

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Tihana Gilman Kuric

„Poremećaj očnih pokreta u bolesnika s fokalnom cervikalnom distonijom“

Doktorska disertacija

Osijek, 2023.g.

Mentorica rada: doc. prim. dr. dc. Svetlana Tomić, dr. med., specijalist neurolog, subspec. neurodegenerativnih bolesti

Komentorica rada: prof. prim. dr. sc. Silva Butković Soldo, dr. med., specijalist neurolog, subspec. neuroimunologije

Rad ima 70 listova/stranica.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. prim. dr. dc. Svetlani Tomić i komentorici prof. prim. dr. sc. Silvi Butković Soldo na znanstvenom i stručnom usmjeravanju i pomoći tijekom izrade ovog doktorskog rada.

Zahvaljujem članovima Fakulteta za kompjuterske znanosti i informatiku (umjetnu inteligenciju) Sveučilišta u Ljubljani, docentu Aleksandru Sadikovu i njegovom timu, na ustupljanju softvera za praćenje očnih pokreta te pomoći oko obrade dobivenih podataka.

Zahvaljujem svojoj obitelji na razumijevanju i iskrenoj podršci!

Ova doktorska disertacija posvećena je svim bolesnicima oboljelima od cervikalne distonije.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Distonija	1
1.2. Definicija distonije	1
1.3. Podjela i klasifikacija distonija	2
1.4. Epidemiologija distonije	3
1.5. Cervikalna distonija	4
1.6. Patofiziologija distonije	6
1.7. Botulinum toksin	8
1.8.1. Periferni učinak i algoritam aplikacije botulinum toksina	9
1.8.2. Središnji učinak i biodinamika botulinum toksina.....	10
1.9. Fiziologija i vrste očnih pokreta	11
1.9.1. Fiziologija očnih pokreta	11
1.9.2. Vrste očnih pokreta	13
2. HIPOTEZA	16
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	17
4. ISPITANICI I METODE	18
4.1. Ustroj studije i ispitanici.....	18
4.2. Metode istraživanja	19
4.2.1. Ispitivanje motoričkih simptoma	19
4.2.2. Ispitivanje nemotoričkih simptoma	19
4.3. Ispitivanje očnih pokreta	21
4.4. Statističke metode	22
5. REZULTATI	23
5.1. Opis ispitanika	23

5.2. Usporedba promatranih varijabli između pacijenata i kontrolne skupine	25
5.2.1. Razlike očnih pokreta između pacijenata i kontrolne skupine	25
5.2.2. Ispitivanje nemotoričkih simptoma kod pacijenata i kontrolne skupine	27
5.3. Usporedba jačine motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom prije i nakon primjene botulinum toksina	29
5.4. Usporedba opsega pokreta očnih jabučica u bolesnika s cervikalnom distonijom prije i nakon terapije botulinum toksinom	30
5.5. Povezanost poremećaja očnih pokreta s motoričkim i nemotoričkim simptomima u ispitanika s cervikalnom distonijom te s duljinom trajanja simptoma	33
5.6. Povezanost motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom prije i nakon terapije botulinum toksinom	35
6. RASPRAVA	37
6.1. Razlike očnih pokreta između pacijenata i kontrolne skupine	37
6.2. Ispitivanje nemotoričkih simptoma kod pacijenata i kontrolne skupine	39
6.3. Usporedba opsega pokreta očnih jabučica te jačine motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom prije i nakon terapije botulinum toksinom.....	41
6.4 Povezanost poremećaja očnih pokreta s nemotoričkim simptomima u ispitanika s cervikalnom distonijom te s duljinom trajanja simptoma	44
6.5. Prednost i nedostaci studije	45
7. ZAKLJUČAK	47
8. SAŽETAK	48
9. SUMMARY	49
10. LITERATURA	50
11. ŽIVOTOPIS	64

1. UVOD

1.1. Distonija

1.2. Definicija distonije

Distonija je treći najčešći poremećaj pokreta, čije su najznačajnije karakteristike trajne ili povremene kontrakcije mišića, koje uzrokuju abnormalne i ponavljajuće pokrete ili položaje ponekad praćene tremorom, uvijanjem te se vrlo često izazivaju ili pogoršavaju voljnim djelovanjem, a uslijed pretjerane aktivacije mišića (1).

