dominirati agitacija, psihomotorna retardacija, somatizacija (hipohondrija), značajno smanjen unos hrane i tekućine, pseudodemencija, anhedonija (gubitak užitka), apatija, socijalno povlačenje, značajna disfunkcija u svakodnevnim aktivnostima, kognitivna oštećenja u području izvršnih funkcija i usporenost u procesiranju informacija. S obzirom na to da su komorbiditeti psihijatrijski i/ili tjelesni česti u starijoj dobi vrlo često dolazi do zamjene simptoma (105,106). Nadalje, i sam fiziološki proces starenja i neke tjelesne bolesti, kao na primjer angina pectoris, KOPB, bolesti probavnog sustava, tumorske bolesti, mogu se prezentirati tipičnim simptomima depresije pa ih je nekad teško razlikovati (106). Također, neki lijekovi koje starije osobe koriste mogu dovesti do pojave depresivnih simptoma, a neki od tih lijekova su digitalis, levodopa, beta blokatori, antihipertenzivi, kortikosteroidi, fenobarbiton, antipsihotici i benzodiazepini u kroničnoj upotrebi, hormoni, statini, interferon alfa, sulfonamidi, metronidazol, ciprofloksacin (105). U kliničkoj slici djece i adolescenata prevladavaju trajna tuga, nemogućnost uživanja u aktivnostima koje su ranije bile ugodne, povećana aktivnost ili povlačenje, razdražljivost, somatizacija, trajna dosada, manjak energije, loša koncentracija, značajne promjene u prehrani, fobije i drugi simptomi (98,104).

Također, brojne neurološke i tjelesne bolesti mogu se prezentirati depresivnom simptomatologijom: demencija, cerebrovaskularne bolesti, neurodegenerativne bolesti (Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, Wilsonova bolest, multipla skleroza), tumori mozga,

epilepsija, infektivne, endokrine, metaboličke, kardiovaskularne i respiratorne bolesti (107,108). Klinička dijagnoza depresije postavlja se na temelju dva velika klasifikacijska sustava *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th Edition* (DSM-5) i Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10). Ozbiljnost depresivne epizode određuje se na osnovi intenziteta simptoma i poremećaja u funkcioniranju, a ne samo na osnovu broja prisutnih simptoma. Potrebno je trajanje simptoma od minimalno dva tjedna, izuzetak su slučajevi kad su simptomi vrlo brzog nastanka i naglašeno intenzivni (109). Od glavnih simptoma: prisutnost depresivnog raspoloženja je najvažnija za razlikovanje depresivne epizode od normalnog funkcioniranja. A od sporednih simptoma: dominiraju somatski simptomi poremećaja spavanja i apetita, te gubitak koncentracije (109).

1.4.4. Patofiziologija

Depresija se danas konceptualizira kao sistemska bolest zbog neurobioloških mehanizama koji mogu objasniti kako depresija utječe na druge bolesti. Veliki depresivni poremećaj kao i drugi depresivni poremećaji često su komorbiditetu s drugim psihičkim i tjelesnim bolestima, osobito kroničnim i sistemskim bolestima, te nepovoljno utječu na tijek i liječenje bolesti (108). Preklapanje simptoma, tjelesnih bolesti i neurovegetativnih simptoma velikog depresivnog poremećaja i početnog normalnog emocionalnog odgovora na tjelesnu bolest, predstavlja veliki izazov za kliničare, ali ukazuje i na kompleksan i dvosmjernan odnos psihičkih i tjelesnih bolesti (108). Poremećaji sustava HHN odavno su opisani u velikoj depresiji, a ovaj sustav ima ključnu ulogu u regulaciji mnogih sustava važnih za održavanje homeostaze, uključujući metabolički, kardiovaskularni, imunološki i reproduktivni sustav. Brojne studije potvrđuju visoku prevalenciju depresije u sklopu mnogih kroničnih bolesti. Tako prevalencija depresije među dijabetičarima iznosi 12-18%, a među bolesnicima koji boluju od koronarne bolesti iznosi 15-23% (110,111). Utvrđeno je da je dijabetes neovisan faktor rizika za razvoj naknadnog velikog depresivnog poremećaja (110). Slično tome, veliki depresivni poremećaj i drugi depresivni poremećaji vrlo su čest komorbiditet multiple skleroze (MS). Životna prevalencija velikog depresivnog poremećaja u MS-u procjenjuje se na 23-54%, a prevalencija depresivnih simptoma kod bolesnika s MS-om je u rasponu od 31-80% (107). Nadalje, brojne studije potvrđuju da veliki depresivni poremećaj povećava za 4-4,5 puta rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod inače zdravih osoba (112,113). S druge strane, kod pacijenata s već dijagnosticiranom kardiovaskularnom bolešću prisutnost

depresivnih simptoma i velikog depresivnog poremećaja povećava se za 2,6 puta rizik negativnog ishoda liječenja i smrti (114). Istraživanja pokazuju da oko 20% pacijenata s dijagnosticiranom kardiovaskularnom bolešću ispunjava kriterije za veliki depresivni poremećaj, a čak 48% ima depresivne simptome (115). S obzirom na široku rasprostranjenost i učinak velikog depresivnog poremećaja sve veći broj znanstvenika sugerira da bi se veliki depresivni poremećaj trebao smatrati sistemskom bolešću, a neuropsihijatrijski simptomi su samo jedan segment poremećaja (113). Ovaj pristup ima osnovu u mnogim patofiziološkim učincima koje ima veliki depresivni poremećaj, a to uključuje upalne procese, promjene u aktivaciji i agregaciji trombocita, subkliničku hipotireozu, povećanu aktivnost sustava HHN i smanjenu osjetljivost glukokortikoidnih receptora. Smatra se da ovi učinci u različitim kombinacijama mogu biti temelj utjecaja velikog depresivnog poremećaja na druge bolesti (113). Mnogi simptomi depresije mogu biti promatrani kao reakcija na stres kroz klasičan odgovor „bori se ili bježi“. Stoga, neki istraživači sugeriraju da velika depresija može biti promatrana iz evolucijske perspektive kao zaštitni odgovor na okolišne stresove (116). Na primjer, socijalno povlačenje, slab apetit, opća slabost, problemi s koncentracijom, depresivno raspoloženje i bolovi mogu se promatrati kao oblik bolesnog ponašanja koje s evolucijskog gledišta omogućuje da se energetske resursi usmjere na procese koji omogućuju borbu protiv infekcije i pospješuju zacjeljenje rana (117). Sasvim je jasno da suvremene poteškoće nisu iste onima s kojima su se suočavali naši davni preci koji su živjeli u svijetu definiranim potrebom za lovom ili izbjegavanjem lova te su i psihološki stresovi bili praćeni fizičkim ozljedama, nasuprot svijeta u kojem živi suvremeni čovjek gdje su psihološki stresori vrlo često javljaju neovisno o fizičkim (116).

Također, sve je više istraživanja o povezanosti osi crijevo-mozak (engl. *gut-brain axis*) s velikim depresivnim poremećajem (118,119). Čini se da mikrobiom (mikrobiota) crijeva također može utjecati na raspoloženje, kako kroz upalne mehanizme, tako i kroz izravni učinak preko vagusa (120,121). Dugo je poznato da je etiologija depresivnog poremećaja vezana i uz disbalans neurotransmitera serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) i dopamina (DA), odnosno promijenjenu funkciju njihovih receptora. Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SIPUS) vrlo su često prvi izbor u liječenju depresivne epizode, kao i u liječenju svih anksioznih poremećaja (122). Kada govorimo o povezanosti uma (mozga) i crijeva, potrebno je naglasiti da se većina serotonina (oko 90%) nalazi upravo u crijevima, te da sastav mikrobiote itekako utječe na produkciju istoga (123,124). Crijeva i um su povezani bidirekcionalno tako da poremećaji na razini mozga utječu na crijeva (mikrobiotu, motilitet, permeabilnost stijenke, upalu), a promjer upalne bolesti crijeva promjenom normalne flore i aktivnosti utječe na mozga (121). U ovaj primjer, lijepo se uklapa i u koncept stresa, koji je opisan u **Potpoglavlju 1.6.**, osobito kroničnog stresa, koji direktno putem

pojačanog lučenja kortizola, te indirektno putem nezrelih ponašanja odnosno nezrelih strategija suočavanja sa stresom. Na primjer, loša prehrana, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, tjelesna neaktivnost utječe direktno (engl. „*corrosive cortisol*“) i indirektno na pogoršanje i tjelesnih i psiholoških simptoma depresije i anksioznosti (125). Ukratko, depresija ima brojne izravne i neizravne učinke na različite aspekte normalne fiziologije s potencijalnim štetnim učincima na mnoge organske sustave.

1.5. ANKSIOZNOST I AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV

1.5.1. Definicija anksioznosti

Anksioznost ili tjeskoba je psihološko, fiziološko i bihevioralno stanje izazvano prijetnjom dobiti ili opstanku, bilo da je prijetnja stvarna ili potencijalna (126). S evolucijske točke gledišta anksioznost je normalna emocija jer je adaptivna, te potiče osobu da izbjegne opasnu situaciju (127,128). Stoga se anksioznost definira kao anticipacija buduće prijetnje, za razliku od straha koji se definira kao emocionalna reakcija na stvarnu neposrednu prijetnju (128). Najvažnija razlika između straha i tjeskobe je vremenski okvir. Strah je odgovor na opasnost koja je trenutno detektirana u neposrednom, sadašnjem trenutku vremena. Suprotno tome, tjeskoba se odnosi na iščekivanje neke potencijalne prijetnje koja bi se mogla, ali i ne mora, dogoditi u budućnosti (128). Drugim riječima, strah je odgovor na neposrednu opasnost u sadašnjem trenutku vremena, dok je anksioznost povezana s prijetnjom koja se očekuje u budućnosti. Anksioznost odražava anticipaciju straha i predstavlja adaptivni pokušaj sprječavanja pojave okolnosti koje izazivaju strah. U tjeskobnom stanju ljudi se pripremaju za suočavanje s budućim problemom ili dilemom za koju predviđaju da će uzrokovati neku vrstu štete ako se ne spriječi da se dogodi. U tom smislu, anksioznost je normalna, korisna emocija. Fiziološki odgovor tijela na strah je reakcija posredovana AŽS, reakcija borbe ili bijega. Odnosno kada smo u prisutnosti neposredne opasnosti, naša će nas tijela automatski početi pripremati ili za napad na prijetnju (borbu) ili češće za bijeg. Poput mnogih adaptivnih mehanizama, reakcija borbe ili bijega razvila se tijekom vremena kako bi osigurala naš opstanak (129). U davnim vremenima naši su preci dolazili u stalni kontakt s mnogim vrstama vrlo stvarnih opasnosti u svom okruženju. Tijekom vremena, s opetovanim izlaganjem tim prijetnjama, živčani sustavi naših predaka počeli su se

razvijati na način koji je reakciju borbe ili bijega učinio automatskim i trenutnim; fiziološki odgovor kao što su ubrzani otkucaji srca i disanje dogode se bez izgubljenog vremena (odmah) i bez razmišljanja o tome (automatski). Bez ove prilagodba ljudska bića bila u znatno nepovoljnijem položaju kad bi morala stati i racionalno odrediti najbolji način djelovanja kad god su u opasnosti.

1.5.2. Anksiozni poremećaji

Anksiozni poremećaji najčešća su vrsta mentalnih bolesti s doživotnom prevalencijom od preko 20% (130). Visoka prevalencija, kroničnost i komorbiditet doveli su do toga da SZO rangira anksiozne poremećaje kao deveti uzrok invaliditeta, koji je najviše povezan sa zdravljem (131). Diljem svijeta, anksiozni poremećaji snažno utječu na bolesnike i društvo, čineći 3,3% globalnog tereta bolesti i koštajući otprilike 74 milijarde eura za 30 europskih zemalja (132). Klinički, anksioznost se ne smatra homogenim poremećajem, već se potklasificira u generalizirani, panični i fobični anksiozni poremećaj. Anksiozni poremećaji uključuju disfunkciju u moždanim krugovima koji reagiraju na opasnost. Na rizik od anksioznih poremećaja utječu genetski čimbenici, čimbenici okoliša i njihovi epigenetski odnosi. Često u komorbiditetu jedni s drugima, ali i s drugim psihičkim poremećajima, posebice depresijom, kao i sa somatskim poremećajima (133). Patološka anksioznost, osim u anksioznim poremećajima, javlja se u mnogim drugim psihičkim i somatskim poremećajima. Za svakog bolesnika koji se javlja s patološkom anksioznošću potrebna je temeljita psihijatrijska i somatska procjena kroz koju je potrebno razmotriti odražavaju li simptomi drugo zdravstveno stanje ili učinak upotrebe nekih tvari ili lijekova. Najčešći psihijatrijski komorbiditet je veliki depresivni poremećaj: polovica od dvije trećine odraslih s anksioznim poremećajima također pate i od depresije (134). U retrospektivnoj studiji na danskoj populaciji, na uzorku od tri milijuna osoba, zaključeno je da anksiozni poremećaj povećava rizik za depresiju za tri do pet puta (135). Anksioznost i depresija dijele slične kliničke simptome zbog genetske pleiotropije, te psihološke, socijalne i neurobiološke mehanizme rizika (133). Međutim, u usporedbi s bolesnicima koji imaju samo depresiju, bolesnici s komorbidnom anksioznošću imaju povećanu težinu simptoma, raniju dob početka, te povećan opći distress i rizik od samoubojstva (135). Početak anksioznih poremećaja prethodi pojavi depresije. Komorbiditet anksioznosti i depresije označava veću težinu, opterećenje i kroničnost poremećaja u usporedbi s prisutnošću pojedinačnog poremećaja (136). Komorbiditet anksioznog poremećaja često ukazuje na ozbiljnost, te kod takvih bolesnika, anksioznost treba liječiti samostalno uz razumijevanje da će biti potrebne dodatne

intervencije radi rješavanja specifičnog komorbiditeta. Bolesnici s različitim somatskim bolestima, uključujući kardiovaskularne, respiratorne ili mišićno-koštane bolesti imaju povećan rizik od popratne anksioznosti. Vrijednost razlikovanja primarne i sekundarne anksioznosti nije jasna jer sve je više dokaza da je veza između somatskih bolesti i anksioznosti dvosmjerna, a liječenje anksioznosti je potrebno bez obzira na to (133). Prisutnost anksioznosti kod kardiovaskularnih bolesti, karcinoma ili respiratornih bolesti pokazalo se da negativno utječu na kvalitetu života, tijekom liječenja, prognozu i troškove liječenja (137-139). Ovi nalazi ukazuju da je pravilno otkrivanje i liječenje komorbiditeta anksioznog poremećaja imperativ za bolesnike sa somatskim bolestima.

Patološka anksioznost javlja se u obliku simptoma, sindroma i anksioznih poremećaja. Biološki čimbenici ili ranjivosti obično moraju postojati da bi se anksiozni poremećaj manifestirao. Barlow je definirao tri međusobno povezana čimbenika ranjivosti za razvoj anksioznih poremećaja: (1) generalizirana biološka ranjivost, koja je uglavnom genetski određena; (2) generalizirana psihološka ranjivost, koja je osobito posljedica ranih životnih iskustava; (3) specifična psihološka ranjivost, koja je vezana za određene događaje ili okolnost (140,141). Što se tiče anksioznih poremećaja, smatra se da je genetska predispozicija uključena u panični poremećaj i fobije. Također, smatra se da određene karakteristike ličnosti imaju genetsku komponentu. Jedna takva karakteristika naziva se neuroticizam (142). Neuroticizam se odnosi na emocionalnu stabilnost osobe, te se smatra karakteristikom ličnosti koja odražava tendenciju prema pridavanja negativnog značenja podražajima iz okoline i veću reaktivnost na te podražaje. Čini se da su ljudi s visokim neuroticizmom osjetljiviji na stres, te da stres utječe na njih u većoj mjeri. Posljedično visoki neuroticizam izlaže pojedince većem riziku za razvoj i/ili pogoršanje anksioznih poremećaja.

Automatski odgovor našeg tijela posredovan AŽS predstavlja „pravi alarm“ kad postoji stvarna opasnost i moramo ili pobjeći ili se boriti. U ovom slučaju, naš odgovor na strah je primjeren. No možemo doživjeti i „lažne uzbune“ koje u tijelu pokreću reakciju bježi ili se bori, a da u neposrednom okruženju ne postoji ništa što predstavlja stvarnu prijetnju, odnosno nema jasne i prisutne opasnosti. Kada se ovaj alarm aktivira dolazi do odgovor koji se naziva napad panike.

Anksiozni poremećaji prezentiraju se brojnim simptomima, među kojima su i simptomi podražaja AŽS kao što su osjećaj lupanja srca, znojenje, tremor ruku ili tijela, suhoća usta koja nije povezana s dehidracijom ili lijekovima. Od ostalih općih i nespecifičnih simptoma mogu se javiti teškoće pri disanju, osjećaj gušenja, mučnina ili nelagoda u abdomenu, osjećaj slabosti, strah od smrti, navala hladnoće ili vrućine, mišićna napetost, fizički nemir i nemogućnost opuštanja, pretjeran odgovor na minimalna iznenađenja, stalno prisutna razdražljivost, teškoće s koncentracijom, te teškoće s usnivanjem zbog stalne zabrinutosti (142)

1.5.3. Epidemiologija

Brojne epidemiološke studije pokazuju da su anksiozni poremećaji vrlo rašireni i važan uzrok funkcionalnog oštećenja, te predstavljaju najčešće mentalne poremećaje u populaciji (143). Fobije su najčešće, s najvišim stopama za jednostavnu fobiju i agorafobiju. Panični poremećaj (PD) i opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) rjeđi su, s prevalencijom tijekom cijelog života oko 2%, a postoje neskladni rezultati za socijalnu fobiju (SF) za koje se prevalencija kreće od 2-16%, a za generalizirani anksiozni poremećaj (GAD) prevalencija se procjenjuje na oko 3 % do čak 30% (143). Jednostavna fobija, agorafobija i GAD češći su kod žena, dok nema spolne razlike za SF, PD i OKP (143). Ove studije naglašavaju važnost točne definicije poremećaja korištenjem nedvosmislenih dijagnostičkih kriterija i kriterija procjene. Granice između anksioznih poremećaja često su loše definirane i slučajevi mogu uvelike varirati ovisno o primijenjenoj definiciji.

Anksiozni poremećaji češći su kod razvedenih i udovaca, s najvećom prevalencijom u ispitanika u dobi od 25 do 44 godine, a najmanja u ispitanika u dobi > 65 godina (143). Dob u kojoj se javljaju različite vrste anksioznih poremećaja uvelike varira: fobični poremećaji počinju rano u životu, dok se panični poremećaj javlja u mlađoj odrasloj dobi. Anksiozni poremećaji imaju kroničan i uporan tijek, a često su u komorbiditetu s drugim anksioznim poremećajima, depresivnim poremećajima i raznim ovisnostima. U velikim svjetskim istraživanjima mentalnog zdravlja provedenim u 27 zemalja, za anksiozni poremećaj prevalencija je bila najveća u zemljama s visokim dohotkom (144-147). Odražava li ovaj nalaz istinske regionalne ili kulturološke razlike, probleme s dijagnostičkim kriterijima ili razlike u izvješćivanju o simptomima nejasno je (148). Međutim, postoje stabilne sociodemografske poveznice diljem nacija. Važno je istaknuti da su anksiozni poremećaji 1,3 – 2,4 puta češći u žena nego u muškaraca, što je naglašeno tijekom razvoja i vidljivo nakon adolescencije (149). Anksiozni poremećaji također su češći kod nevjenčanih osoba, osoba s nižom razinom obrazovanja, s niskim primanjima i kod nezaposlenih (150).

Iako su simptomi anksioznosti poznati stoljećima, tek od druge polovice 20. stoljeća anksioznost je uvrštena u kliničku klasifikaciju bolesti i poremećaja od strane Američke psihijatrijske udruge (151). Klinički prag između normalne adaptivne anksioznosti i patološke anksioznosti koja zahtjeva liječenje predmet je kliničke procjene. Anksiozni poremećaji se nedovoljno dijagnosticiraju na svim razinama zdravstvene skrbi (152). Stoga praćenje ovih bolesnika je osobito važno jer često uz jasne simptome tjeskobe imaju i druge somatske simptome. Na primjer, bolesnik koji imaju panični poremećaj mogu se javiti u ustanovama primarne skrbi ili hitne pomoći s pretpostavljenim srčanim ili respiratornim problemima (133). S obzirom na to da se

bolesnik koji imaju anksioznost poremećaji uglavnom viđaju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kliničari bi trebali biti svjesni tih stanja te započeti odgovarajuće liječenje ili ih uputiti stručnjaku, ako je potrebno. Trenutno ne postoji krvi, genetski ili slikovni biomarkeri, već se dijagnoza temelji na povijesti mentalnog stanja i pregledu. Validirani, strukturirani ili polustrukturirani klinički dijagnostički intervjui, koji se temelje na DSM-5 ili ICD-10 može pomoći u ispravnoj dijagnostičkoj procjeni (133).

1.5.4. Neuroanatomska i neuroendokrina osnova anksioznosti

Temeljne spoznaje neuroznanost nastoje poboljšati liječenje i predviđanje ishoda liječenja kod ljudi s anksioznim poremećajima. U odnosu na mnoge druge mentalne bolesti, neuroznanstvena istraživanja anksioznost čine se klinički relevantnijima jer postoji jaka poveznica među svim sisavaca u odgovoru na opasnost i s tim povezanim moždanim krugovima (153-157). Istraživanja sugeriraju da pretjerana reakcija na prijetnju kod anksioznih poremećaja uključuje disfunkciju u moždanim krugovima koji su uključeni u temeljne psihološke procese, kao što su pažnja, emocije, učenje i pamćenje (158).

Dugo se smatralo da se anksioznost i strah generiraju u limbičkom sustavu („emocionalni mozak“), no brojna istraživanja zadnjih desetljeća izdvojila su tri strukture SŽS koje su odgovorne za aktiviranje odgovora na strah, a to su: lateralna i centralna jezgra amigdale, anteriorni i medijalni hipotalamus i periakveduktalna siva tvar (PAG) (159). Talamus i amigdala su odgovorni za primarno procjenjivanje prijetnje na način da dopuštaju automatsku procjenu potencijalno opasnog podražaja. Dodatno hipokampus i kortikalne strukture daju više informacija o kontekstu situacije i relevantnosti karakteristika podražaja. Amigdala ima glavnu ulogu u integraciji svih informacija, od brzih talamičkih kao što su vizualne informacije do kortikalne integracije senzornih informacija iz dubljih i sporijih neuronskih putova. Aktivirana amigdala utječe na kognitivne procese, percepciju, pažnju i pamćenje. Nadalje, amigdala ima ključnu ulogu u koordinaciji bihevioralnih, neuroendokrinih i prefrontalnih monoaminskih kortikalnih odgovora na psihološki stres (141). Amigdala je povezana s hipotalamusom, hipokampusom, talamusom i neokorteksom. Nadalje, dopaminergičkim neuronima povezana je s tegmentumom ventrale, noradrenergičkim neuronima s locus coeruleusom, a serotonergičkim neuronima s nucleii raphe, te se smatra da su upravo ovi neuronski sustavi sudjeluju u etiopatogenezi anksioznih poremećaja. Neuronske veze sa mezencefaličkim neuronima smatraju se odgovornim za odgovor bijega ili paralizirajućeg

ponašanja osobe, dok je pojačana motorička aktivnost ostvarena preko neuronskih veza s nucleus caudatus. Hiperventilacija, čest simptom kod paničnih napadaja, posljedica je neuronskih veza s retikularnom formacijom, dok je povezanost s neokorteksom zadužena za kognitivnu interpretaciju podražaja. Istraživanja na životinjskim modelima potvrdila su da lezija amigdale suprimira osjećaj straha, te blokira neuroendokrini odgovor (160,161). Također, disfunkcija sustava HHN može imati ulogu u nastanku anksioznih poremećaja. Međutim, zanimljivo je da kod GAD, PD i PTSD nije pronađena povišena razina kortizola, naprotiv kod PD i PTSD-a razina kortizola je snižena. No kod svih ovih poremećaja zabilježena je hipresekrecija kortikotropin-oslobađajućeg faktora (CRF) bez posljedičnog povećanja kortizola, što je najvjerojatnije posljedica povećane osjetljivosti glukokortikoidnih receptora (160).

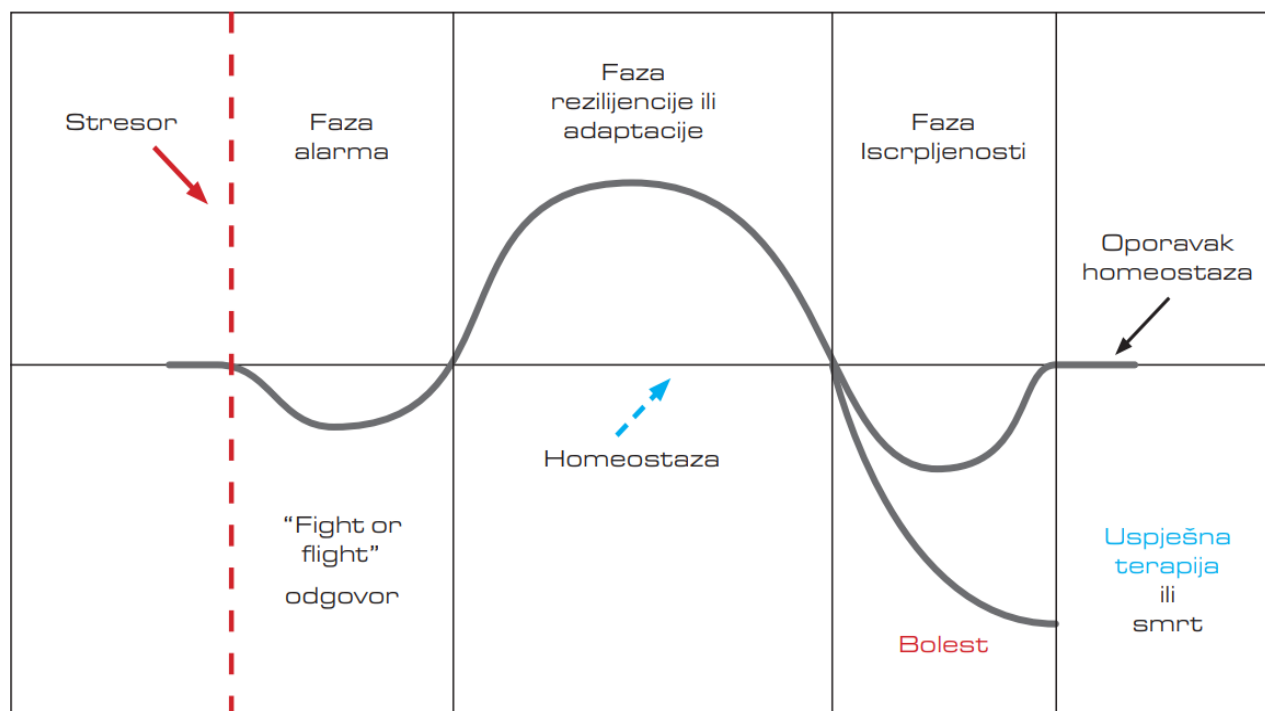
1.6. STRES I AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV

1.6.1. Definicija stresa

Tijekom proteklih stotinu godina stres je proučavan kroz prizmu različitih znanstvenih područja od fiziologije, medicine, kemije, genetike, endokrinologije, neuroznanosti i epidemiologije do psihologije i psihijatrije, što odražava složenost koncepta u teorijskom i biološkom smislu. Međutim, i dalje imamo problem operacionalizacije koncepta stresa, te je način na koji se ovaj koristi u istraživanjima i dalje nekonzistentan. No unatoč problemu definicije pojma stresa, gotovo svako znanstveno područje u prirodnim i društvenim znanostima ima neku vrstu subdiscipline koja se bavi proučavanjem stresa (162).

Općenito govoreći, stres je nespecifičan odgovor tijela na bilo koji podražaj koji predstavlja izazov ili prijetnju normalnim procesima ili integriranim funkcijama, a s ciljem očuvanja integriteta organizma i ponovne uspostave homeostaze (163-166). Bilo koji podražaj koji predstavlja ozbiljnu prijetnju homeostazi naziva se stresorom, a učinak na organizma naziva se stresnom reakcijom ili stresnim odgovorom (167,168). Prva faza stresnog odgovora naziva se reakcija alarma i tad dolazi do podizanja neurofiziološke aktivnosti s jedne razine pobuđenosti na višu razinu pobuđenosti. Može trajati od nekoliko sekundi do nekoliko dana. U ovoj fazi dolazi do lučenja glukokortikoida (kortizola) i kateholamina radi bolje opskrbe krvlju kardiovaskularnog sustava, mozga i mišića s ciljem prilagodbe organizma novonastaloj situaciji. Stresni odgovor je esencijalan i neophodan, te neugodnost reakcije alarma nije sama po sebi prijetnja zdravlju. Faza alarma nije potpun odgovor

organizma na stres. Stresni odgovor može biti prolongiran, te ukoliko se nastavi djelovanje stresora, organizam ulazi u drugu fazu, fazu otpora ili rezistencije pri čemu organizam koristi brojne kompenzacijske mehanizme s ciljem ponovne uspostave homeostaze. Tijekom ove faze otpornost na stresni podražaj je relativno konstantna, dok se smanjuje otpornost na druge podražaje (Slika 1). Dugotrajno izlaganje stresoru, postepeno dovodi do snižavanja postignute adaptacije, te organizam ulazi u treću fazu, fazu iscrpljenosti u kojoj postaje ranjiviji za neke funkcionalne ili strukturne bolesti, a u nekim slučajevima može doći i do smrti (163,166).



Slika 1. Prikaz faza odgovora na stres. Prilagođeno prema Selye (163).

Prva istraživanja stresa bila su isključivo usmjerena na stres kao fiziološki odgovor tijela na štetne vanjske podražaje, no četrdesetih godina 20. stoljeća Lazarus predstavlja psihološku komponentu stresa koja podrazumijeva procjenu značenja, opasnosti, prijetnje i izazova koji dolaze iz okoline (164,169,170). Stoga, psihološka konceptualizacija stresa naglašava važnost interakcije između pojedinca i okoline i kognitivne procjene koju pojedinac pridaje svakom stresnom događaju (166). Stresni događaji se mogu podijeliti s obzirom na dvije dimenzije koje se nalaze u temelju različitih koncepcija stresnih podražaja ili stresora, a to su dimenzija intenziteta stresnosti i dimenzija

trajanja stresnog događaja, pa su traume podražaji relativno kratkog trajanja, ali vrlo visokog intenziteta, dok su kronični stresni događaji dugotrajni podražaji nižeg intenziteta (171).

Nadalje, važne dimenzije stresnog događaja su mogućnost kontrole, iznenadnost i predvidljivost, koje značajno utječu na način suočavanja sa stresom i na zdravstvene ishode (166). No potrebno je napomenuti da je psihološka komponenta obilježena individualnim razlikama u odnosu na doživljaj, posljedice stresa i strategije suočavanja sa stresom, stoga se različiti stresni događaji vežu uz neke specifične kognitivne procjene, te fiziološke i emocionalne reakcije koje proizlaze iz činjenice da je svaki čovjek jedinstven i specifično psihološki strukturiran kao ličnost. Dok određeni ljudi imaju zrelije, odnosno efikasnije načine suočavaju sa stresom te na taj način smanjuju njegov učinak, drugi imaju velike teškoće u istome koristeći nezrelije mehanizme nošenja sa stresom (172,173). Nezreli mehanizmi suočavanja sa stresom, kao i nezreli mehanizmi obrane od anksioznosti koju stres pobuđuje, povezani su najčešće s prethodnim životnim iskustvima, najčešće iskustvima iz vrlo ranog djetinjstva u odnosu s majkom, kada se na neki način uči regulirati vlastitu razinu napetosti, te se razvija struktura ličnosti. Zanimljivo je da neki teoretičari smatraju da je svaki događaj koji izaziva neku promjenu i diskontinuitet u životu ljudi je stresan jer dovodi do potrebe za prilagođavanjem (166).

Tablica 6. Komponente procesa stresa. Prilagođeno prema Hudak Knežević (166).

STRESNI DOGAĐAJ		ODGOVORI NA STRES		TRANSAKCIJA IZMEĐU OSOBE I OKOLINE	
Tipovi stresnih događaja	Vremenska dimenzija stresnog podražaja	Fiziološka reakcija	Emocionalna reakcija	Kognitivne procjene značenja stresne situacije	Intenzitet doživljenog stresa
1. Prirodne katastrofe, osobne traume 2. Velike životne promjene 3. Kronični stresni događaji 4. Svakodnevni problemi	1. Novost 2. Predvidljivost 3. Nesigurnost 4. Trajanje 5. Iznenadnost 6. Dvosmislenost	1. Simpatička aktivacija 2. Parasimpatička supresija 3. Neuroendokrine promjene 4. Imunološka aktivacija i supresija	1. Negativna emocionalna stanja 2. Pozitivna osjećajna stanja	1. Šteta 2. Prijetnja 3. Gubitak 4. Izazov 5. Dobitak 6. Mogućnost kontrole	Kontinuum od slabog do jakog intenziteta

1.6.2. Neuroanatomija stresnog odgovora

Reakcija na stres uključuje evolucijski očuvan i složen sustav na nekoliko razina SŽS, a ključni su za učenje, pamćenje i donošenje strateških odluka (168,174). Prvi korak u odgovoru na stres je percepcija stresora. Kada je situacija percipirana kao prijeteća, u mozgu dolazi do aktivacije nekoliko neuronskih krugova kako bi se održao fiziološki integritet, čak i u najnepovoljnijim okolnostima (175). Međutim, psihološki i fizički stresori pokreću aktivaciju različitih neuronskih krugova, premda u nekim slučajevima može doći do preklapanja, no bez obzira na vrstu stresora stresni sustav će se aktivirati na koordiniran način (168).

Fizički stresori se definiraju kao podražaji koji izazivaju stvarne poremećaje fiziološkog stanja, kao što su krvarenje ili infekcija; dok se psihološkim stresorima smatraju podražaji koji se percipiraju kao prijeteći, bilo da su stvarni ili zamišljeni (176). Fizički stresori uglavnom se obrađuju u moždanom deblu i regijama hipotalamusa te zahtijevaju brzu sistemsku reakciju, osnova koje je sustav simpatikus-srč nadbubrežne žlijezde (SSN) koja omogućava brzu fiziološku prilagodbu kroz povećanu budnosti, fokus i procjenu situacije, što omogućava donošenje strateške odluke za suočavanje s izazovima u prvoj (početnoj) fazi stresnog događaja (177). Dok druga faza stresnog odgovora uključuje hormonski mehanizam posredovan putem sustava HHN koja se smatra sporim u usporedbi sa sinaptičkim mehanizmima koji aktiviraju sustav SSN, no hormonski posredovan mehanizam rezultira dugotrajnim stresnim odgovorom, koji može trajati danima.

Aktivacija sustava SSN dovodi do lučenja kateholamina, adrenalina i noradrenalina; dok aktivacija sustava HHN dovodi do lučenja glukokortikoida. Kad se ovi sustavi aktiviraju kao odgovor na određeni stresor, generirat će koordinirani odgovor koji počinje u roku od nekoliko sekundi i može trajati nekoliko dana. Brz odgovor u roku od nekoliko sekundi, omogućavaju odgovarajuću obnovu homeostaze. Zajedno učinci tijela i mozga posreduju fiziološkim i bihevioralnim promjenama koje omogućuju prilagodbu i preživljavanje. Kad se stresor percipira putem određenog signala (bol, upala i drugo) u moždanom deblu dolazi do aktivacije neuronskog kruga koji uključuje preganglijske neurone AŽS i neurone u paraventrikularnoj jezgri hipotalamusa (PVN) omogućujući brzi odgovor AŽS i sustava HHN (175). Dobro je poznato da važnu ulogu u stresnom odgovoru ima struktura moždanog debla NTS koja se nalazi na sjecištu senzornih, somatskih i visceralnih informacija.

Nadalje, NTS je izravno uključen u kontrolu kardiovaskularnih i respiratornih funkcija, preko regulacije baroreceptora i kemoreceptora. Modulira aktivnost sustava HHN uglavnom kroz noradrenergičke i adrenergičke projekcije na PVN, no neke studije pokazuju mogućnost

uključenosti još nekih katekolaminergičkih putova (175). Druge važne strukture uključene u obradu stresnog odgovora su organum vasculosum laminae terminalis (VOLT) koji uključuju medijalnu preoptičku jezgru, subfornikalni organ i organ viscerosum laminae terminalis. Ova regija povezana je sa srednjim ventralnim hipotalamusom, a odgovorna je za regulaciju ravnoteže tekućine i elektrolita kontrolirajući žeđ, izlučivanje natrija, regulaciju volumena krvi i lučenje vazopresina (178). VOLT kapilare nemaju krvno-moždanu barijeru, pa neuroni u ovoj regiji mogu reagirati na cirkulirajuće čimbenike prisutne u sustavnoj cirkulaciji. Neuroni u VOLT su osmoreceptori osjetljivi na sadržaj natrija i osmotski tlak krvi. Neuroni laminae terminalis projiciraju se na supraoptičku jezgru i paraventrikularnu jezgru kako bi regulirali aktivnost neurona koji luče vazopresin. U situaciji smanjenog volumena krvi, lučenje renina u bubrezima rezultira proizvodnjom angiotenzina II, koji stimulira receptore u VOLT i subforničkom organu da završe pozitivnu povratnu spregu. Ovi neuroni također imaju projekcije na srednju preoptičku jezgru koja je uključena u kontrolu žeđi (179).

Limbička regija također je uključena u obradu fizičkih stresora, te na taj način utječe na funkciju AŽS u odgovoru na stres te na aktivaciju sustava HHN (175). Krugovi limbičkog sustava uključuju amigdalnu, hipokampus i prefrontalni korteks (PFC) koji primaju asocijativne informacije iz subkortikalnih i kortikalnih područja, te na taj način čine regulaciju obrađenih informacija po principu odozgor prema dolje (engl. *top down regulation*) (175).

Za razliku od fizičkih stresora koji će uglavnom izazvati samo autonomne odgovore na stres, psihološki i socijalni stresori izazvat će uz odgovor AŽS i kognitivne odgovore (179). Temeljnu ulogu u odgovoru na psihološki stres imaju prosencefaličke jezgre, zatim komponente limbičkog sustava kao što su PFC, amigdala, hipokampus, PVN, ventralno tegmentalno područje (VTA) i nucleus accumbens septi (NAc).

PFC je ključan za razvoj odgovarajućih odgovora na promjene u okolišu, omogućujući plastičnost ponašanja, također je povezan s amigdalom, važnom strukturom za emocionalnu obradu. Inicijalno cijeli kompleks amigdale potiče sintezu i izlučivanje kortikosteroida, no podjezgre amigdale imaju različitu ulogu u odgovoru na stres. Bazolateralna jezgra amigdale (BLA) ima glavnu ulogu u procesuiranju psihološkog stresa, preko opsežnih monosinaptičkih eksitacijskih glutamatnih projekcija s PFC, ključna je za emocionalno učenje, reakcije povezane sa strahom, ponašanja slična anksioznosti te socijalne interakcija (161).

Inhibicijska kontrola hipotalamusa nad sustavom HHN djeluje na principu negativne povratne sprege. Projekcije hipotalamusa na PFC i BLA predstavljaju neke od najvažnijih uloga u pamćenju, u kontekstu odgovora na psihološki stres. Hipotalamus ima dvosmjerne veze s BLA, ali

također omogućuje PFC da modulira sustav po principu kontrole odozgor prema gore; no u prisutnosti psiholoških stresora, ako aktivnost amigdale i hipotalamusa postane prevladavajuća, sustav stresa može se prebaciti na kontrolu odozdo prema gore (engl. *bottom up control*). Također, produljeni psihološki stres smanjuje glutamatne projekcije na BLA, što dovodi do gubitka inhibicije BLA od strane PFC i posljedično do hiperekscitiranosti BLA, koja je odgovorna za abnormalnosti u ponašanju povezano sa stresom (180).

Nadalje, odgovor na stres bilo fizički, bilo psihološki uključuje brzu fiziološku prilagodbu posredovanu uglavnom kateholaminima, adrenalinom i noradrenalinom koji se luče iz srži nadbubrežne žlijezde, te noradrenalin koji se luči iz simpatičkih živaca. Neuronski krugovi odgovorni za autonomnu modulaciju uključuju direktne projekcije iz PVN, locus ceruleus (LC) i RVLM u preganglijske simpatičke neurone u dorzalne intermediolateralne kolumne kralježničke moždine u torakolumbalnom području, a sve ove jezgre su pod modulacijom NTS (175). Preganglijska vlakna povezana su s mnogim postganglijskim neuronima smještenim u jednom ili nekoliko prespinalnih ganglija ili simpatičkih paravertebralnih jezgra. Drugi preganglijski neuroni koji završavaju na kralježničkoj moždini ne stvaraju sinapse s postganglijskim neuronim, već stvaraju sinapse izravno s kromatofinskim stanicama srži nadbubrežne žlijezde, koja kod ljudi sintetizira i luči 80% kateholamina (181). Ove dvije komponente povećavaju utjecaj simpatikusa na visceralne odgovore organizama.

Aktivacijom simpatičkog živčanog sustava dolazi do promjena u krvnim žilama, žlijezdama, visceralnim organima i glatkim mišićima. Porast cirkulirajućeg adrenalina i noradrenalina uzrokuje generalizirani fiziološki odgovor koji priprema tijelo za bori se ili bježi odgovor s brojnim učincima na tijelo, kao što su održavanje budnosti, pojačan fokus, brojne metaboličke promjene (povećana glikogenoliza, lipoliza, povećana potrošnja kisika, termogeneza), te učinakom na kardiovaskularni sustav (168). Adrenergički receptori za adrenalin i noradrenalin prisutni su na stanicama glatkih mišića i brojnih unutarnjih organa kao i na neuronima širom SŽS.

Parasimpatička komponenta AŽS regulira trajanje i djelovanje autonomnih odgovora, stvarajući „vagalni tonus“ kardiovaskularnog i respiratornog sustava (174). Preganglijski parasimpatički neuroni potječu iz kraniosakralnih segmenata moždanog debla i sakralne kralježničke moždine, dok su sinapse s postganglijskim neuronima smještene na periferiji, obično na stijenci ciljnih organa. Postganglijski neuroni stimuliraju muskarinske i nikotinske receptore prisutne na membrani ciljanih stanica oslobađanjem acetilkolina. Učinak acetilkolina, adrenalina i noradrenalina ovisi o biokemijskim svojstvima stanice i o raspodjeli receptora u određenom tkivu.

Općenito, smatra se da aktivacija sustava SSN posreduje brze odgovore s kratkoročnim učincima, dok aktivacija sustava HHN dovodi do kratkoročnih i dugoročnih učinaka. Iako, parasimpatički i simpatički sustav djeluju neovisno jedan o drugom, dominacija simpatičkog sustava događa se u stanjima tjelovježbe i tijekom bori se ili bježi odgovora, dok parasimpatički sustav dominira u stanjima mirovanja (2).

2. HIPOTEZA

Prisutnost simptoma depresije, anksioznosti i stresa povezana je s višim rezultatom na upitniku COMPASS-31.

3. CILJEVI

3.1. Opći cilj

Odrediti graničnu vrijednost upitnika COMPASS-31 koja upućuje na postojanje poremećaja AŽS-a ovisno o prisutnosti simptoma depresije, anksioznosti i stresa.

3.2. Specifični ciljevi

1. Odrediti graničnu vrijednost upitnika COMPASS-31 koja upućuje na postojanje funkcionalnog poremećaja AŽS-a ovisno o prisutnosti simptoma depresije, anksioznosti i stresa.
2. Odrediti graničnu vrijednost upitnika COMPASS-31 koje upućuju na postojanje strukturnog poremećaja AŽS-a ovisno o prisutnosti simptoma depresije, anksioznosti i stresa.
3. Odrediti koja pitanja u upitniku COMPASS-31 ovise o prisutnosti simptoma depresije, anksioznosti i stresa.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Ispitanici

Istraživanje je dizajnirano kao presječna studija. Provedeno je u razdoblju od 10. kolovoza 2018. do 23. veljače 2021. godine u Referentnom centru za poremećaje autonomnog živčanog sustava MZ RH, te je odobreno od Etičkog povjerenstava KBC Zagreb i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu (klasa: 8.1-19/74-2; broj: 02/21 AG). Ukupno je uključeno 1477 ispitanika.