Osviještenost o samoj bolesti, razmatranje patofiziološke podloge i prepoznavanje sve većeg broja pacijenata raste tek u zadnje vrijeme međunarodnim naporima stručnjaka, proučavanjem i stvaranjem novih ocjenskih ljestivica, novih klasifikacija te terapijskih pristupa (2). Prvi znanstveni radovi koji spominju distoniju pojavljuju se početkom 20. stoljeća. Naime, Oppenheim je 1911. g. u svojem radu prvi puta upotrijebio pojam „distonije“, opisujući bolesnike s „iskrivljenim“ položajima tijela koji su se pogoršavali u hodu. Čak je dao naslutiti nasljedan obrazac bolesti, budući da se radilo o osobama (Aškenazi Židovi) koje su dijelile etničko i zemljopisno porijeklo (3).

Međutim, proći će mnogo vremena prije nego distonija bude klasificirana kao neurološki poremećaj. Krajem 19. i početkom 20. stoljeća u neuropsihijatriji nozologiju patoloških stanja određivale su dvije struje: poremećaji koji su imali svoje uporište u jasnoj patologiji neuroanatomskog porijekla (tzv. „prava forma“) te oni kojima se nije znao točan uzrok te su svrstavani u „funkcionalne poremećaje“, odnosno „neuroze“.

Godine 1888. Charcot je predstavio slučaj *spasme clonique du sterno-mastoïdien et du trapeze* kod burzovnog mešetara koji je razvio cervikalnu distoniju neposredno nakon iznimnog financijskog gubitka, pretpostavljajući psihološku podlogu bolesti. Neki neurolozi razmatrali su uporište stanja u kortikospinalnoj patologiji (Babinski) ili pretjeranoj aktivaciji „donjih motornih centara“ (Gowers). No, razvojem psihoanalize pod utjecajem Sigmunda Freuda, distonija se usmjerava prema psihijatrijskom spektru, pri čemu je smatrana kliničkom manifestacijom podsvjesnih konflikata koji se manifestiraju tjelesnim simptomima. Nova perspektiva nastaje procvatom subspecializacije poremećaja pokreta u sklopu neurologije 1970. g., kada slijedom pojačanog interesa i istraživanja bolesti dva eminentna liječnika (Marsden i Fahn) odbacuju njezinu isključivost unutar psihijatrijske domene i predlažu organsku podlogu bolesti, ekstrapiramidni te poremećaj bazalnih ganglija, uz razmatranje kako

i dalje, uz somatski u nekim slučajevima, postoji i psihološki entitet (4). Prvu konsenzusnu definiciju distonije uspostavio je imenovani odbor Zaklade za medicinska istraživanja distonije 1984. g., dok je razvojem moderne medicine, pomoću dokazanih mutacija više od 30 genskih lokusa (npr. *CIZ1*, *ANO3*, *TUBB4A*, *GNAL*, *TOR1A*, *THAP1*, *SLC30A10*, *ATPIA3* itd.), fenotip proširen na više od 20 podtipova distonije (5,6,7).

1.3. Podijela i klasifikacija distonija

Prema posljednjoj klasifikaciji predloženoj 2013. g. podjela distonija razlikuje dvije osi: kliničke karakteristike (os I) te etiologiju (os II). Kliničke karakteristike podrazumijevaju vrijeme početka simptoma, distribuciju (zahvaćenost dijelova tijela), vremenski obrazac (tijek bolesti i varijabilnost simptoma) i pridruženost drugih poremećaja pokreta ili drugih bolesti. Nakon što je klinički spektar definiran pomoću osi I, etiologija se može definirati različitim laboratorijskim, instrumentalnim i slikovnim pretragama; druga os razmatra etiologiju distonije i anatomske promjene SŽS-a (degeneracija, strukturalna promjena ili odsutnost patomorfoloških abnormalnosti). Etiologija uzroka još podrazumijeva nasljedno (dokazano genetsko), stečeno (zbog poznatog genetskog nespecifičnog uzroka) ili idiopatsko porijeklo. Primarne distonije podrazumijevaju nasljedne i sve idiopatske distonije, dok sekundarne distonije imaju u podlozi druga patološka stanja i neurološke bolesti (8). Trenutno važeća klasifikacija i etiologija distonije prikazane su u Tablici 1.1. i Tablici 1.2. Najnovije podjele distonije razlikuju rani (> 26 godina) i kasni početak bolesti (> 26 godina), pri čemu nije primjećeno da različita starosna dob distonije kasnog početka utječe na razvoj bolesti (9, 10).