Ispitanike čine dvije skupine:

(1) Ispitanici upućeni na tilt table test (TTT):

U ovu skupinu uključeno je 959 uzastopnih ispitanika starijih od 18 godina upućenih u Referentni centar za testiranje autonomnog živčanog sustava MZ RH na TTT ili na testiranje autonomnog živčanog sustava (TAŽ). Svim ispitanicima uzeta je detaljna anamneza, klinički podatci, socioekonomski podatci; te su učinjeni: TTT ili TAŽ prema standardnom protokolu Laboratorija za ispitivanje autonomnog živčanog sustava (182-184), procjena je prisutnosti simptoma autonomne disfunkcije pomoću hrvatske verzije upitnika *Composite Autonomic Scoring Scale* (COMPASS-31) i simptoma negativnih emocionalnih stanja depresije, anksioznosti i stresa pomoću hrvatske verzije upitnika depresivnosti, anksioznosti i stresa (engl. *Depression, Anxiety and Stress Scale* (DASS-21)) (184).

Isključni kriteriji bili su: uzimanje lijekova koji utječu na AŽS, teške kardiovaskularne i plućne bolesti (AV blok II i III stupnja, LVEF \leq 35%, aortalna stenoza, bifascikularni blok, plućna hipertenzija, aritmije), teška kognitivna oštećenja (uznapredovala demencija, intelektualne poteškoće), akutna bolest ili ozljeda koja je mogla utjecati na ishod testiranja (npr. vrućica, prijelom ruke ili noge), trudnoća, prvotno uključeni ispitanici koji zbog subjektivnih razloga nisu mogli završiti testiranje (npr. jaki bolovi u nogama ili leđima).

Svi ispitanici potpisali su informativni pristanka za TTT ili TAŽ.

(2) Zdravi ispitanici:

U ovu skupinu uključeno je 518 zdravih ispitanika starijih od 18 godina.

Isključni kriterij bila je akutna i/ili kronična bolest i uzimanje kronične terapije.

Kod zdravih ispitanika učinjena je: procjena prisutnosti simptoma autonomne disfunkcije pomoću hrvatske verzije upitnika COMPASS-31 i procjena negativnih emocionalnih stanja depresije, anksioznosti i stresa pomoću hrvatske verzije upitnika DASS-21. Također, prikupljeni su socioekonomski podatci o obrazovanju, bračnom i radnom statusu.

4.2. Metode

Prikupljeni su sljedeći podatci: detaljna anamneza, detaljni klinički podatci o bolestima i lijekovima, socioekonomski podatci (obrazovanje, bračni i radni status).

Objektivna procjena oštećenja funkcije AŽS-a napravljena je procjenom ortostatskog odgovora u tilt table testu (TTT), te pomoću testova kardiovagalne funkcije i testova simpatičke adrenergičke funkcije (33,38). Kardiovagalna funkcija procjenjena je iz varijabilnosti srčane frekvencije za vrijeme testa dubokog disanja i iz odgovora srčane frekvencije na Valsalva manevar, a simpatička adrenergička funkcija procjenjena je iz odgovora krvnog tlaka na Valsalva manevar i odgovor krvnog tlaka na pasivno uspravljanje za vrijeme TTT (38).

TTT ili TAŽ izvedeni su u tihoj, lagano zamračenoj sobi u kojoj je temperatura od 20-22°C. Ispitanici su upućeni da jutro pred testiranje ne konzumiraju napitke i hranu koja može djelovati kao stimulans (kava, čokolada, alkohol i drugo), te da ne puše. Nakon lijeganja na stol za testiranje ispitanicima je postavljena manžeta za kontinuirano mjerenje tlaka (engl. *beat to beat*) na kažiprst i srednji prst lijeve šake, na desnu podlakticu manžeta za intermitentno mjerenje krvnog tlak, te EKG elektrode na 4 odvoda za kontinuirano praćenje pulsa. Krvni tlak i puls su kontinuirano mjereni pomoću aparata Task Force Monitor (CNSystem Medizintechnik AG, Austria) (**Slika 2 i 3**).



Slika 2. i 3. Aparat Task Force Monitor i stola za tilt table test u Laboratoriju za ispitivanje autonomnog živčanog sustava KBC Zagreb.

Protokol za TAŽ sastoji se od faze mirovanja od 10 minuta, Valsalva manevra, testa dubokog disanja, te faze pasivnog stajanja od 10 minuta kod ispitanika koji nisu imali gubitak svijesti, a kod onih koji su upućeni zbog gubitka svijesti nakon 10 minuta pasivnog stajanja primijenjen je bolni podražaj ubodom igle debljine 0,7 mm u dorzum šake te je bolesnik ostajao u uspravnom položaju narednih 10-30 minuta ovisno o anamnestičkim podacima, osim u slučajevima kada je ranije

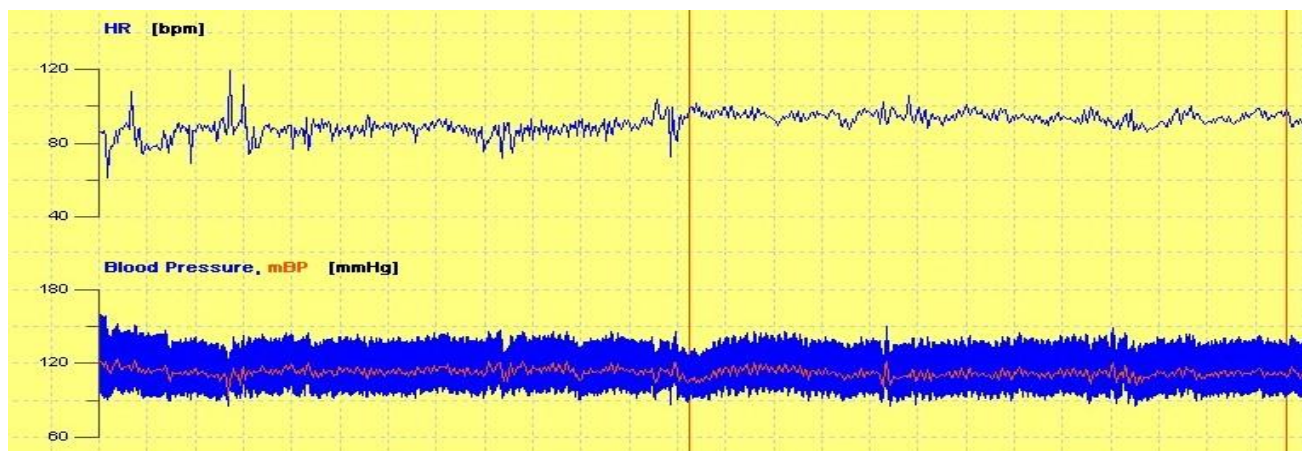
nastupio patološki odgovor. Ukoliko ni nakon ovog perioda nije došlo do promjena u krvnom tlaku i pulsu ispitanik je vraćan u ležeći položaj i testiranje je time bilo završeno (38,182).

Za interpretaciju rezultata ortostatskog odgovora učinjena je prema *Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome* i VASIS klasifikaciju za vazovaganu sinkopu (33,35,64).

U konačnu statističku analizu ovog istraživanja uključili smo samo rezultat TTT odnosno rezultate ortostatskog odgovor u pasivnom stajanju. Za ovakav pristup odlučili smo se iz dva razloga, prvi je, da je samo jedan dio ispitanika imao rezultate TAŽ-a; a drugi, da je odgovor krvnog tlaka i pulsa u ortostazi najviše povezani sa simptomima disfunkcije AŽS a sam time i klinički najrelevantniji. Ostali prikupljeni podatci analizirat će se naknadno.

Parametri ishoda ortostatskog odgovora:

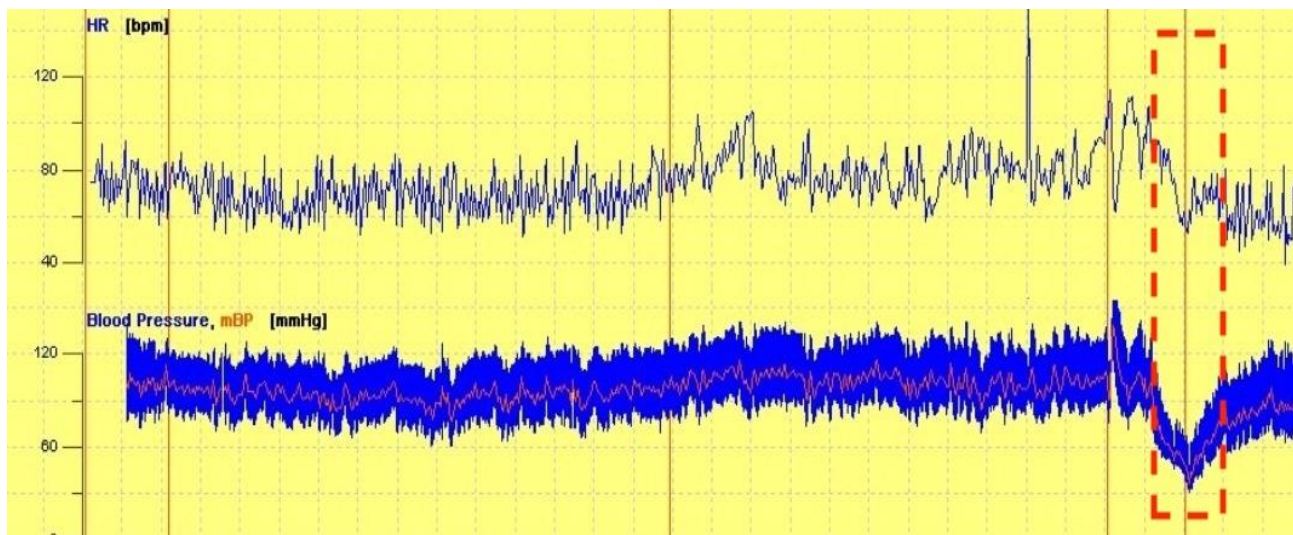
1. Fiziološki odgovor - ubrzanje pulsa od 10-30 otkucaja u minuti uz porast sistoličkog tlaka za 10 mmHg, bez promjena u dijastoličkom tlaku (**Slika 4**).



Slika 4. Gornja krivulja prikazuje fiziološki odgovor puls, donja krivulja prikazuje fiziološki odgovor krvnog tlaka.

2. Vazovagalna sinkopa:

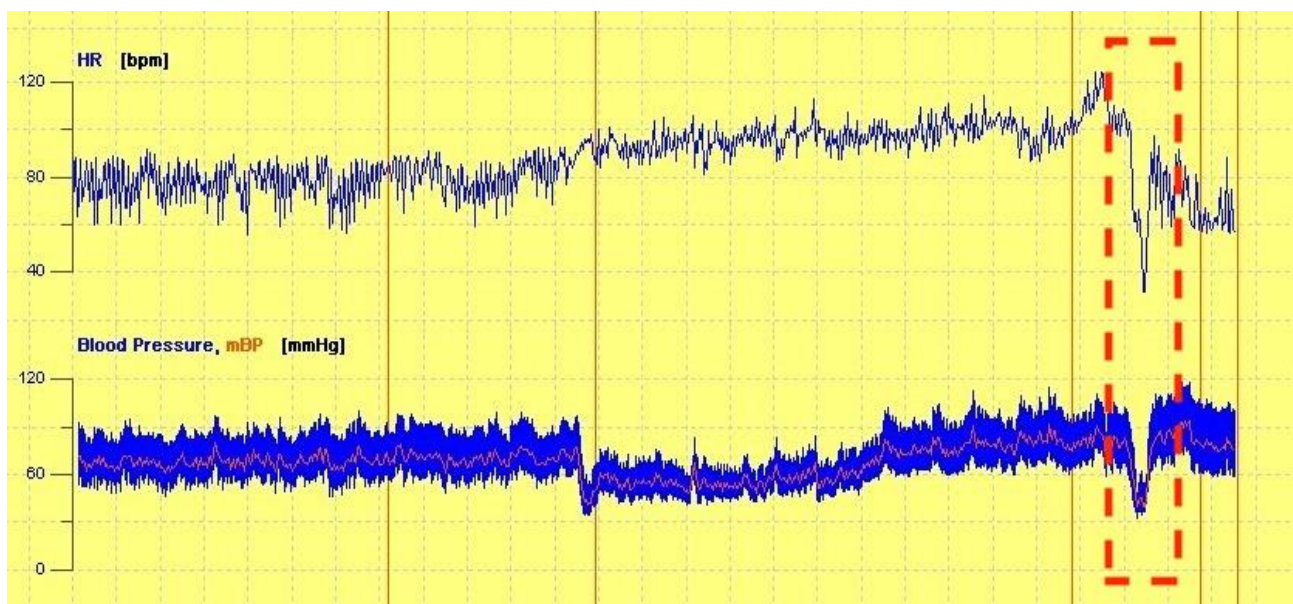
a) Miješani tip vazovagalne sinkope (tip 1) - dolazi prvo do pada krvnog tlaka nakon čega slijedi pad pulsa, ali ne na vrijednosti niže od 40 otkucaja u minuti ili pad pulsa na vrijednosti niže od 40 otkucaja u minuti kraće od 10 sekundi sa ili bez asistole kraće od 3 sekunde (**Slika 5**).



Slika 5. Gornja krivulja prikazuje puls, donja krivulja prikazuje krvni tlak. Crvene isprekidane linije označavaju pad krvnog tlaka i pulsa. Skraćenice: HR, puls; BP, krvni tlak.

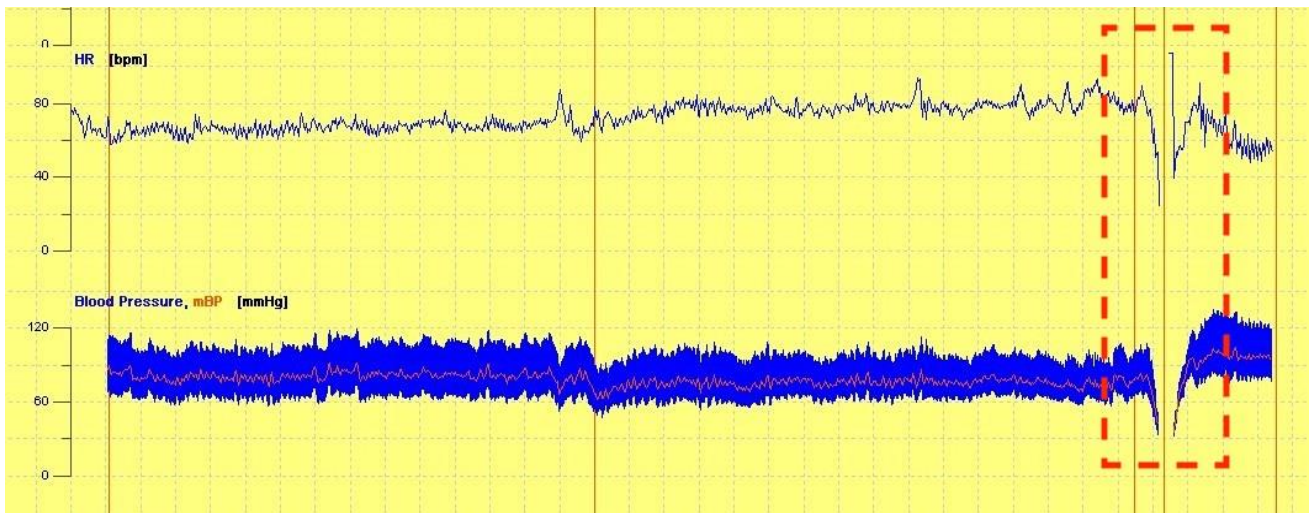
b) Kardioinhibitorni tip vazovagalne sinkope (tip 2):

b1) 2A kardioinhibitorna vazovagalna sinkopa - prvo dolazi do pada krvnog tlaka zatim do pada pulsa. Puls se spušta ispod 40 otkucaja u minuti duže od 10 sekundi, a ako dođe do asistola, ne traje duže od 3 sekunde (**Slika 6**).



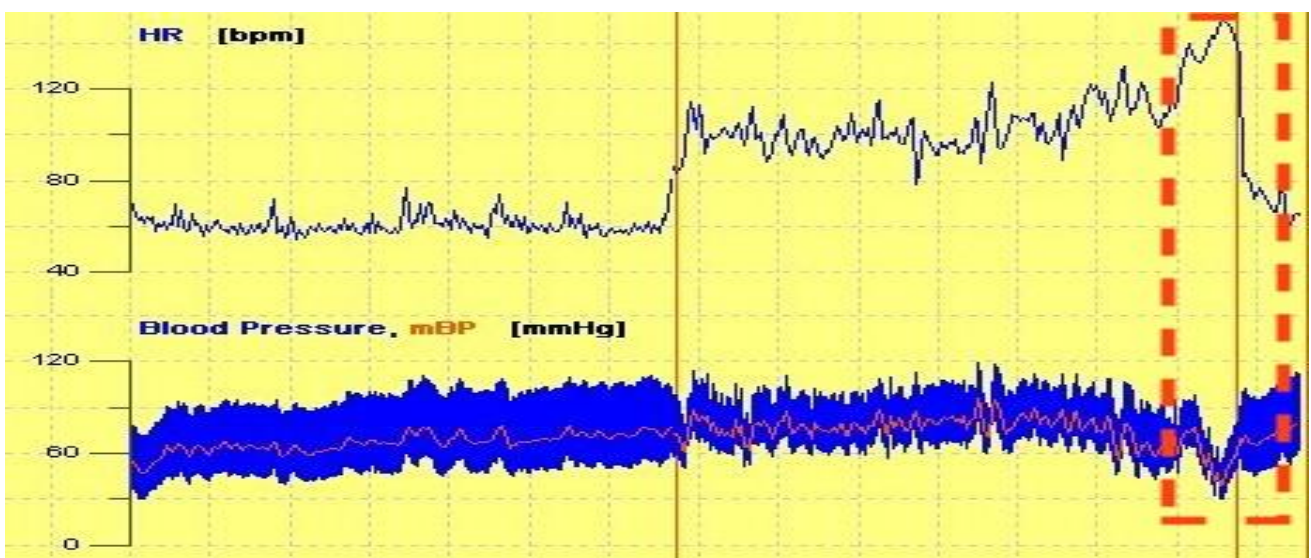
Slika 6. Gornja krivulja prikazuje puls, donja krivulja prikazuje krvni tlak. Crvene isprekidane linije označavaju pad krvnog tlaka i pulsa. Skraćenice: HR, puls; BP, krvni tlak.

b2) 2B kardioinhibitorna vazovagalna sinkopa - asistola traje duže od 3 sekunde, a do pada pulsa dolazi prije ili zajedno s padom krvnog tlaka (Slika 7).



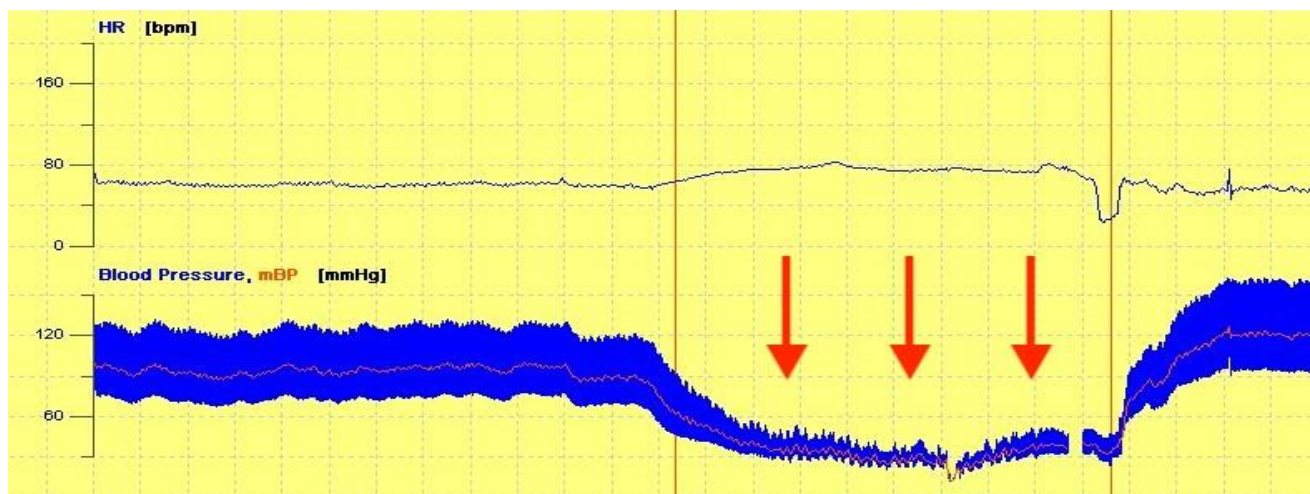
Slika 7. Gornja krivulja prikazuje puls, donja krivulja prikazuje krvni tlak. Crvene isprekidane linije označavaju pad krvnog tlaka i pulsa. Pauza na krivulji pulsa i tlaka označava asistolu u trajanju od 14 sekundi. Skraćenice: HR, puls; BP, krvni tlak.

c) Vazodepresorna vazovagalna sinkopa (tip 3) - dolazi do pada krvnog tlaka uz očuvanu vrijednost pulsa ili je pada pulsa za manje od 10% u odnosu na prosječne vrijednosti u mirnoj fazi testiranja (Slika 8).



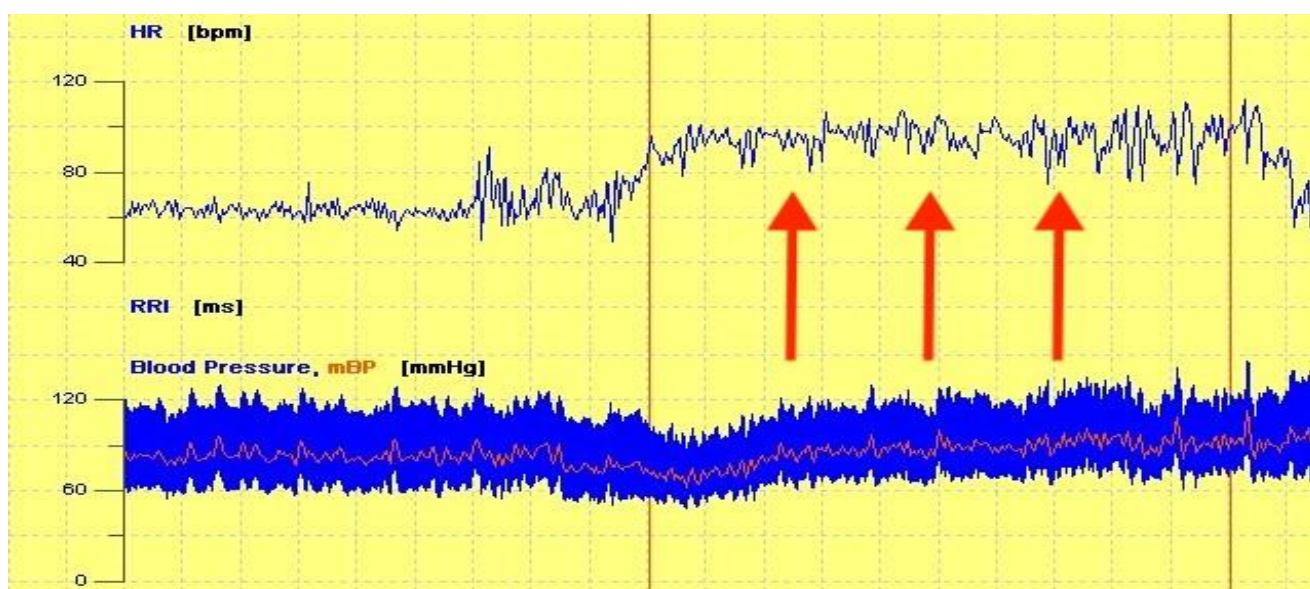
Slika 8. Gornja krivulja prikazuje puls, donja krivulja prikazuje krvni tlak. Crvene isprekidane linije označavaju pad krvnog tlaka i porast pulsa. Skraćenice: HR, puls; BP, krvni tlak.

3. Ortostatska hipotenzija (OH) - održani pad sistoličkog tlaka za najmanje 20 mmHg i/ili dijastoličkog za najmanje 10 mmHg u prve tri minute od podizanja u uspravni položaj (Slika 9).



Slika 9. Gornja krivulja prikazuje puls, donja krivulja prikazuje krvni tlak. Crvene strelice označavaju pad krvnog tlaka. Skraćenice: HR, puls; BP, krvni tlak.

4. Sindrom posturalne ortostatske hipotenzije (POTS) - povećanje pulsa na 120 ili više otkucaja u minuti, odnosno održano povećanje pulsa za 30 ili više otkucaja u minuti kroz 10 minuta pasivnog stajanja, a u odnosu na vrijednosti pulsa u mirnoj fazi testiranja, te uz prisustvo simptoma ortostatske intolerancije u trajanju od najmanje tri mjeseca (Slika 10).



Slika 10. Gornja krivulja prikazuje puls, donja krivulja prikazuje krvni tlak. Crvene strelice označavaju porast pulsa ≥ 30 /min. Skraćenice: HR, puls; BP, krvni tlak.

Subjektivna procjena simptoma autonomne disfunkcije napravljena je pomoću hrvatske verzije upitnika *Composiite Autonomic System Score-31* (COMPASS-31) (45). Ova ljestvica sastoji se od 31 čestice kojima se kvantificira 6 domena funkcije AŽS: ortostatska intolerancija, vazomotorna, sekretomotorna, gastrointestinalna, pupilomotorna domena i domena mokraćnog mjehura. Rezultat može biti od 0 do 100, viši rezultat govori u prilog većeg stupnja autonomne disfunkcije (44). Upitnik je priložen u **Prilogu 1**.

Procjena negativnih emocionalnih stanja učinjena je pomoću hrvatske verzije upitnika depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21) (184). DASS-21 je upitnik za samoprocjenu, a koji mjeri prisutnost simptoma tri emocionalna stanja: depresije (DASS-D), anksioznosti (DASS-A) i stresa (DASS-S). Svaka od tri DASS-21 ljestvice sadrži 7 čestica, podijeljenih na subskale sličnog sadržaja. Ljestvica depresija procjenjuje disforiju, beznade, postojanje smisla života, samoomalovažavanje, nedostatak interesa/uključenosti, anhedoniju i inerciju. Ljestvica anksioznosti procjenjuje autonomno uzbuđenje, učinke na skeletne mišiće, situacijsku anksioznost i subjektivni doživljaj tjeskobe. Ljestvica stresa osjetljiva je na učinak kroničnog nespecifičnog uzbuđenja. Procjenjuje poteškoće s opuštanjem, nervozno uzbuđenje (uznemirenost, razdražljivost, pretjeranu reaktivnost i nestrpljivost). Rezultati za depresiju, anksioznost i stres izračunavaju se zbrajanjem rezultata za relevantne stavke. DASS-21 temelji se na dimenzijskoj, a ne na kategorijskoj koncepciji psihološkog poremećaja, te na činjenici da razlike između prisutnosti simptoma depresije, anksioznosti i stresa koje doživljavaju zdrave osobe i kliničke populacije su u biti razlike u stupnju. Stoga, DASS-21 nema izravnih implikacija na raspodjelu ispitanika u dijagnostičke kategorije u klasifikacijskim sustavima kao što su *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) i *International Classification of Diseases* (ICD). Procjenu razine depresije, anksioznosti i stresa označava se prema zbroju bodova kao normalna, blaga, značajna, teška i jako teška. DASS-21 pogodan je za upotrebu za djecu od 12-te godine starosti i odrasle osobe (184-186). Granične vrijednosti (engl. *cut off scores*) upitnika DASS-21 prikazane su u **Tablici 7**, a upitnik je priložen u **Prilogu 2**.

Tablica 7. Granične vrijednosti upitnika depresivnosti, anksioznosti i stresa-21 (DASS-21). Prilagođeno prema Lovibond, S.H. & Lovibond, P.F. (187).

	Depresivnost	Anksioznost	Stres
Normalan	0-9	0-7	0-14
Blag	10-13	8-9	15-18
Umjeren	14-20	10-14	19-25
Teški	21-27	15-19	26-33
Iznimno teški	28+	20+	34+

4.3. Statistička analiza

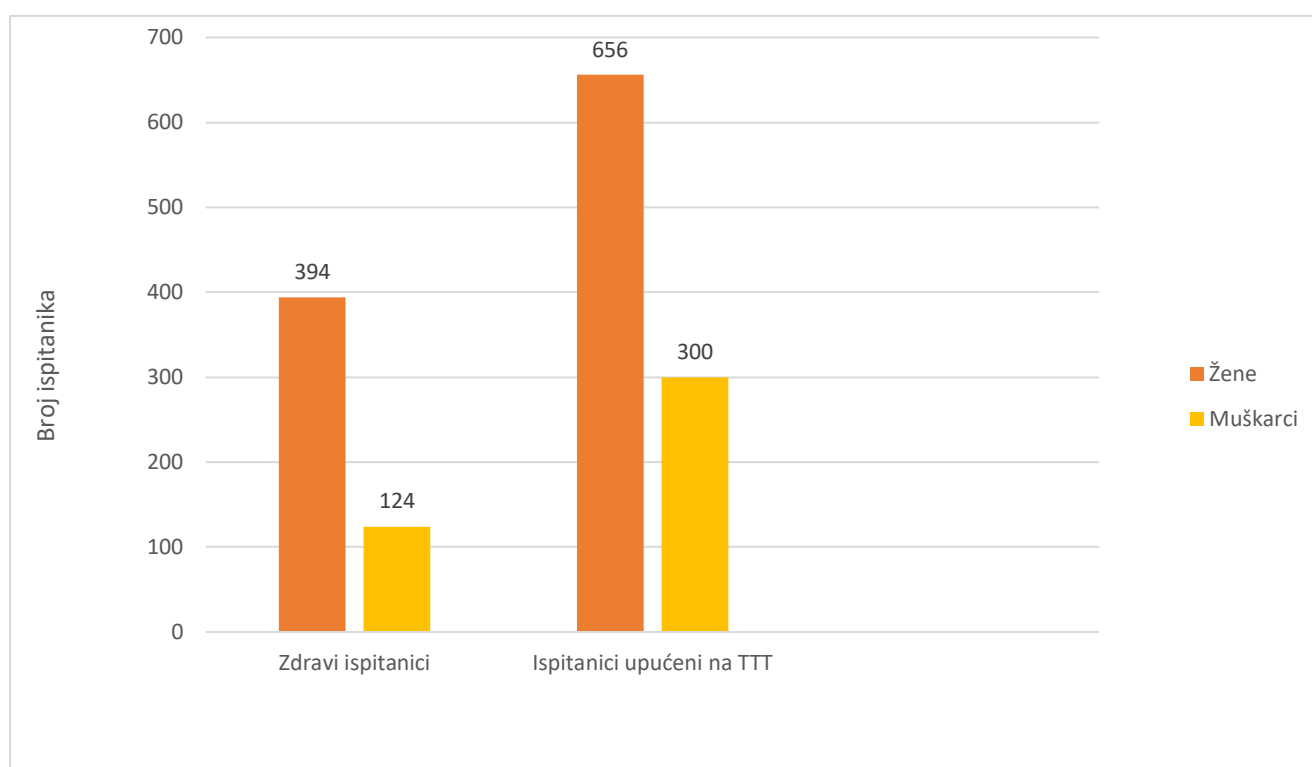
Statistička analiza provedena je softverom IBM SPSS v25 i online verzijom softvera MedCalc (https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php). Kolmogorov–Smirnovljevi test primijenjen je kako bi se utvrdilo imaju li podatci normalnu distribuciju. Razlike u učestalosti kvalitativnih varijabli utvrđene su hi-kvadrat testom, a razlike između dviju skupina za kvantitativne varijable parametrijski nezavisnim t-testom i neparametrijskim Mann-Whitney testom. Provedena je linearna regresijska analiza da bi se utvrdilo koje nezavisne varijable (dob, spol, bračni status, obrazovanje, radni status, broj djece, ispitanici upućeni na tilt table test ili zdravi ispitanici, te simptomi depresije, anksioznosti i stresa mjereni s hrvatskom verzijom upitnika DASS-21 s graničnim vrijednostima za depresiju > 9 , za anksioznost > 7 i za stres > 14) su statistički značajni prediktori za vrijednost upitnika COMPASS-31. Statistički značajne varijable iz univarijabilne analize uključene su u multivarijabilan regresijski model. Kako bi se utvrdila točnost upitnika COMPASS-31 u razlikovanju između ispitanika upućenih na tilt table test i zdravih ispitanika provedena je analiza osjetljivosti i specifičnosti, te na temelju te analize i rezultata regresijske analize korekcija vrijednosti upitnika COMPASS-31 za utjecaj simptoma depresije, anksioznosti i stresa. *P* vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima.

5. REZULTATI

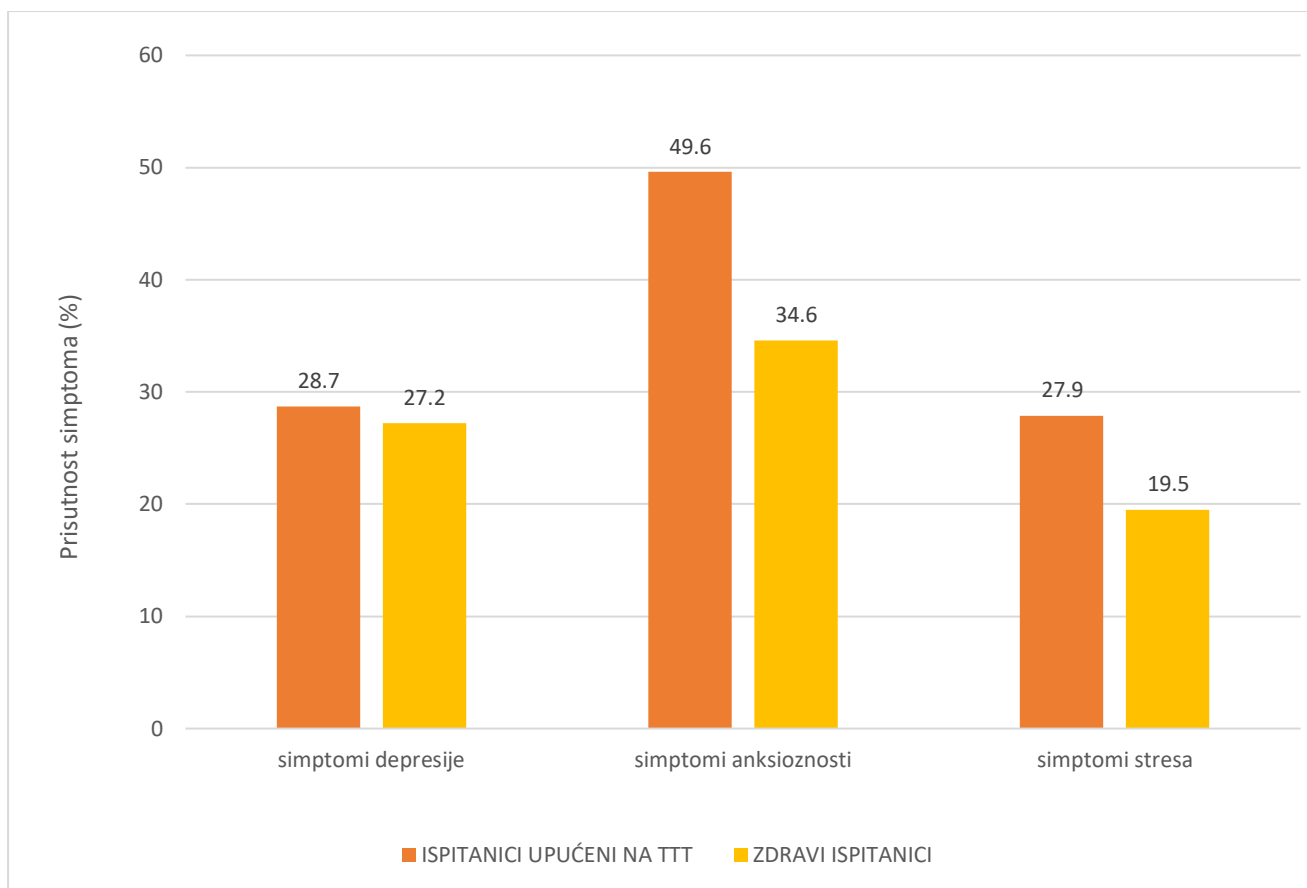
5.1. Deskriptivni podatci

U ovo istraživanje uključeno je 1477 ispitanika. U prvu skupinu uključeno je 959 ispitanika upućenih na TTT, a u drugu, skupinu, 518 zdravih ispitanika. U skupini ispitanika upućenih na TTT ima 300 muškaraca (31,3%) i 659 žena (68,7%), a u skupini zdravih ispitanika ima 124 muškarca (23,9%) i 394 žene (76,1%) (**Slika 11**). Prosječna dob (godine) u skupi ispitanika upućenih na TTT je $42,8 \pm 15,9$, a u skupini zdravih ispitanika $38,8 \pm 12,7$.

Medijan rezultata COMPASS-31 za skupinu ispitanika upućenih na TTT bio je 25,8 (raspon 0-80,8), od čega su simptomi depresije, anksioznosti i stresa bili prisutni u 27,9%, 49,6% i 28,7%, redom. Za skupinu zdravih ispitanika medijan rezultat COMPASS-31 bio je 7,9 (raspon 0-52,9), od čega su simptomi depresije, anksioznosti i stresa bili prisutni u 27,2%, 34,6%, odnosno 19,5%, redom (**Slika 12**). Demografske karakteristike skupina prikazane su u **Tablici 8**.



Slika 11. Udio ispitanika po spolu u skupini ispitanika upućenih na TTT i skupini zdravih ispitanika.



Slika 12. Prisutnost simptoma depresije, anksioznosti i stresa po skupinama.

Tablica 8. Demografske karakteristike skupina.

	Zdravi ispitanici	Ispitanici upućeni na TTT	<i>p</i> vrijednosti
Dob (godine)	38,8±12,7	42,7±15,9	<0,001
Spol (ženski, %)	394 (76,1)	689 (68,7)	0,003
Bračni status (N, %)			0,023
Oženjen	276 (53,3)	504 (52,6)	
Izvanbračna zajednica	34 (6,6)	42 (4,4)	
Samac	174 (33,6)	311 (32,4)	
Razveden	28 (5,4)	70 (7,3)	
Udovac	6 (1,2)	32 (3,3)	
Broj djece (N, %)			0,348
0	214 (41,3)	361 (37,6)	
1	92 (17,8)	172 (17,9)	
≥ 2	212 (40,9)	426 (44,4)	
Obrazovanje (N, %)			<0,001
< 8 years	1 (0,2)	4 (0,4)	
8 years	10 (1,9)	74 (7,7)	
12 years	203 (39,2)	535 (55,8)	
14 years	62 (12,0)	110 (11,5)	
≥ 16 years	242 (46,7)	236 (24,6)	
Radni status (N, %)			<0,001
Student	73 (14,1)	92 (9,6)	
Zaposlen	365 (70,5)	579 (60,4)	
Nezaposlen	52 (10,0)	116 (12,1)	
Umirovljen	28 (5,4)	172 (17,9)	
COMPASS-31 domene (medijan, raspon)			<0,001
OI	7,913 (0-52,917)	25,798 (0-80,841)	<0,001
Vazomotorna	0,000 (0-32,000)	16,000 (0-40,000)	<0,001
Sekretomotorna	0,000 (0-4,167)	0,000 (0-5,000)	<0,001
GI	0,000 (0-10,714)	2,143 (0-12,857)	<0,001
M. mjehur	3,751 (0-14,286)	4,464 (0-20,536)	<0,001
Pupilomotorna	0,000 (0-6,667)	0,000 (0-10,000)	<0,001
Pupilmotorna	1,000 (0-4,333)	1,333 (0-5,000)	<0,001
DASS-21 (medijan, raspon)			
Depresija	4 (0-40)	4 (0-42)	0,774
Anksioznost	4 (0-42)	6 (0-42)	<0,001
Stres	10 (0-40)	10 (0-42)	0,115
DASS-21 (N, %)			
Depresija	141 (27,2)	268 (27,9)	0,807
Anksioznost	179 (34,6)	476 (49,6)	<0,001
Stres	101 (19,5)	275 (28,7)	<0,001

Skraćenice: COMPASS-31, *Composite Autonomic Symptom Score-31*; OI, ortostatska intolerancija; GI, gastrointestinalna; DASS-21, *Depression, Anxiety and Stress Scale-21*.

5.2. Utjecaj simptoma depresije, anksioznosti i stresa na rezultat upitnika COMPASS-31

U obje skupine (ispitanici upućeni na TTT i zdravi ispitanici) rezultat COMPASS-31 bio je viši kod ispitanika sa simptomima depresije (34,9 (2,2 – 80,8) vs 22,4 (0 – 61,9), $p < 0,001$ i 13,5 (0,9 – 52,9) vs 6,2 (0 – 42,5), $p < 0,001$), anksioznosti (32,4 (0 – 80,8) naspram 19,2 (0 – 55,9), $p < 0,001$ i 13,5 (0,9 – 52,9) naspram 5,5 (0 – 42,5), $p < 0,001$, redom) i stres (34,3 (3,7 – 80,8) naspram 22,2 (0 – 61,9), $p < 0,001$ i 16,5 (0 – 52,9) naspram 6,5 (0 – 42,4), $p < 0,001$, redom). Rezultati svake domene COMPASS-31 bili su viši kod ispitanika sa simptomima depresije, anksioznosti i stresa (**Tablica 9**).

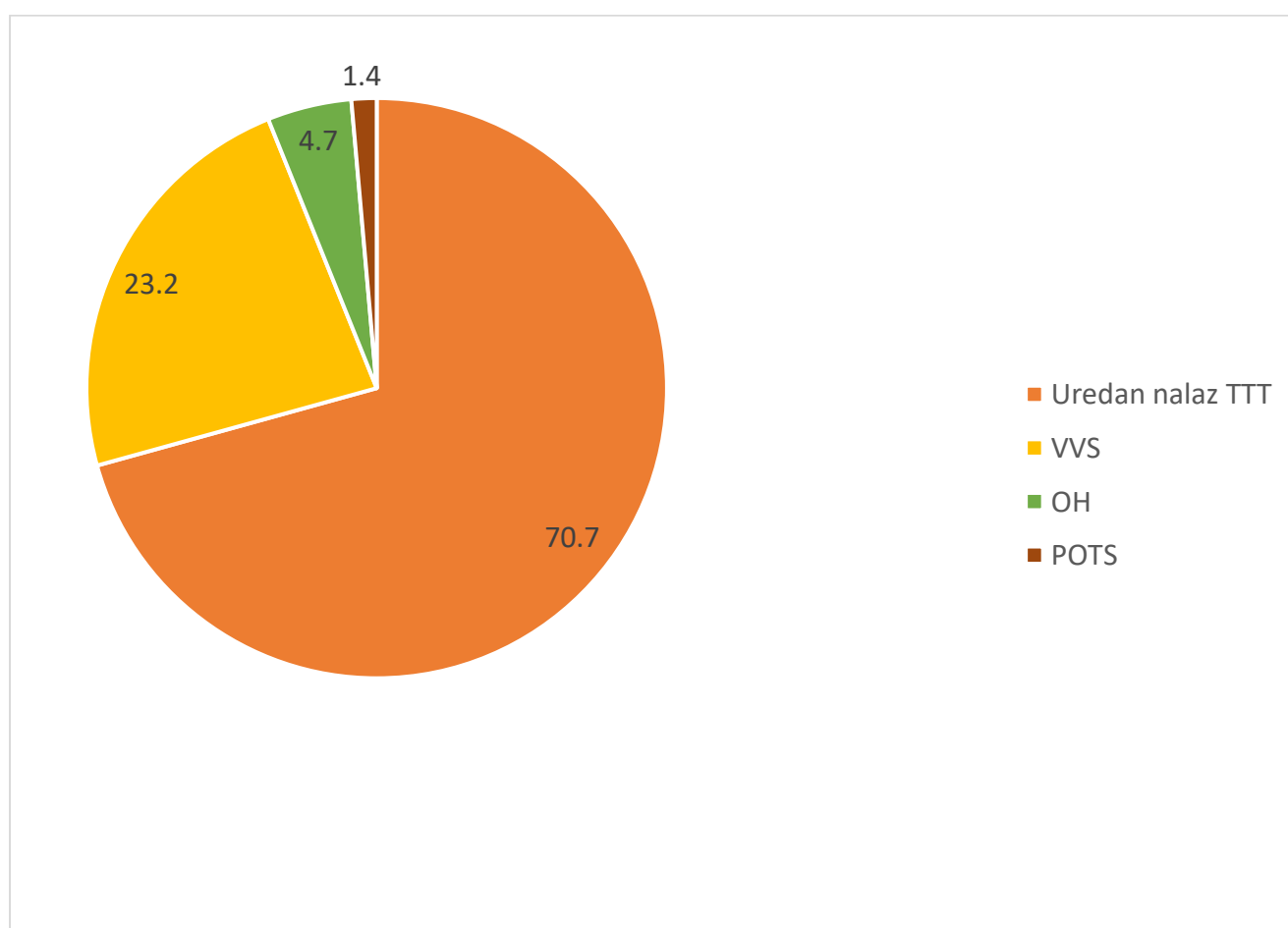
Na tilt table testu, 70,7% ispitanika upućenih na TTT imalo je normalan tilt table test, 23,2% je imalo vazovagalnu sinkopu, 4,7% je imalo OH, a 1,4% je imalo POTS (**Slika 13**). Kod ispitanika upućenih na TTT s normalnim tilt table testom, COMPASS-31 bio je viši kod ispitanika sa simptomima depresije, anksioznosti i stresa (35,3 (2,2 – 80,8) naspram 22,1 (0 – 61,9), $p < 0,001$; 32,2 (80,8 – 0) u odnosu na 18,8 (0 – 55,1), $p < 0,001$, i 35,4 (3,7 – 80,8) u odnosu na 22,1 (0 – 61,9), $p < 0,001$, redom). Kod ispitanika s vazovagalnom sinkopom, COMPASS-31 bio je viši kod ispitanika sa simptomima depresije, anksioznosti i stresa (31,8 (5,3 – 68,1) naspram 21,9 (0 – 56,1), $p < 0,001$; 30,8 (5,1 – 68,1) naspram 19,1 (0 – 49,2), $p < 0,001$, odnosno 29,6 (5,1 – 68,1) naspram 21,2 (0 – 56,1), $p < 0,001$, redom). Kod ispitanika s OH, COMPASS-31 bio je viši kod ispitanika sa simptomima depresije i anksioznosti (38,7 (8,7 – 67,1) naspram 29,5 (0,9 – 55,9), $p = 0,022$; 37,9 (2,1 – 67,1) naspram 28,3 (0,9 – 55,9), $p = 0,007$, redom). Međutim, nije bilo razlike u COMPASS-31 ovisno o simptomima stresa za ispitanike s OH (37,9 (8,7 – 67,1) prema 29,3 (0,9 – 55,9), $p = 0,083$).