Tablica 1.1. Klasifikacija distonije

KLINIČKE KARAKTERISTIKE

DOB POČETKA SIMPTOMA	DISTRIBUCIJA	VREMENSKI OBRAZAC	PRIDRUŽENI POREMEĆAJI
<ul style="list-style-type: none"> • Dojenačka dob (rođenje – 2 godine) • Dječja dob (3 – 12 godina) • Adolescentska dob (13 – 20 godina) • Rana odrasla dob (21 – 40 godina) • Kasna odrasla dob (> 40 godina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fokalna (zahvaćen jedan dio tijela) • Segmentalna (zahvaćena 2 ili više povezana dijela tijela) • Multifokalna (zahvaćena 2 ili više nepovezana dijela tijela) • Generalizirana (zahvaćen trup i barem 2 druga dijela tijela) • Hemidistonija (zahvaćena polovica tijela) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tijek bolesti (statična ili progresivna) • Varijabilnost simptoma (perzistentni, za radnju specifični, paroksizmalni, diurnalne fluktuacije) 	<ul style="list-style-type: none"> • Izolirana • Kombinirana (s drugim poremećajima pokreta) • Kompleksna (udružena s drugim neurološkim i/ili sistemskim bolestima)

Tablica 1.2. Klasifikacija distonije

ETIOLOGIJA

PATOLOŠKE PROMIJENE SŽS	NASLJEDNE	STEČENE	IDIOPATSKE
<ul style="list-style-type: none"> • Strukturalne promjene • Znaci neurodegeneracije • Bez jasnih degeneracija ili strukturalnih promjena 	<ul style="list-style-type: none"> • Autosomno dominantne • Autosomno recesivne • X-vezane recesivne • Mitohondrijske 	<ul style="list-style-type: none"> • Perinatalna oštećenja • Infekcije • Lijekovi • Toksični agensi • Vaskularne bolesti • Tumori • Ozljede mozga • Psihogene/funkcionalne 	<ul style="list-style-type: none"> • Sporadične • Familijarne

1.4. Epidemiologija distonije

Sustavnim pregledom epidemioloških studija primarne distonije, koji sežu od 1985. do 2010. g., ukupna prevalencija procjenjuje se na 16,43 na 100 000 stanovnika, pri čemu naknadnim sistemskim pretraživanjem od 2010. do 2022. g., nije uočena promjena u prevalenciji ni

incidenciji. Pri tome je najčešći oblik distonije cervikalna distonija s prevalencijom 9,95 na 100 000 stanovnika. Sve su studije prijavile više slučajeva distonije kod žena (11). Incidencija cervikalne distonije procjenjuje se na 8 – 12 novootkrivenih slučajeva na milijun stanovnika godišnje (12). Hrvatska je usvojila definiciju rijetke bolesti Europske Komisije, prema kojoj je rijetka bolest ona koja se javlja u ne više od 5 na 10 000 stanovnika, što svrstava cervikalnu distoniju u rijetke bolesti (13).

1.5. Cervikalna distonija

Slijedom navedene podjele, cervikalna distonija pripada u fokalne distonije. Riječ je o kroničnom neurološkom poremećaju kojeg karakteriziraju nevoljne kontrakcije cervikalne muskulature, pri čemu se javlja abnormalan pokret ili abnormalan položaj glave, vrata i ramena (14). Cervikalna distonija uglavnom pogađa žene (75%), dok je prosječna dob na početku bolesti te trajanje bolesti 45 godina, odnosno 14 godina. Većinom se radi o distonim položajima vrata, ramena te proksimalnog dijela ruke (68%), dok je u preostalog broja bolesnika nešto veće anatomske širenje. Psihijatrijski komorbiditeti (uglavnom depresija i anksioznost) javljaju se u 32% slučajeva i češći su u žena. Obiteljske anamneze distonije, parkinsonijskog poremećaja i tremora bile su prisutne u 14%, 11%, odnosno 29% bolesnika (15). Prema zadnjem *Col-Cap* konceptu (novoj fenomenološkoj klasifikaciji za preciznije određivanje zahvaćenih mišića distonom posturom), poznato je jedanaest podtipova cervikalne distonije, koji se međusobno razlikuju ovisno jesu li zahvaćeni mišići koji pokreću glavu, vrat ili obje grupe mišića (16). U svakodnevnom radu za procjenu kliničke slike cervikalne distonije koriste se ocjenske ljestvice TWSTRS (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*), kojom se mjeri jačina, stupanj onesposobljenosti i boli te Tsui ljestvica, kojom se procjenjuje amplituda i trajanje nevoljnog položaja vrata, elevacija ramena te tremor u bolesnika s cervikalnom distonijom (17, 18). S obzirom na zahvaćenost različitih skupina mišića, klinička slika cervikalne distonije gotovo je jedinstvena kod svakog pojedinog bolesnika te često zna proći nezamijećena ili pogrešno svrstana u drugu skupinu neuroloških poremećaja. Kliničko prepoznavanje dodatno olakšava poznavanje (uz distonične položaje i pokrete) triju dodatnih znakova cervikalne distonije, a to su „*geste antagoniste*“ ili trikovi, „zrcalna“ distonija i fenomen „prelijevanja“. Senzorni trik ili tzv. „*geste antagoniste*“ klasično je obilježje cervikalne i žarišne distonije. Radi se o voljnom pokretu kojim se privremeno može smanjiti distonični položaj, pri čemu „trik“ nije fiziološki nužan niti se može fiziološki objasniti u olakšavanju neželjenog položaja (npr. dodirivanje brade ili čela, podizanje ruke do razine lica bez dodirivanja vrata i sl.) „Trik“ smanjuje rotaciju glave u stranu ili elevaciju ramena. Fenomen „prelijevanja“ označava nenamjernu i pridruženu