Tablica 9. Razlike u svakoj domeni COMPASS-31 ovisno o simptomima depresije, anksioznosti i stresa.

	Depresija		<i>p</i> vrijednost	Anksioznost		<i>p</i> vrijednost	Stres		<i>p</i> vrijednost
	Da	Ne		Da	Ne		Da	Ne	
ZDRAVI ISPITANICI									
Ortostatska intolerancija	0,00 (0-32,00)	0,00 (0-24,00)	<0,001	0,00 (0-32,00)	0,00 (0-24,00)	<0,001	0,00 (0-32,00)	0,00 (0-24,00)	<0,001
Vazomotorna	0,00 (0-4,17)	0,00 (0-3,33)	0,144	0,00 (0-4,17)	0,00 (0-3,33)	0,017	0,00 (0-4,17)	0,00 (0-3,33)	0,011
Sekretomotorna	2,14 (0-10,71)	0,00 (0-10,71)	<0,001	2,14 (0-10,71)	0,00 (0-10,71)	<0,001	2,14 (0-10,71)	0,00 (0-10,71)	<0,001
Gastrointestinalna	4,46 (0-14,29)	2,68 (0-12,50)	<0,001	5,36 (0-14,29)	1,79 (0-11,61)	<0,001	5,36 (0-14,29)	2,68 (0-11,61)	<0,001
Mokraćni mjehur	0,00 (0-6,67)	0,00 (0-6,67)	<0,001	0,00 (0-6,67)	0,00 (0-3,33)	<0,001	0,00 (0-6,67)	0,00 (0-3,33)	0,001
Pupilomotorna	1,33 (0-4,33)	1,00 (0-4,00)	<0,001	1,33 (0-4,33)	1,00 (0-3,33)	<0,001	1,67 (0-3,67)	1,00 (0-4,33)	<0,001
ISPITANICI UPUĆENI NA TTT									
Ortostatska intolerancija	20,0 (0-40,00)	16,0 (0-36,00)	<0,001	20,00 (0-40,00)	12,00 (0-40,00)	<0,001	20,00 (0-40,00)	16,00 (0-40,00)	<0,001
Vazomotorna	0,00 (0-5,00)	0,00 (0-5,00)	<0,001	0,00 (0-5,00)	0,00 (0-5,00)	<0,001	0,00 (0-5,00)	0,00 (0-5,00)	<0,001
Sekretomotorna	4,29 (0-12,86)	0,00 (0-12,86)	<0,001	4,29 (0-12,86)	0,00 (0-12,86)	<0,001	4,29 (0-12,86)	0,00 (0-12,86)	<0,001
Gastrointestinalna	5,36 (0-20,54)	3,57 (0-19,64)	<0,001	5,36 (0-20,54)	2,68 (0-19,64)	<0,001	6,25 (0-20,54)	3,57 (0-19,64)	<0,001

Tablica 9. Nastavak.

Mokraćni mjehur	1,11 (0- 10,00)	0,00 (0- 10,00)	<0,001	1,11 (0- 10,00)	0,00 (0- 10,00)	<0,001	1,11 (0- 10,00)	0,00 (0- 10,00)	<0,001
Pupilomotorna	1,67 (0- 5,00)	1,00 (0- 4,67)	<0,001	1,67 (0- 5,00)	1,00 (0- 4,67)	<0,001	1,67 (0- 5,00)	1,00 (0- 4,67)	<0,001



Slika 13. Prikaz rezultata tilt table testa za skupinu ispitanika upućenih na TTT.

5.3. Prediktori COMPASS-31

Rezultati univarijabilne i multivarijabilne regresijske analize prikazani su u **Tablici 10** i **Tablici 11**, te na **Slici 14**. U univarijabilnoj linearnoj regresijskoj analizi zdravi ispitanici, fakultetska diploma i zaposlenost bili su negativni, dok su dob, ženski spol, udovištvo, 8 ili 12 godina obrazovanja, umirovljenje, simptomi depresije, anksioznosti i stresa bili pozitivni prediktori COMPASS-31. U multivarijabilnoj regresijskoj analizi, skupina zdravih ispitanika bila je negativan, dok su ženski spol, simptomi depresije, anksioznosti i stresa bili nezavisni pozitivni prediktori COMPASS-31.

Tablica 10. Rezultati univarijabilne i multivarijabilne regresijske analize za predikciju COMPASS-31.

	Univarijabilna regresija			Multivarijabilna regresija		
	B	95% C.I. za B	<i>p</i> vrijednost	B	95% C.I. za B	<i>p</i> vrijednost
COMPASS-31						
Dob (godine)	0,072	0,021-0,124	0,006	0,003	-0,053 do 0,060	0,905
Spol*	4,023	2,323-5,723	<0,001	3,424	2,067-4,780	<0,001
Bračni status						
Oženjen	-0,626	-2,178 do 0,925	0,429			
Izvanbračna zajednica	-1,594	-5,099 do 1,912	0,373			
Samac	0,129	-1,521 do 1,779	0,878			
Razveden	0,323	-2,790 do 3,435	0,839			
Udovac	7,397	2,519-12,276	0,003	2,018	-1,989 do 6,024	0,323
Broj djece						
0	0,046	-1,543 do 1,634	0,955			
1	-0,895	-2,916 do 1,126	0,385			
≥ 2	-0,491	-1,073 do 2,055	0,538			
Obrazovanje						
8 godina	7,264	3,940-10,588	< 0,001	-0,272	-3,386 do 2,842	0,864
12 godina	2,976	1,434-4,517	< 0,001	0,319	-2,267 do 1,629	0,784
14 godina	-0,094	-2,509 do 2,321	0,939			
≥ 16 godina	-5,198	-6,833 do -3,564	<0,001	-0,569	-2,633 do 1,494	0,588
Radni status						
Student	0,899	-1,559 do 3,358	0,473			
Zaposlen	-4,890	-6,483 do -3,296	<0,001	-1,110	-2,776-0,557	0,192
Nezaposlen	2,405	-0,032 do 4,842	0,053			
Umirovljen	6,799	4,562-9,037	<0,001	0,743	-2,156 do -3,642	0,503
Zdravi ispitanici vs ispitanici upućeni na TTT**	-14,535	-15,979 do -13,092	<0,001	-12,878	-14,214 do -11,541	<0,001
DASS-21 depresija	10,774	9,132-12,415	<0,001	3,884	2,168-5,601	<0,001
DASS-21 anksioznost	13,680	12,286-15,074	<0,001	7,652	6,712-9,133	<0,001
DASS-21 stres	13,160	11,514-14,807	<0,001	4,434	2,593-6,276	0,001

Skraćenice: *muški spol je referentna kategorija. **ispitanici upućeni na tilt table test su referentna kategorija. COMPASS-31, *Composite Autonomic Symptoms Score-31*; C.I., interval pouzdanosti; DASS-21, *Depression, Anxiety and Stress Scale-21*.

Tablica 11. Rezultati univarijabilne i multivarijabilne regresije analize za predikciju COMPASS-31 po domenama.

	Univarijabilna regresija			Multivarijabilna regresija		
	B	95% C.I. za B	<i>p</i> vrijednost	B	95% C.I. za B	<i>p</i> vrijednost
Ortostatska intolerancija						
Dob (godine)	0,008	-0,027 do 0,043	0,636			
Spol*	1,044	-0,115 do 2,204	0,077			
Bračni status						
Oženjen	-1,011	-2,062-0,039	0,059			
Izvanbračna zajednica	-1,296	-3,672 do 1,079	0,059			
Samac	0,921	-0,196 do 2,038	0,106			
Razveden	-0,106	-2,215 do 2,003	0,922			
Udovac	4,734	1,427-8,041	0,005	2,242	-0,562 do 5,046	0,117
Broj djece						
0	0,674	-0,402 do 1,750	0,219			
1	-0,842	-2,211 do 0,528	0,228			
≥ 2	-0,149	-1,209 do 0,910	0,782			
Obrazovanje						
8 godina	4,699	2,445-6,953	< 0,001	0,443	-1,752 do 2,637	0,692
12 godina	2,258	1,214-3,301	< 0,001	0,178	-1,188 do 1,545	0,798
14 godina	-0,425	-2,061 do 1,212	0,611			
≥ 16 godina	-3,603	-4,710 do -2,496	<0,001	0,067	-1,384 do 1,519	0,928
Radni status						
Student	1,245	-0,421 do 2,910	0,143			
Zaposlen	-3,119	-4,200 do -2,038	<0,001	-2,061	-3,495 do -0,628	0,005
Nezaposlen	1,669	0,018-3,321	0,048	-1,118	-2,912 do 0,676	0,222
Umirovljen	3,652	2,129-5,175	<0,001	-1,754	-3,550 do 0,043	0,056
Zdravi ispitanici vs ispitanici upućeni na TTT**	-11,002	-11,948 do -10,056	<0,001	-10,148	-11,148 do -9,208	<0,001
DASS-21 depresija	5,050	3,906-6,195	<0,001	1,620	0,416-2,825	0,008
DASS-21 anksioznost	7,083	6,091-8,076	<0,001	3,909	2,881-4,937	<0,001
DASS-21 stres	6,757	5,602-7,912	<0,001	2,155	0,858-3,451	0,001

Tablica 11. Nastavak.

Vazomotorna domena						
Dob (godine)	-0,001	-0,004 do 0,002	0,564			
Spol*	0,204	0,091-0,317	<0,001	0,176	0,063-0,288	0,002
Bračni status						
Oženjen	-0,056	-0,158 do 0,047	0,290			
Izvanbračna zajednica	-0,039	0,272 do 0,193	0,739			
Samac	0,055	-0,055 do 0,164	0,325			
Razveden	0,002	-0,205 do 0,208	0,988			
Udovac	0,142	-0,183 do 0,466	0,392			
Broj djece						
0	0,061	-0,044 do 0,167	0,255			
1	-0,050	-0,184 do 0,085	0,468			
≥ 2	-0,030	-0,133 do 0,074	0,576			
Obrazovanje						
8 godina	0,141	-0,081 do 0,363	0,211			
12 godina	0,034	-0,068 do 0,137	0,511			
14 godina	0,125	-0,035 do 0,285	0,126			
≥ 16 godina	-0,126	-0,236 do -0,116	0,024	-0,033	-0,143 do 0,078	0,562
Radni status						
Student	0,088	-0,075 do 0,251	0,292			
Zaposlen	-0,041	-0,148 do -0,066	0,457			
Nezaposlen	0,033	-0,129 do 0,195	0,691			
Umirovljen	-0,023	-0,173 do 0,127	0,766			
Zdravi ispitanici vs ispitanici upućeni na TTT**	-0,249	-0,356 do -0,142	<0,001	-0,215	-0,325 do -0,106	<0,001
DASS-21 depresija	0,352	0,238-0,465	<0,001	0,192	0,051-0,334	0,008
DASS-21 anksioznost	0,376	0,274-0,477	<0,001	0,209	0,086-0,332	0,001
DASS-21 stres	0,351	0,234-0,467	<0,001	0,074	-0,079 do 0,227	0,341

Tablica 11. Nastavak.

Sekretomotorna domena						
Dob (godine)	0,033	0,023-0,044	<0,001	0,026	0,010-0,042	0,001
Spol*	1,056	0,704-1,407	<0,001	0,902	0,580-1,222	<0,001
Bračni status						
Oženjen	0,277	-0,045 do 0,599	0,092			
Izvanbračna zajednica	-0,721	-1,449 do 0,006	0,052			
Samac	-0,418	-0,760 do -0,076	0,017	0,074	-0,460 do 0,607	0,787
Razveden	0,409	-0,238 do 1,055	0,215			
Udovac	1,324	0,310 do 2,337	0,011	-0,095	-1,041 do 0,850	0,844
Broj djece						
0	-0,422	-0,752 do -0,093	0,012	0,068	-0,487 do 0,623	0,810
1	-0,024	-0,444 do 0,396	0,910			
≥ 2	0,424	0,100-0,784	0,010	0,049	-0,355 do 0,453	0,811
Obrazovanje						
8 godina	1,158	0,466-1,850	0,001	0,034	-0,599 do 0,667	0,917
12 godina	0,305	-0,016 do 0,627	0,063			
14 godina	-0,357	-0,859 do 0,144	0,162			
≥ 16 godina	-0,450	-0,793 do -0,107	0,010	0,052	-0,281 do 0,384	0,761
Radni status						
Student	-0,551	-0,061 do -0,041	0,034	0,100	-0,550 do 0,750	0,763
Zaposlen	-0,528	-0,862 do -0,194	0,002	0,253	-0,217 do 0,722	0,291
Nezaposlen	-0,020	-0,527 do 0,487	0,053			
Umirovljen	1,523	1,060-1,987	<0,001	0,478	-0,223 do 1,178	0,181
Zdravi ispitanici vs ispitanici upućeni na TTT**	-1,494	-1,822 do -1,166	<0,001	-1,129	-1,446 do -0,813	<0,001
DASS-21 depresija	2,027	1,682-2,371	<0,001	0,701	0,296-0,107	0,001
DASS-21 anksioznost	2,443	2,144-2,742	<0,001	1,551	1,201-1,900	<0,001
DASS-21 stres	2,275	1,925-2,626	<0,001	0,766	0,332-1,201	0,001

Tablica 11. Nastavak.

Gastrointestinalna domena						
Dob (godine)	0,003	-0,009-0,015	0,622			
Spol*	1,410	1,013-1,806	<0,001	1,119	0,745-1,493	<0,001
Bračni status						
Oženjen	-0,238	-0,602 do 0,127	0,202			
Izvanbračna zajednica	0,537	-0,287 do 1,362	0,201			
Samac	0,100	-0,288 do 0,448	0,613			
Razveden	-0,060	-0,793 do 0,672	0,872			
Udovac	0,583	-0,567 do 1,734	0,320			
Broj djece						
0	0,248	0,126 do 0,621	0,193			
1	0,066	-0,409 do 0,542	0,784			
≥ 2	-0,280	-0,647 do 0,088	0,136			
Obrazovanje						
8 godina	0,488	-0,299 do 1,274	0,224			
12 godina	0,296	-0,068 do 0,660	0,111			
14 godina	0,370	-0,198 do 0,938	0,201			
≥ 16 godina	-0,693	-1,027 do -0,250	0,001	-0,081	-0,464 do 0,301	0,677
Radni status						
Student	0,476	-0,102 do 1,054	0,106			
Zaposlen	-0,864	-1,241 do -0,488	<0,001	-0,338	-0,900 do 0,223	0,238
Nezaposlen	0,783	0,210-1,355	0,007	0,136	-0,567 do 0,839	0,704
Umirovljen	0,625	0,093-1,157	0,021	-0,082	-0,769 do 0,605	0,815
Zdravi ispitanici vs ispitanici upućeni na TTT**	-0,923	-0,302 do -0,544	<0,001	-0,629	-0,998 do 0,260	0,001
DASS-21 depresija	2,093	1,700-2,486	<0,001	0,616	0,144-1,088	0,011
DASS-21 anksioznost	2,536	2,193-2,879	<0,001	1,532	1,125-1,940	<0,001
DASS-21 stres	2,512	2,114-2,910	<0,001	1,047	0,539-1,556	<0,001

Tablica 11. Nastavak.

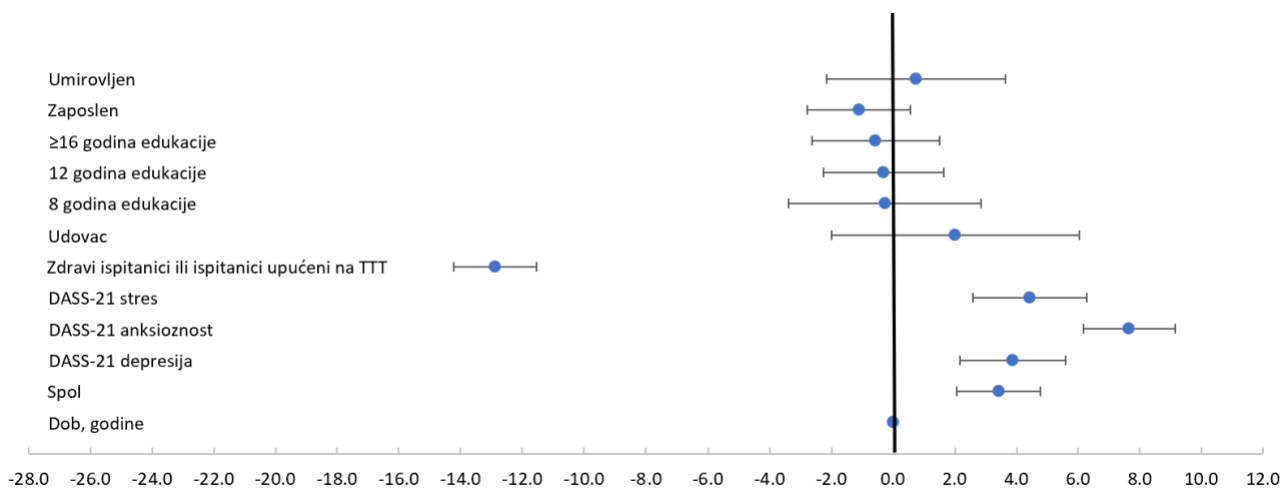
Domena mokraćnog mjehura						
Dob (godine)	0,028	0,023-0,033	<0,001	0,024	0,016-0,032	<0,001
Spol*	0,089	-0,078 do 0,256	0,297			
Bračni status						
Oženjen	0,291	0,140-0,441	<0,001	0,006	-0,226 do 0,238	0,961
Izvanbračna zajednica	-0,007	-0,349 do 0,335	0,968			
Samac	-0,436	-0,595 do -0,276	<0,001	0,020	-0,280 do 0,321	0,894
Razveden	0,092	-0,211 do 0,396	0,551			
Udovac	0,729	0,253-1,204	0,003	-0,100	-0,603 do 0,404	0,698
Broj djece						
0	0,421	-0,575 do -0,268	<0,001	0,000	-0,274 do 0,274	1,000
1	-0,007	-0,204 do 0,190	0,945			
≥ 2	0,413	0,262-0,563	<0,001	0,062	-0,140 do 0,264	0,547
Obrazovanje						
8 godina	0,542	0,217-0,867	0,001	0,096	-0,218-0,410	0,550
12 godina	-0,056	-0,207 do 0,095	0,468			
14 godina	0,255	-0,020-0,490	0,034	0,258	0,029-0,487	0,028
≥ 16 godina	-0,188	-0,349 do -0,027	0,022	0,038	-0,133 do 0,209	0,662
Radni status						
Student	-0,440	-0,679 do -0,202	<0,001	0,135	-0,185 do 0,455	0,409
Zaposlen	-0,274	-0,431 do -0,117	0,001	0,018	-0,213 do 0,249	0,877
Nezaposlen	-0,080	-0,317 do 0,158	0,511			
Umirovljen	0,982	0,787-1,196	<0,001	0,176	-0,169 do 0,521	0,317
Zdravi ispitanici vs ispitanici upućeni na TTT**	-0,502	-0,695 do -0,346	<0,001	-0,320	-0,475 do -0,164	<0,001
DASS-21 depresija	0,747	0,528-0,911	<0,001	0,376	0,176-0,076	<0,001
DASS-21 anksioznost	0,646	0,498-0,794	<0,001	0,363	0,193-0,534	<0,001
DASS-21 stres	0,694	0,525-0,864	<0,001	0,203	-0,011 do 0,417	0,063

Tablica 11. Nastavak.

Pupilmotorna domena						
Dob (godine)	0,001	-0,003 do 0,004	0,642			
Spol*	0,211	0,097-0,324	<0,001	0,159	0,053-0,266	0,003
Bračni status						
Oženjen	0,006	-0,097 do 0,109	0,911			
Izvanbračna zajednica	0,017	0,216 do 0,250	0,886			
Samac	-0,033	-0,142 do 0,077	0,559			
Razveden	0,151	-0,056 do 0,358	0,152			
Udovac	-0,177	-0,502 do 0,148	0,286			
Broj djece						
0	-0,041	-0,146 do 0,065	0,451			
1	-0,044	-0,179 do 0,090	0,520			
≥ 2	0,066	-0,038 do 0,170	0,215			
Obrazovanje						
8 godina	0,198	-0,025 do 0,420	0,081			
12 godina	0,126	0,024 do 0,229	0,016	0,021	-0,110 do 0,152	0,756
14 godina	0,002	-0,158 do 0,163	0,977			
≥ 16 godina	-0,199	-0,309 do -0,090	<0,001	-0,015	-0,158 do 0,127	0,832
Radni status						
Student	0,054	-0,109 do 0,218	0,516			
Zaposlen	-0,057	-0,164 do 0,051	0,301			
Nezaposlen	0,040	-0,122 do 0,202	0,628			
Umirovljen	0,031	-0,120 do 0,181	0,687			
Zdravi ispitanici vs ispitanici upućeni na TTT**	-0,459	-0,564 do -0,353	<0,001	-0,382	-0,486 do -0,279	<0,001
DASS-21 depresija	0,557	0,446-0,669	<0,001	0,223	0,089-0,357	0,001
DASS-21 anksioznost	0,660	0,562-0,758	<0,001	0,394	0,278-0,510	<0,001
DASS-21 stres	0,642	0,529-0,756	<0,001	0,220	0,075-0,364	0,003

Skraćenice: * muški spol je referentna kategorija, ** ispitanici upućeni na tilt table test su referentna kategorija; COMPASS-31, *Composite Autonomic Symptom Score-31*; C.I., interval pouzdanosti; DASS-21, *Depression, Anxiety and Stress Scale-21*.