kontrakciju anatomski udaljenih mišića, koja se javlja prilikom pokušaja pokreta distonijom zahvaćenog dijela tijela (npr. pokušajem ispravljanja tortikolisa javlja se kontrakcija ručnog zgloba). „Zrcalna“ distonija predstavlja unilateralni pokret ili položaj koji je sličan ili istovjetan primarnom distoničkom poremećaju, a javlja se prilikom aktivacije kontralateralnog ekstremiteta (19, 20, 21). S obzirom na to da još uvijek ne postoji specifičan dijagnostički test, nakon prepoznavanja kliničkih karakteristika, odnosno fenotipa distonije, kod utvrđivanja etiologije potrebno je ponekad učiniti dodatnu neuroradiološku, laboratorijsku te, po potrebi, i neurofiziološku obradu te analizu likvora. MRI mozga (sekvence osjetljive na nakupljanje željeza) kod javljanja distonije u odrasloj dobi nije potrebno učiniti uvijek, već se preporučuje ukoliko je riječ o distoniji s ranim početkom bez jasne neurološke podloge (npr. cerebralna paraliza ili moždani udar) te u svim stanjima gdje se distonija javlja s drugim neurološkim simptomima (kako bi se isključile žarišne lezije u bazalnim ganglijima, kalcifikati, cistična degeneracija, atrofija i sl.). Laboratorijske pretrage kod svih bolesnika rade se radi isključivanja anemije, leukopenije, trombocitopenije, akantocitoze, bolesti jetre ili bubrega, utvrđivanja vrijednosti željeza, mangana i kalcija u serumu, kao i paratiroidnog hormona, posebno kod pacijenata s abnormalnostima bazalnih ganglija na MRI. Kod svakog bolesnika koji ima distoniju treba uzeti u obzir i mogućnost Wilsonove bolesti. Neurofiziološke testove, poput evociranih senzornih potencijala, trebalo bi učiniti u sklopu proširenog neurološkog pregleda. Ovi testovi imaju svoju važnost u određivanju periferne u odnosu na središnju senzornu zahvaćenost kod bolesnika u kojeg ne moraju postojati klinički znakovi poremećenog osjeta (22).

Osim motoričkih simptoma, u bolesnika s cervikalnom distonijom javljaju se i nemotorički simptomi, koji su prisutni u 36% slučajeva te pridonose morbiditetu bolesti. To su, primjerice, anksioznost, depresija, sindrom nemirnih nogu, poremećaj spavanja, pretjerana pospanost tijekom dana, umor, kognitivni poremećaji, autonomni poremećaji i loš san. Pri tome se bol, kao glavni nemotorički simptom, javlja u čak 88.9% bolesnika, depresija u otprilike 31.5%, poremećaj spavanja u oko 59.8%, a sindrom nemirnih nogu u oko 18% bolesnika. Zastupljenost kognitivnih promjena teško je odrediti; dok neka istraživanja navode poremećaj pažnje, izvršnih funkcija, radne memorije i vidnomotoričke sposobnosti, još uvijek nije utvrđeno u kojem stupnju bolnost, konkomitantni poremećaji raspoloženja te eventualna terapija (benzodiazepini, antikolinergici) doprinose kognitivnim nedostacima ove skupine bolesnika (23, 24). Stavovi su oko disfunkcije autonomnog živčanog sustava, koji je u podlozi fokalne distonije, podijeljeni (25). Tema je do sada obuhvaćena malenim brojem radova, pri čemu jedan

dio autora navodi kako su prijavljivani autonomni simptomi (smanjeno znojenje, opstipacija, retencija urina, suhoća sluznica) posljedica liječenja antikolinergicima ili botulinum toksinom tipa A (26, 27), dok drugi opisuju pojavu autonomnih kardiovaskularnih simptoma (variranje srčane frekvencije, krvnog tlaka te osjetljivosti kardiopulmonalnog barorefleksa) u bolesnika prije terapije u odnosu na zdrave kontrole, bez promjene nakon liječenja botulinum toksinom, čija je učestalost nešto viša kada se javlja konkomitantno s komorbidnom depresijom (28). S obzirom na navedeno, novija istraživanja čak predlažu ideju promatranja distonije kao „skupa“ različitih stanja, a ne zasebnog entiteta, budući da su neke nemotoričke značajke (poput depresije, anksioznosti i poremećaja sna) neovisne o motoričkoj disfunkciji i trajanju bolesti te se znaju javljati i nekoliko godina prije motoričkih simptoma, sugerirajući kako bi se moglo raditi o primarnim fenotipskim karakteristikama bolesti, odnosno simptomima „spektra“ distonije (29, 30, 31, 32).

1.6. Patofiziologija distonije

Unatoč brojnim istraživanjima, etiopatogeneza distonije još je uvijek nepoznata. Ipak uvidom u provedene kliničke i eksperimentalne studije te genetska istraživanja, razmatraju se tri glavne neurofiziološke spona koje utječu na patofiziologiju bolesti, a to su gubitak inhibicije unutar senzomotornog sklopa, poremećena senzomotorička integracija i maladaptivna homeostatska plastičnost (33). Gubitak inhibicije unutar senzomotornog obrasca podrazumijeva disfunkciju dopaminergičkog sustava, odnosno poremećaj djelovanja bazalnih ganglija tj. talamokortikalnog motoričkog kruga. Klinički je odavno poznato da disfunkcija bazalnih ganglija uzrokuje poremećaj pokreta, pa tako i distonije. Dokazi su za to brojni. Poremećaj razine dopamina dokazan je u bolesnika s genetski nasljednim oblikom distonije *CYT5*, koji dobro reagiraju na liječenje levodopom. Nadalje, u nekih bolesnika s Parkinsonovom bolesti u početku se javlja distonija, a dodatni razlog za razmišljanje o disfunkciji bazalnih ganglija čini i podatak kako mnogi pacijenti s distonijom imaju poboljšanje simptoma nakon terapije *DBS* (duboka moždana stimulacija) jezgara bazalnih ganglija (34). Bazalni gangliji grupe su jezgara koje čine višestruke odvojene funkcionalne krugove odnosno okulomotorničke, asocijativne, limbičke i motoričke mreže. Osim uloge u ostvarivanju emocija, percepcije, ponašanja te izvršnih funkcija, navedene „mreže“, između ostalog, imaju zadatak primjereno započeti, zaustaviti i kontrolirati željeni pokret te spriječiti započinjanje neželjenih pokreta. Ishodište stvaranja pokreta, odnosno početak motoričkog „kruga“ bazalnih ganglija, započinje u premotoričkom i postmotoričkom senzomotoričkom polju korteksa koji šalje impulse u bazalne ganglije (*putamen, globus palidus*, substancija nigra i subtalamičke jezgre), a zatim