COMPASS-31



Slika 14. Multivarijabilni regresijski model za predikciju COMPASS-31.

5.4. Korekcija COMPASS-31 s analizom osjetljivosti i specifičnosti

Kako je COMPASS-31 u skupini zdravih ispitanika imao medijan od 7,913, te smo koristili ovu vrijednost kao referentnu točku za analizu osjetljivosti i specifičnosti, s pitanjem kako se ova vrijednost razlikuje između skupine ispitanika upućenih na TTT i skupine zdravih ispitanika. Vrijednost COMPASS-31 od 7,913 imala je visoku osjetljivost od 87% i nisku specifičnost od 50%.

U daljnjem koraku željeli smo prilagoditi vrijednost COMPASS-31 parametrima koji su bili značajni u modelu multivarijabilne linearne regresije: ženski spol, simptomi depresije, anksioznosti i stresa. Novi korigirani COMPASS-31 (cCOMPASS-31) izračunat je na temelju parametara iz multivarijabilnog regresijskog modela. Za korekciju je korištena sljedeća formula:

$$\text{cCOMPASS-31} = \text{COMPASS-31} - (\text{ženski spol} * 3,424) - (\text{DASS-21 depresija} > 9 * 3,884) - (\text{DASS-21 anksioznost} > 7 * 7,652) - (\text{DASS-21 stres} > 14 * 4,434).$$

cCOMPASS-31 imao je usporedivu osjetljivost od 77%, ali povećanu specifičnost od 73% u usporedbi s COMPASS-31 za medijan od 7,913 u diferencijaciji između skupine ispitanika upućenih na TTT i skupine zdravih ispitanika (**Tablica 12**).

Tablica 12. Osjetljivost, specifičnost, prediktivne vrijednosti i točnosti COMPASS-31 i cCOMPASS-31.

Bez autonomnih simptoma									
	TP	FP	TN	FN	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Točnost (95% CI)
COMPASS-31	834	259	259	125	0,87 (0,85-0,89)	0,50 (0,46-0,54)	0,76 (0,75-0,78)	0,67 (0,63-0,71)	0,74 (0,72-0,76)
cCOMAPSS-31	738	138	380	221	0,77 (0,74-0,80)	0,73 (0,69-0,77)	0,84 (0,82-0,86)	0,63 (0,60-0,66)	0,76 (0,73-0,78)

Skraćenice: TP, istinito pozitivni; FP, lažno pozitivni; TN, istinito negativni; FN, lažno negativni; C.I., interval pouzdanosti; PPV, pozitivna predikcijska vrijednost; NPV, negativna predikcijska vrijednost; COMPASS-31, *Composite Autonomic Symptom Score-31*; cCOMPASS-31, *corrected Composite Autonomic Symptom Score-31*.

6. RASPRAVA

Podatci za ovo istraživanje skupljani su u Referentnom centru za poremećaje autonomnog živčanog sustava MZ RH u razdoblju od 10. kolovoza 2018. do 23. veljače 2021. U istraživanje je ukupno bilo uključeno 1477 ispitanika od čega 959 uzastopnih ispitanika upućenih na tilt table test (TTT) i 518 uzastopnih zdravih ispitanika koji su činili kontrolnu skupinu (HC).

Svakako neočekivan rezultat je visoka prisutnost simptoma depresije, anksioznosti i stresa mjerena upitnikom DASS-21 u obje skupine, skupini ispitanika upućenih na TTT i HC. No kako je gotovo trećina podataka skupljana u periodu nakon što je proglašen početak pandemije COVID-19, podatci dobiveni u ovom istraživanju u skladu su s podacima objavljenima u nekoliko znanstvenih radova koje se bave mentalnim zdravljem, odnosno prevalencijom depresivnih i anksioznih simptoma i poremećaja na globalnoj razini, za vrijeme trajanja pandemije COVID-19. Tako Santamauro i sur. u studiji kojom je obuhvaćeno 204 zemlje u 2020. godini, procjenjuju kako je zbog pandemije COVID-19 došlo do dodatnih 76,2 milijuna novih slučajeva anksioznih poremećaja, odnosno porasta od 25,6%, te 53,2 milijuna novih slučajeva velikog depresivnog poremećaja, odnosno porasta za 27,6% (99). U sustavnom preglednom radu i meta-analizi Lakhana i sur. procijenjen je problem mentalnog zdravlja tijekom pandemije COVID-19 za prvih sedam mjeseci pandemije. U analizu je uključeno ukupno 16 studija. Jedanaest studija bilo je iz Kine, dvije iz Indije, a po jedna iz Španjolske, Italije i Irana. Prevalencija svih oblika depresije bila je 20%, anksioznosti 35%, a stresa 53% u studijskoj populaciji od 113 285 osoba. Utvrđeno je kako je prevalencija svih oblika depresije, anksioznosti, stresa, problema sa spavanjem i psiholoških tegoba u općoj populaciji veća tijekom pandemije COVID-19 (188). Slične rezultate dobio je i Salari i sur. u sustavnom pregledu i meta-analizi studija s fokusom na prevalenciju simptoma stresa, anksioznosti i depresije u općoj populaciji tijekom pandemije COVID-19, za razdoblje do svibnja 2020. godine. Prevalencija simptoma stresa u 5 studija s ukupnom veličinom uzorka od 9074 bila je 29,6% (u ovim studijama simptomi stresa mjereni su DASS-21 upitnikom), prevalencija simptoma anksioznosti u 17 studija s veličinom uzorka od 63 439 bila je 31,9%, a prevalencija simptoma depresije u 14 studija s veličinom uzorka od 44 531 osoba bila je 33,7% (189). Također, zanimljiv je rezultat velike epidemiološke meta-analize prevalencije depresije, koja je uključivala 30 studija, a u kojoj autori zaključuju kako je upotreba upitnika za samoprocjenu relevantnija za procjenu simptoma depresije u usporedbi sa strukturiranim kliničkim intervjuom, što s obzirom na cilj ovog istraživanja potvrđuje dobar izbor upitnika za samoprocjenu DASS-21 (190).

Između skupina ispitanika upućenih na TTT i HC ne postoji razlika u prisutnosti simptoma depresije (27,2% vs 27,9%), no postoji statistički značajna razlika u prisutnosti simptoma anksioznosti i stresa (34,6% vs 49,6% i 19,5% vs 28,7%). Glavni rezultat ovog istraživanja, koji ujedno i potvrđuje hipotezu, je da prisutnost simptomima depresije, anksioznosti i stresa utječe na povišen rezultat upitnika COMPASS-31 u obje skupine, skupini ispitanika upućenih na TTT i HC. Utjecaj simptoma depresije, anksioznosti i stresa na rezultate upitnika COMPASS-31 može se potkrijepiti aktivacijom istih bioloških mehanizama koji su osnova generalizirane reakcije organizma na stres/stresore, neovisno o prisutnosti nekog specifičnog poremećaja ili bolesti.

U navedenom kontekstu, zanimljivi su rezultati randomiziranog kliničkog ispitivanja koje je proveo Teed i sur. na ženama s generaliziranim anksioznim poremećajem (GAD) kod kojih su na primjenu niske razine adrenergičke stimulacije zabilježeni ubrzani otkucaji srca, pojačana interocepcija, povećana anksioznost te snižena aktivnost ventromedijalnog prefrontalnog korteksa (vmPFC). Žene s GAD-om pokazale su autonomnu preosjetljivost, odnosno pretjeran subjektivni doživljaj fizioloških i neuroloških simptoma u usporedbi s HC. Stoga, autori ovog istraživanja smatraju da bi autonomna hiperpobuđenost mogla biti povezano s disfunkcijama u vmPFC-u (191). U studiji koju su proveli Logue i sur. na bolesnicima s GAD-om i PD utvrđeno je da subjektivno prijavljeni kardiološki simptomi ne koreliraju s perifernim autonomnom evaluacijom kardioloških simptoma (192). Posljedično, čini se da kod ovih bolesnika percepcija razine fiziološkog uzbuđenja često nije u skladu s njihovim stvarnim fiziološkim stanjem, što sugerira da je interoceptivna disfunkcija značajno obilježje ovog poremećaja (192).

Nadalje, autonomni poremećaji česti su kod kroničnih bolesti, a njihovi simptomi mogu ograničiti svakodnevno funkcioniranje bolesnika (193). Međutim, još uvijek nedostaje opsežno znanje o autonomnim simptomima kod mnogih kroničnih bolesti. Tako je nekoliko studija, u kojima su simptomi autonomne disfunkcije mjereni upitnikom COMPASS-31 kod osoba s različitim kroničnim bolestima, pokazalo da je subjektivni doživljaj simptoma autonomne disfunkcije veći kod osoba sa simptomima depresije, anksioznosti i/ili stresa. U studiji DiReza i sur. na 46 osoba sa sistemskom sklerozom (SS) s umjerenom i teškom gastrointestinalnom (GI) disfunkcijom, povećano opterećenje simptomima gastrointestinalne disautonomije povezano je s emocionalnim distresom (193). Također, utvrđeno je da oni bolesnici koji imaju GI disfunkciju imaju i višu razinu depresivnosti i anksioznosti u usporedbi s onima koji nemaju GI disfunkciju, a što je bilo povezano s ukupnom aktivnošću bolesti i kvalitetom života (194). Autonomna disfunkcija ili disfunkcija vagusa povezana je s neravnotežom simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava, a vagus ima značajnu ulogu u kontroli GI motiliteta i u normalnom odgovoru na stres (194). Također, bolesnici

sa SS koji su imali težu GI disfunkciju imali su više simptoma disautonomije mjereno upitnikom COMPASS-31 (193). Do sličnih rezultata došli su i Martinez i sur. u studiji u kojoj su procjenjivali odnos između simptoma depresije i subjektivne percepcije ozbiljnosti autonomne disfunkcije u bolesnika s multiplom sistemskom atrofijom (MSA). U studiju je bilo uključeno 58 bolesnika, svima je učinjeno TAŽ i subjektivna procjena autonomne disfunkcije pomoću COMPASS-31. Rezultati ove studije ukazuju da je kod osoba sa MSA, unatoč sličnim vrijednostima pada krvnog tlaka u sklopu ortostatske hipotenzije, subjektivni doživljaj težine ortostatskih simptoma bilo veća u bolesnika sa simptomima depresije. A prisutnost simptoma depresije povezana je s većim opterećenjem autonomnim simptomima, posebno na COMPASS-31 pitanjima koja se odnose na ortostatsku intoleranciju (195).

Slične rezultate dobio je i de Silva i sur. u studiji u kojoj su sudjelovale 124 osobe s kroničnim zatajenjem srca i 124 osobe koje su činile kontrolnu skupinu. Kod osoba s kroničnim zatajenjem srca, visoki rezultati za autonomne simptome mjerene COMPASS-31, bili su umjereno povezani s umorom, anksioznošću i depresijom (193). Ukupni rezultat za autonomne simptome bio je viši u osoba s kroničnim zatajenjem srca u usporedbi s kontrolnom skupinom, posebno za domenu ortostatske intolerancije, te za vazomotornu i sekretomotornu domenu. Također, visoki rezultati za autonomne simptome bili su u umjerenj korelaciji s višim rezultatima umora, anksioznosti i depresije i sa smanjenom kvalitetom života (193).

Pregled rezultata u navedenim istraživanjima, u skladu je i s rezultatima dobivenim u ovom istraživanju. Naime, svi ispitanici, u obje skupine, upućeni na TTT i HC, imali su viši rezultat na upitniku COMPASS-31 ukoliko su prijavili simptome anksioznosti, depresije ili stresa. Također, u skupini ispitanika upućenih na TTT, viši rezultat na COMPASS-31 imali su svi ispitanici sa simptomima depresije, anksioznosti i stresa, neovisno o rezultatu nalaza na TTT, a čak 71% ispitanika imalo je uredan nalaz TTT, što nedvojbeno pokazuje da subjektivno prijavljeni simptomi nisu u korelaciji s objektivnim nalazom funkcije AŽS. Jedno od mogućih objašnjenja, zasigurno je disfunkcija interoceptije koja je u novije vrijeme sve više prepoznata kao važna komponenta različitih stanja mentalnog zdravlja, uključujući anksiozne poremećaje, poremećaje raspoloženja, poremećaje prehrane, razne ovisnosti i somatizacijski poremećaj (196).

Kako je stres, odnosno različiti stresori i reakcija na stresore sastavni i neizbježan dio života, te dovodi do aktiviranja kognitivnih, bihevioralnih i fizioloških promjena u svrhu adekvatne adaptacije odnosno održavanja homeostaze. No uslijed produžene izloženosti stresu odgovor može postati disreguliran te na brojne načine može negativno utjecati na zdravlje. Stoga se, općenito može reći da je učinak akutnog stresa potencijalno koristan za cijeli organizam jer pozitivno utječe

na pamćenje, pažnju, usredotočenost, te djeluje protuupalno. S druge strane, produžena izloženost stresu može dovesti do poremećaja u aktivnosti sustava HHN i sustava SSN, bio u smjeru hipo ili hiperfunkcije (197). Danas imamo golemu količinu znanstvenih radova koji stres povezuju s negativnim utjecajem na zdravlje i zdravstvene ishode. Također, sve je više dokaza da su mentalno i fizičko zdravlje dvosmjerno povezani sustavima SŽS koji reguliraju somatsku fiziologiju i kogniciju. Fiziološke veze između srca i mozga (os srce-mozak) i crijeva i mozga (os crijevo-mozak), su dvosmjerne, odvijaju se kroz složenu mrežu autonomnih živaca, hormona i citokina, te igraju važnu ulogu u brojnim poremećajima. Također, poremećaj autonomne funkcije često se navodi kao rani znak mnogih psihijatrijskih poremećaja, svojstven ne samo anksioznom poremećaju, već i depresiji i shizofreniji.

Glavna manifestacija normalne reakcije na stres je anksioznost (198). Tijekom normalne reakcije na stres dolazi do umjerenog smanjenja funkcije PFC čime je smanjena kognitivna regulacija anksioznosti, a što dovodi do podražaja amigdale te posljedično aktivacije sustava SSN i sustava HHN čime se pojačava anksioznost i razina fiziološke pobuđenost (198). U situacijama koje su često povezane s kroničnim stresom simpatički živčani sustav može se kontinuirano aktivirati bez normalnog protudjelovanja parasimpatičkog živčanog sustava (199). A kronična autonomna neravnoteža utječe na fizičko (povećava kardiovaskularni rizik) i mentalno (ugrožava psihološku dobrobit) zdravlje na više razina, od poremećaja spavanja do brojnih somatskih i psihičkih simptoma (200-202). Također, povijest anksioznih i depresivnih poremećaja povezana je s nižom parasimpatičkom aktivnošću, što ukazuje da oba poremećaja mogu utjecati na funkcioniranje autonomnog živčanog sustava (203). Čini se da niža srčana autonomna ravnoteža pod stresom povećava rizik od depresije, iako samo kod muškaraca (204). Danas postoje brojna istraživanja koja fiziološke promjene u funkcioniranju AŽS pokušavaju povezati s individualnim razlikama u emocionalnim procesima, no rezultati su nedosljedni. Tako se teoretizira da smanjena parasimpatička aktivnost u mirovanju odražava smanjenu sposobnost regulacije emocija a što je povezano s nizom psihopatoloških poremećaja, uključujući anksiozne i depresivne poremećaje (205).

Nadalje, brojna istraživanja u posljednja dva desetljeća pokazuju da je varijabilnost srčane frekvencije (HRV) smanjena kod anksioznosti i poremećaja povezanih sa stresom, a sniženi HRV upućuje na poremećaj normalne autonomne funkcije i alostatsku simpatičku hiperfunkciju (engl. *hyperarousal*) (200). Međutim, u depresiji se čini da je ova povezanost uglavnom potaknuta učinkom antidepresiva (206). Slično opažanje primijećeno je u našem prethodnom radu, gdje smo

pokazali da su rezultati COMPASS-31 bili značajno viši kod osoba koji su uzimali lijekove s poznatim utjecajem na AŽS, uključujući psihofarmake (207).

Ne djeluju samo psihijatrijski lijekovi na autonomne simptome. Postoji nekoliko kliničkih ispitivanja koja istražuju kako različite terapijske opcije mogu pozitivno utjecati na autonomnu ravnotežu kod osoba s psihijatrijskim stanjima. Dokazano je da HRV biofeedback (trening dubokog disanja, fokusiranja) smanjuju simptome anksioznosti i stresa kroz normalizaciju autonomne funkcije (200). HRV biofeedback omogućuje samoregulaciju perifernog AŽS pomoću povratnih informacija u centre SŽS-a koji kontroliraju emocionalnu, kognitivnu i senzomotornu aktivnosti (200). Također, novo istraživanje potvrđuje pozitivan učinak disanja na mentalno zdravlje povećanjem vagalnog tonusa tijekom produženog izdisaja (208). Utjecaj različitih tehnika disanja utječe na fiziologiju i raspoloženje kroz modulaciju vagalne funkcije. Budući da su funkcija srca i pluća sinkronizirane, srčana vagalna kontrola konceptualizirana je kao marker emocionalne kontrole. S obzirom na to da disanje izravno utječe na središnju autonomnu mrežu, na taj način može utjecati na raspoloženje (208). Nadalje, disanje može poboljšati i interoceptijske procese i na taj način modulirati odgovor na stres, posebno kod osoba koje su sklonije negativno tumačiti suptilne pomake u fiziološkim promjenama, te u konačnici povećati osjećaj kontrole i sposobnost reguliranja stresa (208). Upravo osjećaj kontrole i sigurnosti, prema teoriji kognitivne aktivacije stresa, su važni za regulaciju odgovora na stres i na taj način za očuvanje zdravlja (209).

Nadalje, brojna istraživanja pokazuju da osobe koje sudjeluju u psihoterapiji pokazuju povećanu fiziološku reakciju na stres. Istraživanje na studentima uključenim u psihoterapiju u fakultetskom savjetovalištu pokazuje da su višu razinu kortizola i broj otkucaja srca imali na početku, tijekom Trierovog socijalnog stres testa (TSST) i tijekom 20-minutnog perioda oporavka nakon klinički kontroliranog stresa. Klinički značajna razina distresa očitovala se povišenim krvnim tlakom i otkucajima srca, a ranija istraživanja potvrdila su da je niska fiziološka reaktivnost na stres povezana sa značajno boljim ishodom psihoterapije, što ukazuje na važnost korištenja strategija za smanjenje stresa kao korisnog dodatka u psihoterapiji (210).

Stoga, svi ovi podatci ukazuju na to da se psihijatrijski poremećaji i psihijatrijski lijekovi trebaju uzeti u obzir pri tumačenju rezultata COMPASS-31.

S obzirom na to da sve više studija podupire hiperfunkciju simpatičkog autonomnog živčanog sustava kao poveznicu s brojnim mentalnim i tjelesnim bolestima, a sadašnji dijagnostički kriteriji i klinička evaluacija funkcije AŽS usmjerena je isključivo na hipofunkciju AŽS-a. Stoga se nameće potreba da se, u znanstvenom i kliničkom radu, istraživanja usmjere prema objektivizaciji hiperfunkcije AŽS.

Kako bismo smanjili utjecaj simptoma depresije, anksioznosti i stresa, korigirali smo COMPASS-31 za gore navedene simptome. Korigirani COMPASS-31 (cCOMPASS-31) pokazao je sličnu osjetljivost (87% vs 77%), ali mnogo višu specifičnost (87% vs 50%) za razlikovanje zdravih ispitanika od ispitanika sa simptomima poremećaja AŽS. No s obzirom na visoki stupanj preklapanja simptoma depresije, anksioznosti i stresa sa simptomima poremećaja AŽS, s jedne strane, te visoku prevalenciju simptoma depresije, anksioznosti i stresa u općoj i kliničkoj populaciji, s druge strane, čini se da u ovom trenutku subjektivna procjena pomoću upitnika COMPASS-31 ne može biti zadovoljavajuća zamjena za objektivne neurofiziološke testove za procjenu funkcije AŽS.

U multivarijabilnoj regresijskoj analizi pozitivni prediktori rezultata COMPASS-31 su ženski spol, te prisutnost simptoma depresije, anksioznosti i stresa. Brojne studije su pokazale da u usporedbi s muškarcima, žene obično doživljavaju češće i jače negativne emocije (211). Ovo može objasniti zašto su žene sklonije poremećajima raspoloženja, a epidemiološke studije pokazuju kako su žene izložene većem riziku od afektivnih poremećaja, kao što su anksioznost i depresija (211).

Ograničenje ove studije je to što nismo proveli TTT za HC. Međutim, veliki uzorak ispitanika upućenih na TTT i HC, ukupno 1477 ispitanika, iz opće populacije čini naše rezultate generalizirajućima u različitim kliničkim scenarijima.

Zaključno simptomi depresije, anksioznosti i stresa pogoršavaju percipiranu ozbiljnost autonomnih simptoma neovisno o vrsti disfunkciji AŽS. Ovi rezultati imaju značajan utjecaj na tumačenje autonomnih simptoma u svakodnevnoj kliničkoj praksi i znanstvenim istraživanjima.