putuje u talamus, da bi se ponovno vratio na identična premotorička polja iz kojih je i potekao. Prilikom vraćanja na premotorička polja podražaji iz neurona putuju prema korteksu na dva pažljivo balansirana načina: izravnim ekscitatornim putem kojim se stimulira izvođenje pokreta (oslobađanjem ekscitatornog neurotransmitera glutamata) i neizravnim inhibitorynim putem koji ima ulogu u inhibiciji pokreta (oslobađanjem inhibitorynog neurotransmitera GABA-e). Izravni ekscitatorni put uključuje glutamatne neurone projicirane iz talamusa te daju ekscitatorne projekcije u motoričke regije korteksa. Neuroni iz *globus pallidus* i substantije nigre, s druge pak strane, projiciraju u talamus, održavajući jednolično otpuštanje inhibitorynog neurotransmitera GABA-e, koji inhibira talamičke neurone i suprimira pokret. To je važno kako bi se spriječila neželjena hiperprodukcija nepotrebnih pokreta. Kada se pokret želi ostvariti, informacija o željenom pokretu kreće iz premotoričke regije korteksa prema strijatumu kotrikostrijatalnim putem, a glutamatni neuroni ove sprege ekscitiraju neurone strijatuma te aktivirani strijatalni interneuroni otpuštaju GABA-u u *globus pallidus* i substantiji nigri, inhibirajući tako aktivnost ove regije, odnosno zaustavljajući njihovu osnovnu ulogu, inhibiciju pokreta. Tako će snižena inhibitoryna aktivnost *globus pallidus* i substantije nigre izazvati hiperkinezu. Neizravnim ekscitatornim putem aktivira se GABA, inhibitoryni signal iz strijatuma u *globus pallidus externa* (inhibira subtalamički nukleus koji pak stimulira *globus pallidus interna*). Ukoliko postoji manjak dopamina (koji se izlučuje u izravnom nigrostrijatalnom putu), bit će poremećena sprega strijatum-*globus pallidus*-subtalamička jezgra, pri čemu se javlja neadekvatna inhibicija motoričkog dijela talamusa. Na taj način poremećaji izravnog ili neizravnog transmitterskog puta bazalnih ganglija uzrokuju poremećaj pokreta, odnosno dovode do somatosenzorne disregulacije, uzrokujući neregulirani pokret (35, 36), dok se abnormalnosti u plastičnosti strijatuma smatraju patogenim mehanizmom koji je zajednički svim oblicima distonije (37). Osim navedenog, u fokalnoj distoniji prisutan je i poremećaj u komunikaciji bazalnih ganglija i *cerebelluma*, budući da je uloga *cerebelluma* prilagođavanje i fino podešavanje amplitude i pravovremenog motoričkog odgovora tijekom promijenjivosti okruženja, što su radiološke studije i dokazale (38, 39, 40). Iz perspektive poremećene sensorimotoričke integracije, smatra se kako u bolesnika s distonijom postoji poremećaj očekivane povratne senzorne informacije promatranog, odnosno prisutnog, senzornog inputa; aferentni signali iz periferije nisu primjereno integrirani u središnji živčani sustav, uslijed oštećenja komunikacije, tj. spona, između stražnjeg parijetalnog korteksa, predmotoričkih područja, bazalnih ganglija i *cerebelluma*, a tome u prilog govori i pozitivan senzorni trik „*geste antagoniste*“, koji ublažava simptome distonije (41, 42). Teorije poremećene neuroplastičnosti u bolesnika s cervikalnom distonijom predlažu kako u ovih

skupina bolesnika postoji poremećaj regulacijskih mehanizama unutar fleksibilnih neuronskih krugova koji omogućavaju brzu prilagodbu tj. neuroplastičnost. Time se stvara pretjerana sinaptička destabilizacija koja uzrokuje maladaptaciju motoričkih krugova i stvara distoniju, a može se proširiti i na druge krugove, što bi objasnilo prisutnost nemotorničkih simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom (43, 44). Javljanje nemotorničkih simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom promatra se kroz oštećenje kortiko-striato-talamo-kortikalne mreže povezane s motoričkim, senzoričkim i kognitivnim procesuiranjem (45). Kako je navedeno ranije, poremećaji autonomne disfunkcije nedovoljno su istraženi te je trenutno nejasno jesu li posljedica terapije, odnosno primjene botulinum toksina ili se javljaju kao dio patologije osnovne bolesti. Ovdje valja uzeti u obzir anatomske odnose i fiziološke funkcije limbičkog sustava (hipotalamusa i bazalnih ganglija) i moždanog debla te činjenicu da se poremećaj autonomnog sustava javlja i u drugih bolesti poremećaja pokreta (46, 47, 48). S obzirom na sve navedeno, najnovije studije ne smatraju distoniju poremećajem određene moždane strukture, već poremećajem umreženosti, odnosno poremećenog rada tzv. neuralnog integratora, neuronske mreže koju tvore sponne između bazalnih ganglija, *cerebelluma* te proprioceptivnog *feedbacka* koji osigurava normalan položaj glave prilikom procesuiranja vanjskog podražaja, planiranja i izvršavanja pokreta. Predložen model u sebi objedinjuje ranije razmatrane tradicionalne prijedloge poremećaja bazalnih ganglija, *cerebelluma* te proprioceptivne povratne sprege te zagovara tezu kako abnormalnost bilo kojeg od navedenih elemenata mreže dovodi do motoričkih ispada tj. odstupanja, odnosno distoničkih pokreta i položaja (49).

1.7. Botulinum toksin

U liječenju cervikalne distonije isprobano je više različitih terapijskih pristupa, počevši od antikolinergika, miorelaksansa, anksiolitika pa sve do upotrebe botulinum toksina (BoNT) krajem osamdesetih godina prošlog stoljeća te duboke moždane stimulacije prvi puta isprobane 1999. g. kod farmakorezistentne distonije. Unatoč mnogim iskušanim načinima liječenja, primjena botulinum toksina zlatni je standard u liječenju ove bolesti (50, 51).

Botulinum toksin je neurotoksin izoliran iz bakterije *Clostridium botulinum* koji uzrokuje blokadu neurotransmeterskog prijenosa zaustavljanjem otpuštanja acetilkolina, glavnog neurotransmitera neuromišićne spojnice. Onemogućavanjem fuzije vezikula acetilkolina i presinaptičke pukotine izostaje egzocitoza neurotransmitera, uzrokujući tako mlohavu paralizu mišića. Naime, primjenom u zahvaćene odnosno distonične mišićne skupine prekida se mišićni spazam i olakšavaju simptomi. Poznato je sedam serotipova BT (BT A-G), pri čemu je

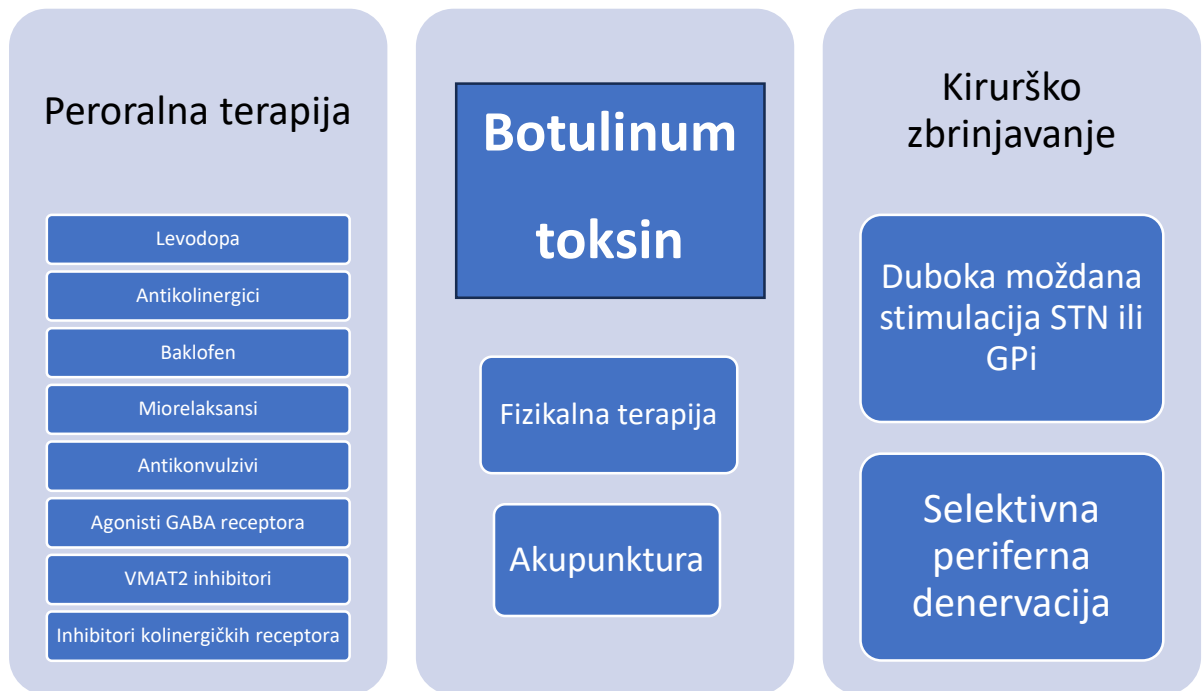
botulinum toksin tip A dokazano najučinkovitiji, što ga čini prvim lijekom izbora u liječenju bolesnika s cervikalnom distonijom (52, 53). Trajanje učinka lijeka procijenjuje se na oko 12 – 16 tjedana, dok su nuspojave poput osjećaja suhoće usta, slabosti mišića vrata, disfagije i promuklosti rijetke i prolazne (54).