7. ZAKLJUČCI

Glavni rezultati su:

- 1) Rezultati su potvrdili hipotezu da prisutnost simptoma depresije, anksioznosti i stresa utječe na rezultat upitnika COMPASS-31.
- 2) U obje skupine (ispitanici upućeni na TTT i zdravi ispitanici) rezultat na COMPASS-31 bio je viši kod ispitanika sa simptomima depresije, anksioznosti i stresa.
- 3) Rezultat svake domene COPMASS-31 bio je viši kod ispitanika sa simptomima depresije, anksioznosti i stresa.
- 4) Kod ispitanika s vazovagalnom sinkopom na tilt table testu rezultat na COMPASS-31 bio je viši kod ispitanika sa simptomima depresije, anksioznosti i stresa.
- 5) Kod ispitanika s ortostatskom hipotenzijom na tilt table testu rezultat na COMPASS-31 bio je viši kod ispitanika sa simptomima depresije i anksioznosti, no nije bilo razlike u rezultatu COMPASS-31 ovisno o simptomima stresa.
- 6) Kod ispitanika s normalnim tilt table testom rezultat na COMPASS-31 bio je viši kod ispitanika sa simptomima depresije, anksioznosti i stresa.
- 7) U univarijabilnoj regresijskoj analizi simptomi depresije, anksioznosti i stresa bili pozitivni prediktori za COMPASS-31.

8) U multivariabilnoj regresijskoj analizi skupina zdravih ispitanika bila je negativan predictor, a ženski spol, simptomi depresije, anksioznosti i stresa nezavisni pozitivni prediktori za COMPASS-31.

9) Analiza osjetljivosti i specifičnosti COMPASS-31 s referentnom točkom skupine zdravih ispitanika medijan od 7,913, dobivena je visoka osjetljivost od 87% i niska specifičnost od 50% u diferencijaciji između skupine ispitanika upućenih na TTT i skupine zdravih ispitanika.

10) cCOMPASS-31 ima usporedivu osjetljivost od 77%, ali povećanu specifičnost od 73% u usporedbi s COMPASS-31 za medijan od 7,913 u diferencijaciji između skupine ispitanika upućenih na TTT i skupine zdravih ispitanika.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Istražili smo utjecaj simptoma depresije, anksioznosti i stresa na rezultate upitnika COMPASS-31 u velikoj populaciji ispitanika upućenih na tilt table test i zdravih ispitanika (HC).

Metode: Uključeno je 959 uzastopnih ispitanika upućenih na tilt table test i 518 HC. Svi ispitanici su ispunili hrvatsku verziju upitnika *Composite autonomic symptom score-31* (COMPASS-31). Simptomi depresije, anksioznosti i stresa procijenjeni su hrvatskom verzijom upitnika *Depression, anxiety and stress scale-21* (DASS-21). Korigirali smo rezultat COMPASS-31 s neovisnim prediktorima kako bismo poboljšali specifičnost testa.

Rezultati: U obje skupine (ispitanici upućeni na TTT i HC) COMPASS-31 bio je viši u ispitanika sa simptomima depresije, anksioznosti i stresa (svi $p < 0,001$). U multivarijabilnoj linearnoj regresijskoj analizi, HC je bio negativan, dok su ženski spol, simptomi depresije, anksioznosti i stresa bili nezavisni pozitivni prediktori COMPASS-31. COMPASS-31 u zdravih ispitanika imao je medijan od 7,913, a ovu vrijednost koristili kao referentnu točku za analizu osjetljivosti i specifičnosti s pitanjem kako se ova vrijednost razlikuje između HC i ispitanika upućenih na TTT. COMPASS-31 je imao visoku osjetljivost od 87% i nisku specifičnost od 50%. Kako bismo prilagodili vrijednost COMPASS-31 s parametrima koji su bili značajni u modelu multivarijabilne linearne regresije, izračunali smo novi korigirani COMPASS-31 (cCOMPASS-31), koji je imao usporedivu osjetljivost od 77%, ali povećanu specifičnost 73%.

Zaključak: Ovo je istraživanje pokazalo da simptomi depresije, anksioznosti i stresa pogoršavaju percipiranu ozbiljnost autonomnih simptoma kod ljudi sa simptomima ortostatske intolerancije i zdrave populacije. cCOMPASS-31 je vrijedan alat koji može pomoći kliničarima u prepoznavanju prave autonomne pozadine kod osoba sa pritužbom na simptome poremećaja autonomnog živčanog sustava.

Ključne riječi: COMPASS-31, depresija, anksioznost, stress

9. SUMMARY

The influence of the symptoms of depression, anxiety and stress on the result of COMPASS-31

Anamari Junaković (2024)

Objectives: We evaluated the influence of symptoms of depression, anxiety, and stress on the results of COMPASS-31 in a large population of people referred to tilt table testing and healthy controls (HC).

Methods: 959 consecutive patients referred to tilt table testing and 518 HC were enrolled. All participants completed Composite Autonomic Symptom Score-31 (COMPASS-31). Depression, anxiety and stress symptoms were evaluated by Depression, Anxiety and Stress Scale-21 (DASS-21) questionnaire. We corrected the result of the COMPASS-31 with the independent predictors in order to improve the specificity of the test.

Results: In both groups (patients and HC) COMPASS-31 was higher in participants with depression, anxiety, and stress symptoms (all $p < 0.001$). In a multivariable linear regression analysis, HC was negative, while female sex, symptoms of depression, anxiety, and stress were independent positive predictors of COMPASS-31. COMPASS-31 in healthy controls had a median of 7.913, and we used this value as a reference point for sensitivity and specificity analysis with a question of how this value differentiates between HC and patients. COMPASS-31 had a high sensitivity of 87% and low specificity of 50%. In order to adjust the value of COMPASS-31 with the parameters that were significant in the multivariable linear regression model, we calculated the new corrected COMPASS-31 (cCOMPASS-31), which had comparable sensitivity of 77%, but an increased specificity of 73%.

Conclusion: This study has shown that symptoms of depression, anxiety, and stress worsen the perceived severity of autonomic symptoms in people with symptoms of orthostatic intolerance and healthy population. cCOMPASS-31 is a valuable tool that can help clinicians in discerning the true autonomic background of patients' complaints.

Key words: COMPASS-31, depression, anxiety, stress

10. LITERATURA

1. Goldstein DS. Principles of autonomic medicine [Internet]. New York: Dysautonomia International; c2019 [pristupljeno 10.8.2022.]. Dostupno na: <https://www.dysautonomiainternational.org/page.php?ID=221>
2. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ.* 2007 Aug 15;71(4):78.
3. Goldstein DS, Cheshire WP. The autonomic medical history. *Clin Auton Res.* 2017 Aug;27(4):223–33.
4. Craig AD. Cooling, pain and other feelings from the body in relation to the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:103–9.
5. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut – brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011 Jul 13;12(8):453–66.
6. Sudakov K V. The theory of functional systems: general postulates and principles of dynamic organization. *Integr Physiol Behav Sci.* 1997;32(4):392-414.
7. Rogan MT, Stäubli UV, LeDoux JE. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature.* 1997 Dec 11;390(6660):604-7.
8. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:407–18.
9. Low P. Autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol.* 1993 Jan;10(1):14-27.
10. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc.* 1993 Oct;68(10):988-1001.
11. Shields WR. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol.* 1993 Jan;10(1):2–13.
12. Elfvin LG, Lindh B HT. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. *Annu Rev Neurosci.* 1993;16:471-507.
13. Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Aut Nerv Syst.* 2000 Jul 3;81:87-96.
14. Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL. Motor, cognitive and affective areas of the cerebral cortex influence the adrenal medulla. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Aug 30;113(35):9922-7.

15. Verberne AJM, Owens NC. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol.* 1998 Feb;54(97):149-68.
16. Le Doux J. Primer the amygdala. *Curr Biol.* 2004 Oct 23;17(20):868-74.
17. Sawchenko PE, Li H, Ericsson A. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms. *Prog Brain Res.* 1993;122:61-78.
18. Holstege G. Micturition and the soul. *J Comp Neurol.* 2005 Dec 5;493(1):15-20.
19. Jacob G, Ertl AC, Shannon JR, Furlan R, Robertson RM RD. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 1998 Mar;84(3):914-21.
20. Thomas GD. Neural control of the circulation. *Adv Physiol Educ.* 2011 Mar;35(1):28-32.
21. Dampney RAL. Central neural control of the cardiovascular system: current perspectives. *Adv Physiol Educ.* 2016 Sep;40(3):283-96.
22. Schmidt KD, Chan CW. Thermoregulation and fever in normal persons and in those with spinal cord injuries. *Mayo Clin Proc.* 1992 May;67(5):469-75.
23. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011 Nov;301(5):R12072-8.
24. Dimicco J, Zaretsky D. The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Jan;292(1):R476-3.
25. Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. *J Clin Invest.* 2021 Feb 15;131(4):e143771.
26. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1360-8.
27. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jun;9(6):453-66.
28. Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Ogawa Y. Central nervous control of micturition and urine. *J Smooth Muscle Res.* 2005 Jun;41(3):117-32.
29. Lanting P, Strijers RLM, Bos JE, Faes TJC, Heimans JJ. The cause of increased pupillary light reflex latencies in diabetic patients: the relationship between pupillary light reflex and visual evoked potential latencies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991 Feb;78(2):111-5.
30. Novak P. Autonomic Disorders. *Am J Med.* 2019 Apr;132(4):420-36.
31. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol Meas.* 2017 May;38(5):R89-118.

32. Cheshire WP, Freeman R, Gibbons CH, Cortelli P, Wenning GK, Hilz MJ, i sur. Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: a consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol.* 2021 Feb;132(2):6666-82.
33. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, i sur. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011 Apr;21(2):69-72.
34. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, i sur. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res.* 2018 Aug;28(4):355-362.
35. Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, Fanciulli A, Freeman R, Guaraldi P, i sur. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN). *Clin Auton Res.* 2021 Jun;31(3):369-384.
36. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985 Sep-Oct;8(5):491-8.
37. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(8):748-52.
38. Novak P. Quantitative autonomic testing. *J Vis Exp.* 2011 Jul 19;(53):2502.
39. Sandroni P, Benarroch EE, Low PA. Pharmacological dissection of components of the Valsalva maneuver in adrenergic failure. *J Appl Physiol (1985).* 1991 Oct;71(4):1563-7.
40. Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *J Clin Pharmacol.* 1994 May;34(5):375-86.
41. Tanaka H, Sjöberg BJ, Thulesius O. Cardiac output and blood pressure during active and passive standing. *Clin Physiol.* 1996 Mar;16(2):157-70.
42. Aponte-Becerra L, Novak P. Tilt test: a review. *J Clin Neurophysiol.* 2021 Jul 1;38(4):279-286.
43. Levy MN, DeGeest H, Zieske H. Effects of respiratory center activity on the heart. *Circ Res.* 1966 Jan;18(1):67-78.
44. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and

- abbreviated Composite autonomic symptom score. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1196-201.
45. Drulović J, Gavrilović A, Crnošija L, Kisić-Tepavčević D, Krbot Skorić M, Ivanović J, i sur. Validation and cross-cultural adaptation of the COMPASS-31 in Croatian and Serbian patients with multiple sclerosis. *Croat Med J.* 2017 Oct 31;58(5):342-348.
 46. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the Composite Autonomic Symptom Scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *European journal of neurology.* 2015 Jul;22(7):1124-30.
 47. Greco C, Di Gennaro F, D'amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, i sur. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabet Med.* 2017 Jun;34(6):834-838.
 48. Kim Y, Seok JM, Park J, Kim KH, Min JH, Cho JW, i sur. The composite autonomic symptom scale 31 is a useful screening tool for patients with parkinsonism. *PLoS One.* 2017 Jul 6;12(7):e0180744.
 49. Singh R, Arbaz M, Rai NK, Joshi R. Diagnostic accuracy of Composite Autonomic Symptom Scale 31 (COMPASS-31) in early detection of autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Sep 5;12:1735-1742.
 50. Puri BK, Lee GS. Clinical assessment of autonomic function in fibromyalgia by the refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS 31): a case-controlled study. *Rev Recent Clin Trials.* 2022 Feb 1;17(1):53-57
 51. Krbot Skorić M, Crnošija L, Adamec I, Barun B, Gabelić T, Smoljo T, i sur. Autonomic symptom burden is an independent contributor to multiple sclerosis related fatigue. *Clin Auton Res.* 2019 Jun;29(3):321-328.
 52. Rea NA, Campbell CL, Cortez MM. Quantitative assessment of autonomic symptom burden in Postural Tachycardia Syndrome (POTS). *J Neurol Sci.* 2017 Jun 15;377:35-41.
 53. Dysautonomia information network [Inetrnet]. Swanzey: Dysautonomia information network; c2022 [pristupljeno 5.8.2022.]. Dostupno na: <https://www.dinet.org/>
 54. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, i sur. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018 Jun 1;39(21):1883-1948.
 55. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ.* 2004 Aug 7;329(7461):336-41.
 56. Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997 Feb;20(2 Pt 2):572-84.

57. Kenny RA, McNicholas T. The management of vasovagal syncope. *QJM*. 2016 Dec;109(12):767-773.
58. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, i sur. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2004 Oct;14 Suppl 1:9-17.
59. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med*. 2000 Dec 21;343(25):1856-62.
60. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, i sur. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the american college of cardiology/American heart association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart rhythm society. *Circulation*. 2017 Aug 1;136(5):e60-e122.
61. Jardine DL, Wieling W, Brignole M, Lenders JWM, Sutton R, Stewart J. The pathophysiology of the vasovagal response. *Heart Rhythm*. 2018 Jun;15(6):921-929.
62. Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman WH. Pathophysiology, diagnosis and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiol Rev*. 2008 Jan-Feb;16(1):4-20.
63. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, i sur. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009 Nov;30(21):2631-71.
64. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, i sur. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal syncope international study. *Europace*. 2000 Jan;2(1):66-76.
65. Saedon NI, Pin Tan M, Frith J. The prevalence of orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Jan;75(1):117-122.
66. Lei LY, Chew DS, Raj SR. Differential diagnosis of orthostatic hypotension. *Auton Neurosci*. 2020 Nov;228:102713.
67. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 18;66(7):848-60.
68. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, i sur. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015 Jul 1;36(25):1609-17.
69. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic hypotension: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 11;72(11):1294-309.
70. Kaufmann H, Palma JA. Neurogenic orthostatic hypotension: the very basics. *Clin Auton*

- Res. 2017 Jul;27(Suppl 1):39–43.
71. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology*. 2006 Jul 11;67(1):28–32.
 72. Stewart JM, Clarke D. “He’s dizzy when he stands up.” an introduction to initial orthostatic hypotension. *J Pediatr*. 2011 Mar;158:499–504.
 73. van Twist DJL, Dinh T, Bouwmans EME, Kroon AA. Initial orthostatic hypotension among patients with unexplained syncope: an overlooked diagnosis? *Int J Cardiol*. 2018 Nov 15;271:269-73.
 74. Stewart JM. Transient orthostatic hypotension is common in adolescents. *J Pediatr*. 2002 Apr;140(4):418–24.
 75. Narkiewicz K, Cooley RL, Somers VK. Alcohol potentiates orthostatic hypotension: implications for alcohol- related syncope. *Circulation*. 2000 Feb 1;101(4):398–402.
 76. Gorelik O, Feldman L, Cohen N. Heart failure and orthostatic hypotension. *Heart Fail Rev*. 2016 Sep;21(5):529-38.
 77. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. An orthostatic hypotension mimic: the inebriation-like syndrome in Parkinson disease. *Mov Disord*. 2016 Apr;31(4):598–600.
 78. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Is ambulatory blood pressure monitoring useful in patients with chronic autonomic failure? *Clin Auton Res*. 2014 Aug;24(4):189–92.
 79. Horowitz DR, Kaufmann H. Autoregulatory cerebral vasodilation occurs during orthostatic hypotension in patients with primary autonomic failure. *Clin Aut Res*. 2001 Dec;11(6):363–7.
 80. Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med*. 2013 Apr;273(4):322–35.
 81. Vernino S, Bourne KM, Stiles LE, Grubb BP, Fedorowski A, Stewart JM, i sur. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): state of the science and clinical care from a 2019 National institutes of health expert consensus meeting - part 1. *Auton Neurosci*. 2021 Nov;235:102828.
 82. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, Vernino S, Levine BD. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 19;73(10):1207-28.
 83. Raj SR, Bourne KM, Stiles LE, Miglis MG, Cortez MM, Miller AJ, i sur. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): priorities for POTS care and research from a 2019 National institutes of health expert consensus meeting - part 2. *Auton Neurosci*. 2021 Nov;235:102836.
 84. Olshansky B, Cannom D, Fedorowski A, Stewart J, Gibbons C, Sutton R, i sur. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): a critical assessment. *Prog Cardiovasc Dis*.

2020 May-Jun;63(3):263-270.

85. Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Low PA. Postural tachycardia syndrome: clinical features and follow-up study. *Mayo Clin Proc.* 1999 Nov;74(11):1106-10.
86. Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1214-25.
87. Crnošija L, Krbot Skorić M, Adamec I, Lovrić M, Junaković A, Mišmaš A, i sur. Hemodynamic profile and heart rate variability in hyperadrenergic versus non-hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2016 Feb;127(2):1639-44.
88. Shaw BH, Stiles LE, Bourne K, Green EA, Shiao CA, Okamoto LE, i sur. The face of postural tachycardia syndrome - insights from a large cross-sectional online community-based survey. *J Intern Med.* 2019 Oct;286(4):438-48.
89. Boris JR, Bernadzikowski T. Demographics of a large paediatric postural orthostatic tachycardia syndrom program. *Cardiol Young.* 2018 May;28(5):668-74.
90. Arnold AC, Ng J, Raj SR. Postural tachycardia syndrome - diagnosis, physiology and prognosis. *Auton Neurosci.* 2018 Dec;215:3-11.
91. AbdelRazek M, Low P, Rocca W, Singer W. Epidemiology of postural tachycardia syndrome. *Neurology.* 2019 Apr 16;92(15):S18.005.
92. Adamec I, Crnošija L, Ruška B, Pavičić T, Junaković A, Krbot Skorić M, Pekmezović T, Habek M. The incidence of postural orthostatic tachycardia syndrome in the population of Zagreb, Croatia. *Croat Med J.* 2020 Oct 31;61(5):422-28.
93. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, etiology and management. *J Intern Med.* 2019 Apr;285(4):352-66.
94. Karlović D. Depresija: klinička obilježja i dijagnoza. *Medicus.* 2017;26(2):161-5.
95. Lehtinen V, Joukamaa M. Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;377:7-10.
96. Mayo Clinic Health System. Research report: psychiatry and psychology, 2016-2017 [Internet]. Rochester, Minnesota: Mayo clinic health system; c2023 [pristupljeno: 15.8.2022.]. Dostupno na: <https://www.mayo.edu/research/departments-divisions/department-psychiatry-psychology/focus-area>
97. Reddy MS. Depression - the global crisis. *Indian J Psychol Med.* 2012 Jul;34(3):201-3.
98. Begić D, Begovac I, Bokić-Sabolić A, Brataljenović T, Degmečić D, Filaković P, i sur. Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja. *Medix.* 2013;19(106):134-192.
99. Santomauro DF, Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, i sur. Global

- prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700-12.
100. World health organization [Internet]. Depression and other common mental disorders: global health estimates; c2021 [pristupljeno 15.8.2022.]. Geneva: World health organization. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
 101. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, Holzer CE 3rd, Leaf PJ, Orvaschel H, i sur. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Oct;41(10):959-67.
 102. Silverstein B. Gender difference in the prevalence of clinical depression: the role played by depression associated with somatic symptoms. *Am J Psychiatry*. 1999 Mar;156(3):480-2.
 103. Bangasser DA, Cuarenta A. Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2021 Nov;22(11):674-84.
 104. Kapfhammer HP. Somatic symptoms in depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(2):227-39.
 105. Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KR, Burke GL. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*. 1999 Oct;30(10):2159-66.
 106. Sheehan B, Banerjee S. Review: somatization in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Dec;14(12):1044-9.
 107. Rickards H. Depression in neurological disorders: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 May;19(3):294-8.
 108. Thom R, Silbersweig DA, Boland RJ. Major depressive disorder in medical illness: a review of assessment, prevalence and treatment options. *Psychosom Med*. 2019 Apr;81(3):246-55.
 109. Tolentino JC, Schmidt SL. DSM-5 criteria and depression severity: implications for clinical practice. *Front Psychiatry*. 2018 Oct 2;9:450.
 110. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2006 Nov;23(11):1165-73.
 111. Spijkerman T, de Jonge P, van den Brink RH, Jansen JH, May JF, Crijns HJ, i sur. Depression following myocardial infarction: first-ever versus ongoing and recurrent episodes. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005 Nov-Dec;27(6):411-7.
 112. Jiang W, Krishnan RR, O'Connor CM. Depression and heart disease: evidence of a link, and its therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2002;16(2):111-27.
 113. Sotelo JL, Nemeroff CB. Depression as a systemic disease. *Pers Med Psychiatry*

- 2017;1:11–25.
114. Alhurani AS, Dekker RL, Abed MA, Khalil A, Al Zaghal MH, Lee KS, i sur. The association of co-morbid symptoms of depression and anxiety with all-cause mortality and cardiac rehospitalization in patients with heart failure. *Psychosomatics*. 2015 Jul 1;56(4):371-80.
 115. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, i sur. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5;43(9):1542-9.
 116. Nesse RM. Is depression an adaptation? *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jan;57(1):14-20.
 117. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34.
 118. Aroniadis OC, Drossman DA, Simrén M. A perspective on brain-gut communication: the American Gastroenterology Association and American Psychosomatic Society joint symposium on brain-gut interactions and the intestinal microenvironment. *Psychosom Med*. 2017 Oct;79(8):847-856.
 119. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Nov;10(11):735-42.
 120. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701-12.
 121. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jul 13;12(8):453-66.
 122. Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V, Mimica N. Dijagnosticiranje anksioznih poremećaja. *Medix*. 2007 Jul 15;13(71):56-8.
 123. Stasi C, Sadalla S, Milani S. The relationship between the serotonin metabolism, gut-microbiota and the gut-brain axis. *Curr Drug Metab*. 2019;20(8):646-55.
 124. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018 Aug 15;1693(Pt B):128-33.
 125. Macvarish J, Lee E. Constructions of parents in adverse childhood experiences discourse. *Social Policy and Society*. 2019 Jul;18(3):467-77.
 126. Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002 Sep;4(3):231-49.
 127. Bateson M, Brilot B, Nettle D. Anxiety: an evolutionary approach. *Can J Psychiatry*. 2011 Dec;56(12):707-15.
 128. Willers LE, Vulink NC, Denys D, Stein DJ. The origin of anxiety disorders - an

- evolutionary approach. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2013;29:16-23.
129. Stein DJ, Nesse RM. Threat detection, precautionary responses, and anxiety disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Mar;35(4):1075-9.
 130. Meier SM, Deckert J. Genetics of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Mar 2;21(3):16.
 131. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, i sur. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-59.
 132. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, i sur. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Oct;21(10):718-79.
 133. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):914-27.
 134. Lamers F, van Oppen P, Comijs HC, Smit JH, Spinhoven P, van Balkom AJ, Nolen WA, i sur. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2011 Mar;72(3):341-8.
 135. Meier SM, Petersen L, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM. Secondary depression in severe anxiety disorders: a population-based cohort study in Denmark. *Lancet Psychiatry*. 2015 Jun;2(6):515-23.
 136. Penninx BW, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, i sur. Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA). *J Affect Disord*. 2011 Sep;133(1-2):76-85.
 137. Smaardijk VR, Maas AHEM, Lodder P, Kop WJ, Mommersteeg PMC. Sex and gender-stratified risks of psychological factors for adverse clinical outcomes in patients with ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2020 Mar 1;302:21-29.
 138. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*. 2018 Apr 25;361:k1415.
 139. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Katz PP, Sanchez G, Iribarren C, Omachi TA. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax*. 2010 Mar;65(3):229-34.
 140. Barlow DH. Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory. *American psychologist*. 2000 Nov;55(11):1247.
 141. Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci*.

- 2002 Sep;4(3):231-49.
142. Barlow DH, Ellard KK, Sauer-Zavala S, Bullis JR, Carl JR. The origins of neuroticism. *Perspect Psychol Sci.* 2014 Sep;9(5):481-96.
 143. Martin P. The epidemiology of anxiety disorders: a review. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003 Sep;5(3):281-98.
 144. de Jonge P, Roest AM, Lim CC, Florescu SE, Bromet EJ, Stein DJ, i sur. Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. *Depress Anxiety.* 2016 Dec;33(12):1155-77.
 145. Wardenaar KJ, Lim CCW, Al-Hamzawi AO, Alonso J, Andrade LH, Benjet C, i sur. The cross-national epidemiology of specific phobia in the World mental health surveys. *Psychol Med.* 2017 Jul;47(10):1744-60.
 146. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, i sur. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe. *JAMA Psychiatry.* 2017 May 1;74(5):465-75.
 147. Stein DJ, Lim CCW, Roest AM, de Jonge P, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, i sur. The cross-national epidemiology of social anxiety disorder: data from the World mental health survey initiative. *BMC Med.* 2017 Jul 31;15(1):143.
 148. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med.* 2013 May;43(5):897-910.
 149. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015 Sep;17(3):327-35.
 150. Silove DM, Tay AK, Tol WA, Tam N, Dos Reis N, da Costa Z, i sur. Patterns of separation anxiety symptoms amongst pregnant women in conflict-affected Timor-Leste: associations with traumatic loss, family conflict and intimate partner violence. *J Affect Disord.* 2016 Nov 15;205:292-300.
 151. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015 Sep;17(3):319-25.
 152. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S, Sadikova E, Sampson N, Chatterji S, i sur. Treatment gap for anxiety disorders is global: results of the World mental health surveys in 21 countries. *Depress Anxiety.* 2018 Mar;35(3):195-208.
 153. Pittig A, Treanor M, LeBeau RT, Craske MG. The role of associative fear and avoidance learning in anxiety disorders: gaps and directions for future research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 May;88:117-140.
 154. Moser JS, Moran TP, Schroder HS, Donnellan MB, Yeung N. On the relationship between anxiety and error monitoring: a meta-analysis and conceptual framework. *Front Hum*

- Neurosci. 2013 Aug 15;7:466.
155. Fox AS, Kalin NH. A translational neuroscience approach to understanding the development of social anxiety disorder and its pathophysiology. *Am J Psychiatry*. 2014 Nov 1;171(11):1162-73.
 156. Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility - linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Jun;18(6):335-346.
 157. de Quervain D, Schwabe L, Roozendaal B. Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Jan;18(1):7-19.
 158. LeDoux J, Daw ND. Surviving threats: neural circuit and computational implications of a new taxonomy of defensive behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2018 May;19(5):269-82.
 159. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:155-84.
 160. Oruc L, Memic A, Pojskic L, Krehic J. Biološka osnova anksioznih poremećaja. *Medix*. 2007 Jan;13(71):79-83.
 161. Šimić G, Tkalčić M, Vukić V, Mulc D, Španić E, Šagud M, i sur. Understanding emotions: origins and roles of the amygdala. *Biomolecules*. 2021 May 31;11(6):823.
 162. Robinson AM. Let's talk about stress: history of stress research. *Rev Gen Psychol*. 2018 Sep;22(3):334-42.
 163. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950 Jun 17;1(4667):1383-92.
 164. Selye H. The evolution of the stress concept: stress and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1970 Sep;26(3):289-99.
 165. Rom O, Reznick AZ. The stress reaction: a historical perspective. *Adv Exp Med Biol*. 2016;905:1-4.
 166. Hudek-Knežević J, Kardum I. Psihosocijalne odrednice tjelesnog zdravlja: stres i tjelesno zdravlje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2006.
 167. Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. "Stress" is 80 years old: from Hans Selye original paper in 1936 to recent advances in GI ulceration. *Curr Pharm Des*. 2017;23(27):4029-41.
 168. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci*. 2018 Jul 3;12:127.
 169. Lazarus RS. From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. *Annu Rev Psychol*. 1993;44:1-21.

170. Aldwin CM, Levenson MR, Spiro A. Vulnerability and resilience to combat exposure: can stress have lifelong effects?. *Psychol Aging*. 1994 Mar;9(1):34.
171. Aldwin CM, Revenson TA. Does coping help? A reexamination of the relation between coping and mental health. *J Pers Soc Psychol*. 1987 Aug;53(2):337-48.
172. Yancura LA, Aldwin CM. Coping and health in older adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2008 Feb;10(1):10-5.
173. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007 Jul;87(3):873-904.
174. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):397-409.
175. Dayas CV, Buller KM, Crane JW, Xu Y, Day TA. Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur J Neurosci*. 2001 Oct;14(7):1143-52.
176. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):459-66.
177. Hindmarch CC, Ferguson AV. Physiological roles for the subfornical organ: a dynamic transcriptome shaped by autonomic state. *J Physiol*. 2016 Mar 15;594(6):1581-9.
178. Kinsman BJ, Simmonds SS, Browning KN, Stocker SD. Organum Vasculosum of the Lamina Terminalis Detects NaCl to Elevate Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure. *Hypertension*. 2017 Jan;69(1):163-170.
179. Wei J, Zhong P, Qin L, Tan T, Yan Z. Chemicogenetic restoration of the prefrontal cortex to amygdala pathway ameliorates stress-induced deficits. *Cereb Cortex*. 2018 Jun 1;28(6):1980-90.
180. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Jun;305(3):800-11.
181. Adamec I, Junaković A, Krbot Skorić M, Habek M. Comparison of pain-provoked versus standard 40-min tilt table test for the conformation of vasovagal syncope. *Neurol Sci*. 2022 Aug;43(8):4847-51.
182. Moštak I, Višnjic N, Junaković A, Krbot Skorić M, Habek M. Comparison of baroreflex sensitivity indices with standard tests of autonomic nervous system function. *J Neurol Sci*. 2021 Jul 15;426:117473.
183. Adamec I, Mišmaš A, Zaper D, Junaković A, Hajnšek S, Habek M. Short pain-provoked head-up tilt test for the confirmation of vasovagal syncope. *Neurol Sci*. 2013 Jun;34(6):869-73.

184. Sušac N, Rajhvajn Bulat L, Rezo I. Značaj skale depresivnosti, anksioznosti i stresa u procjeni internaliziranih problema kod adolescenata. U: Brajša-Žganec A, Penezić Z, Tadić Vujčić M, ur. Kvaliteta života kroz životni vijek: izazovi i preporuke. Knjiga sažetaka 26. godišnje konferencije hrvatskih psihologa; 7.-10.11.2018.; Sv. Martin na Muri, Hrvatska. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2018
185. Osman A, Wong JL, Bagge CL, Freedenthal S, Gutierrez PM, Lozano G. The depression anxiety stress scales-21 (DASS-21): further examination of dimensions, scale reliability, and correlates. *J Clin Psychol.* 2012 Dec;68(12):1322-38.
186. Oei TP, Sawang S, Goh YW, Mukhtar F. Using the Depression anxiety stress scale 21 (DASS-21) across cultures. *Int J Psychol.* 2013;48(6):1018-29.
187. Lovibond SH. Manual for the depression anxiety stress scales. Sydney: Psychology Foundation of Australia; 1995.
188. Lakhan R, Agrawal A, Sharma M. Prevalence of depression, anxiety and stress during COVID-19 pandemic. *J Neurosci Rural Pract.* 2020 Oct;11(4):519-525.
189. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, i sur. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health.* 2020 Jul 6;16(1):57.
190. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Author correction: prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep.* 2022 Sep 1;12(1):14856.
191. Teed AR, Feinstein JS, Puhl M, Lapidus RC, Upshaw V, Kuplicki RT, i sur. Association of generalized anxiety disorder with autonomic hypersensitivity and blunted ventromedial prefrontal cortex activity during peripheral adrenergic stimulation: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2022 Apr 1;79(4):323-32.
192. Logue MB, Thomas AM, Barbee JG, Hoehn-Saric R, Maddock RJ, Schwab J, i sur. Generalized anxiety disorder patients seek evaluation for cardiological symptoms at the same frequency as patients with panic disorder. *J Psychiatr Res.* 1993 Jan-Mar;27(1):55-9.
193. Da Silva H, Pardaens S, Vanderheyden M, De Sutter J, Demeyer H, De Pauw M, i sur. Autonomic symptoms and associated factors in patients with chronic heart failure. *Acta Cardiol.* 2023 Apr;78(2):203-211.
194. DiRenzo D, Russell J, Bingham CO 3rd, McMahan Z. The relationship between autonomic dysfunction of the gastrointestinal tract and emotional distress in patients with systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2021 Jan 1;27(1):11-17.
195. Martinez J, Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Garakani A, Kaufmann H. Impact of depressive symptoms on self-perceived severity of autonomic dysfunction in multiple system atrophy: relevance for patient-reported outcomes in clinical trials. *Clin Auton Res.*

- 2020 Jun;30(3):215-21.
196. Schulz A, Vögele C. Interoception and stress. *Front Psychol.* 2015 Jul 20;6:993.
 197. Sjörs Dahlman A, Jonsdottir IH, Hansson C. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system in burnout. *Handb Clin Neurol.* 2021;182:83-94.
 198. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry.* 2002;7(3):254-75.
 199. Won E, Kim YK. Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(7):665-73.
 200. Ginsberg JP. Editorial: Dysregulation of autonomic cardiac control by traumatic stress and anxiety. *Front Psychol.* 2016 Jun 21;7:945.
 201. O'Connor DB, Thayer JF, Vedhara K. Stress and health: a review of psychobiological processes. *Annu Rev Psychol.* 2021 Jan 4;72:663-88.
 202. Koban L, Gianaros PJ, Kober H, Wager TD. The self in context: brain systems linking mental and physical health. *Nat Rev Neurosci.* 2021 May;22(5):309-22.
 203. Jarrett ME, Burr RL, Cain KC, Hertig V, Weisman P, Heitkemper MM. Anxiety and depression are related to autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2003 Feb;48(2):386-94.
 204. Choi JW, Thakur H, Cohen JR. Cardiac autonomic functioning across stress and reward: Links with depression in emerging adults. *Int J Psychophysiol.* 2021 Oct;168:1-8.
 205. Stone LB, McCormack CC, Bylsma LM. Cross system autonomic balance and regulation: associations with depression and anxiety symptoms. *Psychophysiology.* 2020 Oct;57(10):e13636.
 206. Licht CM, de Geus EJ, Zitman FG, Hoogendijk WJ, van Dyck R, Penninx BW. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Dec;65(12):1358-67.
 207. Ruška B, Pavičić T, Pavlović I, Junaković A, Adamec I, Crnošija L, i sur. Performance of the COMPASS-31 questionnaire with regard to autonomic nervous system testing results and medication use: a prospective study in a real-life setting. *Neurol Sci.* 2018 Dec;39(12):2079-2084.
 208. Balban MY, Neri E, Kogon MM, Weed L, Nouriani B, Jo B, Holl G, Zeitzer JM, Spiegel D, Huberman AD. Brief structured respiration practices enhance mood and reduce physiological arousal. *Cell Rep Med.* 2023 Jan 17;4(1):100895.
 209. Ursin H, Eriksen HR. Cognitive activation theory of stress (CATS). *Neurosci Biobehav*

Rev. 2010 May;34(6):877-81.

210. Steffen PR, Fidalgo L, Schmuck D, Tsui Y, Brown T. Psychotherapy participants show increased physiological responsiveness to a lab stressor relative to matched controls. *Front Psychol.* 2014 Jul 28;5:795.
211. Bradley MM, Codispoti M, Sabatinelli D, Lang PJ. Emotion and motivation II: sex differences in picture processing. *Emotion.* 2001 Sep;1(3):300-19.

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Anamari Junaković rođena je 1978. godine u Šibeniku. Srednjoškolsko obrazovanje u Medicinskoj i kemijskoj školi Šibenik, smjer medicinska sestra/tehničar opće njege završila je 1996. godine. Diplomski studij Edukacijska rehabilitacija na Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu završila je 2005. godine. Od 2010. godine radi u Laboratoriju za ispitivanje autonomnog živčanog sustava KBC Zagreb, gdje sudjeluje u kliničkom i znanstveno-istraživačkom radu. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2018. godine. Autor i koautor je 27 znanstvenih radova, od čega je 26 radova indeksirano u *Web of Science Core Collection (SCI-EXP/SSCI)* recenziranim časopisima. Bila je suradnik na nekoliko domaćih i međunarodnih istraživačkih projekata (Evocirani potencijali moždanog debla i testiranje autonomnog živčanog sustva kao metode procjene progresije bolesti u bolesnika s klinički izoliranim sindromom - HRZZ; *Sudomotor dysfunction in people with neuromytilis optica spectrum disorders – PIs MH and JD, PIs MH and AF*). Članica je Sekcija za autonomni živčani sustav Hrvatskog neurološkog društva.

PRILOZI

1. Hrvatska verzija upitnika Composite autonomic symptom score-31 (COMPASS-31)

Ime i prezime:

Dob:

1. Jeste li u proteklih godinu dana osjećali da gubite svijest, imali omaglice, bili smeteni ili imali poteškoća s razmišljanjem nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja?

1. Da
2. Ne (ako ste zaokružili Ne, prijedite na pitanje broj 5)

2. Koliko često se javljaju ovi simptomi ili osjećaji prilikom ustajanja?

1. Rijetko
2. Ponekad
3. Učestalo
4. Skoro svaki put

3. Kako biste ocijenili težinu tih simptoma ili osjećaja?

1. Blaga
2. Umjerenno teška
3. Teška

4. Jesu li se u proteklih godinu dana simptomi ili osjećaji koje doživljavate:

1. Jako pogoršali
2. Donekle pogoršali
3. Ostali otprilike isti
4. Donekle poboljšali
5. Jako poboljšali
6. Potpuno nestali

5. Jeste li u proteklih godinu dana ikada primijetili promjenu boje na svojoj koži, primjerice kao u crvenu, bijelu ili ljubičastu?

1. Da
2. Ne (ako ste zaokružili Ne, prijedite na pitanje broj 8)

6. Koji dijelovi tijela su pogođeni tim promjenama boje? (Zaokružite sve dijelove na koje se to odnosi)

1. Ruke
2. Noge

7. Postaju li te promjene boje vaše kože:

1. Mnogo gore
2. Nešto gore
3. Ostaju otprilike iste
4. Nešto bolje
5. Mnogo bolje
6. Potpuno su nestale

8. Ako postoje, koje su se promjene u proteklih **pet godina** dogodile u općenitom znojenju tijela?

1. Znojim se puno više nego prije
2. Znojim se nešto više nego prije
3. Nisam primijetio/la nikakve promjene u znojenju
4. Znojim se nešto manje nego prije
5. Znojim se puno manje nego prije

9. Osjećate li da su vam oči pretjerano suhe?

1. Da
2. Ne

10. Osjećate li da su vam usta pretjerano suha?

1. Da
2. Ne

11. Za simptom suhих očiju ili simptom suhих usta koji ste imali najdulji vremenski period, činilo vam se da taj simptom:

1. Nisam imao/la niti jedan od tih simptoma
2. Postaje puno gori
3. Postaje nešto gori
4. Ostaje otprilike isti
5. Postaje nešto bolji
6. Postaje puno bolji
7. Potpuno je nestali

12. Jeste li u proteklih godinu dana primijetili bilo kakve promjene u tome koliko brzo se zasitite dok jedete obrok?

1. Sad se zasitim puno brže nego prije
2. Sad se zasitim brže nego prije
3. Nisam primijetio/la nikakvu promjenu
4. Sad se zasitim sporije nego prije
5. Sad se zasitim puno sporije nego prije

13. Jeste li se u proteklih godinu dana osjećali pretjerano „puni“ ili konstantno „puni“ (osjećaj nadutosti) nakon jela?

1. Nikada
2. Ponekad
3. Mnogo puta

14. Jeste li u proteklih godinu dana ikada povratili nakon jela (pitanje se ne odnosi na povraćanje zbog viroze)?

1. Nikada
2. Ponekad
3. Mnogo puta

15. Jeste li u proteklih godinu dana imali grčeve ili bol u abdomenu (pitanje se ne odnosi na grčeve ili bol zbog menstruacije ili crijevne viroze)?

1. Nikada
2. Ponekad
3. Često

16. Jeste li u proteklih godinu dana imali epizode proljeva (pitanje se ne odnosi na proljev zbog crijevne viroze)?

1. Da
2. Ne (ako ste zaokružili Ne prijedite na pitanje broj 20)

17. Koliko se često to događa?

1. Rijetko
2. Povremeno
3. Često, _____ puta u mjesecu
4. Neprestano

18. Koliko su teške te epizode proljeva?

1. Blage
2. Umjereno teške
3. Teške

19. Postaju li epizode proljeva:

1. Mnogo gore
2. Donekle gore
3. Ostaju otprilike jednake
4. Donekle bolje
5. Puno bolje
6. Potpuno su nestale

20. Jeste li u proteklih godinu dana ikad imali zatvor?

1. Da

2. Ne (ako ste zaokružili Ne, prijeđite na pitanje broj 24)

21. Koliko često imate zatvor?

1. Rijetko
2. Povremeno
3. Često, _____ puta u mjesecu
4. Neprestano

22. Koliko su teške te epizode zatvora?

1. Blage
2. Umjereno teške
3. Teške

23. Postaje li vam zatvor:

1. Puno teži
2. Nešto teži
3. Ostaje otpilike nepromijenjen
4. Nešto bolji
5. Puno bolji
6. Potpuno je nestao

24. Jeste li u proteklih godinu dana ikad izgubili kontrolu nad funkcijom mokraćnog mjehura?

1. Nikada
2. Ponekad

3. Često, ____ puta u mjesecu

4. Neprestano

25. Jeste li u proteklih godinu dana imali poteškoće u mokrenju u vidu otežanog izmokravanja?

1. Nikada

2. Ponekad

3. Često, ____ puta u mjesecu

4. Neprestano

26. Jeste li u proteklih godinu dana imali problema s potpunim pražnjenjem mokraćnog mjehura?

1. Nikada

2. Ponekad

3. Često, ____ puta u mjesecu

4. Neprestano

27. Je li vam u protekloj godini dana zasmetala jaka svjetlost ako niste imali sunčane naočale ili naočale sa zatamnjenim staklima?

1. Nikada (ako ste zaokružili Nikad, prijedite na pitanje broj 29)

2. Ponekad

3. Često, ____ puta u mjesecu

4. Neprestano

28. Koliko je teška ta osjetljivost na jako svijetlo?

1. Blaga

2. Umjereno teška
3. Teška

29. Jeste li u proteklih godinu dana imali poteškoća s fokusiranjem pogleda?

1. Nikada (ako ste zaokružili Nikada, prosljedite na pitanje broj 31)
2. Ponekad
3. Često
4. Stalno

30. Koliko su teške te smetnje fokusiranja?

1. Blage
2. Umjereno teške
3. Teške

31. Postaju li simptomi osjetljivost na jako svijetlo ili smetnje fokusiranja s vremenom izraženiji:

1. Nisam imao/la tih simptoma
2. Puno lošiji
3. Nešto lošiji
4. Ostaju otprilike nepromijenjeni
5. Nešto bolji
6. Puno bolji
7. Potpuno je nestao

2. Hrvatska verzija upitnika depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21)

Molimo Vas da za svaku tvrdnju zaokružite broj u stupcu koji najbolje opisuje kako ste se osjećali u zadnjih tjedan dana.

	Uopće se nije odnosilo na mene.	Odnosilo se na mene u određenoj mjeri ili neko vrijeme.	Odnosilo se na mene u većoj mjeri ili dobar dio vremena.	Gotovo u potpunosti ili većinu vremena se odnosilo na mene.
1. Bilo mi je teško smiriti se.	0	1	2	3
2. Sušila su mi se usta.	0	1	2	3
3. Uopće nisam mogao doživjeti neki pozitivan osjećaj.	0	1	2	3
4. Doživio sam teškoće s disanjem (npr. ubrzano disanje, gubitak daha bez fizičkog napora).	0	1	2	3
5. Bilo mi je teško započeti aktivnosti.	0	1	2	3
6. Bio sam sklon pretjeranim reakcijama na događaje.	0	1	2	3
7. Doživljavao sam drhtanje (npr. u rukama).	0	1	2	3
8. Osjećao sam se jako nervozno.	0	1	2	3
9. Zabrinjavale su me situacije u kojima bih mogao paničariti ili se osramotiti.	0	1	2	3

10. Osjetio sam kao da se nemam čemu radovati.	0	1	2	3
11. Osjetio sam da postajem uznemiren.	0	1	2	3
12. Bilo mi je teško opustiti se.	0	1	2	3
13. Bio sam potišten i tužan.	0	1	2	3
14. Nisam podnosio da me išta ometa u onome što sam radio.	0	1	2	3
15. Osjetio sam da sam blizu panici.	0	1	2	3
16. Ništa me nije moglo oduševiti.	0	1	2	3
17. Osjetio sam da ne vrijedim mnogo kao osoba.	0	1	2	3
18. Događalo mi se da sam bio prilično osjetljiv.	0	1	2	3
19. Bio sam svjestan rada svog srca bez fizičkog napora (npr. osjećaj preskakanja i ubrzanog rada srca).	0	1	2	3
20. Bio sam uplašen bez opravdanog razloga.	0	1	2	3
21. Osjetio sam kao da život nema smisla.	0	1	2	3