1.8.1. Periferni učinak i algoritam aplikacije Botulinum toksina

Botulinum toksin prvi je put upotrebljen u terapijske svrhe 1973. g. kod liječenja strabizma na primatima, a nakon zadovoljavajućeg terapijskog odgovora, osam godina kasnije objavljeni su rezultati uspješnog liječenja i kod ljudi. Od 1989. g. Američka agencija za hranu i lijekove odobrava ga u svrhu liječenja blefarospazma i facijalnog spazma te se od tada upotrebljava za brojna stanja, uključujući fokalne distonije, laringealne distonije, tremor i spasticitet (53), a postaje i prvi lijek izbora za liječenje cervikalne distonije. Učinak lijeka opaža se tjedan dana unutar aplikacije i traje 3 – 4 mjeseca, pri čemu se taj relativno kratkotrajni učinak povezuje s pojavom „aksonalnog pupanja“ (reinervacije) na mjestu apliciranog presinaptičkog živčanog završetka.

Odabir ciljnih mišića za primjenu utvrđuje se putem *Col-Cap* koncepta pri čemu što veću preciznost osigurava upotreba ultrazvučne dijagnostike ili EMG-a prilikom primjene, dok se terapijski učinak prati putem TWSTRS i Tsui skala (54).

Tablica 2. Metode liječenja cervikalne distonije



*GABA: gamma-aminomaslačna kiselina, GPI: *globus pallidus pars interna*, HT: hidroksi triptamin, STN: subthalamički nukleus, VMAT: vezikularni monoaminski transporter

Odabir prave doze za pravi mišić iziskuje kliničko iskustvo te je individualno za svakog pojedinog pacijenta i ovisi o veličini, odnosno masivnosti mišića i jačini kliničke slike. Botulinum toksin tip A potrebno je razrijediti s 0.9% NaCl/H₂O (uobičajena formulacija je 100 jedinica u 1.0 – 3.0 ml 0.9% NaCl/H₂O). Prema smjernicama početna doza botulinum toksina A iznosi 50 jedinica po mišiću. Liječenje se može primjeniti na jednom do 13 individualnih mišića vrata, pri čemu se u sternokleidomastoidni mišić ne smije inicirati više od 100 jedinica, a sveukupno u razne mišićne skupine ne više od 860 jedinica (55, 56)

1.8.2. Središnji učinak i biodinamika

Osim perifernog učinka, novija istraživanja upućuju na to da farmakološka svojstva BoNT-a nisu ograničena samo na lokalnu mišićnu denervaciju na mjestu ubrizgavanja, već imaju i dokazano središnje djelovanje (57, 58). Klinički je već i ranije opaženo miorelaksantno djelovanje lijeka na dijelove tijela koji nisu bili lokalno tretirani botulin toksinom (59, 60), a bolni sindrom se smanjivao i prije nego što je bio vidljiv lokalni efekt na ciljnoj muskulaturi (61).

Histološkim ispitivanjima te ispitivanjima *in vivo* nedvojbeno je dokazan brz aksonalni retrogradni transport širokog dometa fragmenata botulinum toksina putem primarnih

motoričkih neurona leđne moždine pomoću aksonalnih organela odnosno endosomskih nosača. Kvantitativne analize ukazuju na multimodalnu kinetiku botulinum toksina gdje je prosječna brzina retrogradnog transporta 0.8 mikrometara u sekundi (odnosno 52.08 sata, tj. 2 dana i 4 sata za 15 cm duljine). Dugotrajan učinak BoNT/A promatran je praćenjem izgleda odcijepljenog fragmenta toksina *SNAP25*, koji se može razlikovati od proteina pune duljine pomoću antitijela specifičnog za odcijepljeni oblik. Kako bi se *in vivo* potvrdilo cijepanje *SNAP25* na velike udaljenosti u motoričkim neuronima leđne moždine, BoNT/A je ubrizgan u mišiće stražnjih nogu odraslih štakora. Deset dana nakon isporuke neurotoksina prikupljeni su lumbalni uzorci leđne moždine i obrađeni za Western blot analizu, pri čemu su detektabilne razine cijepanog *SNAP25* pronađene u leđnoj moždini životinja kojima je ubrizgan BoNT/A, ali ne i u kontrolama koje su lažno tretirane, što ukazuje na djelovanje neurotoksina na velike udaljenosti *in vivo* (62).

Uz opisani retrogradni interneuralni transport transcitozom, središnji se učinak objašnjava još i djelovanjem putem neizravnih mehanizama, koji utječu na senzorne promjene mijenjajući, tj. modulirajući i reorganizirajući središnji živčani sustav (63) te modulacijom aferentnog inputa u senzorni korteks putem spinalnih vretena uslijed aplikacije botulinum toksina (64). To potvrđuju i neuroradiološka istraživanja koja upućuju na jasne funkcionalne i strukturalne promjene mozga (65, 66), kao i izravna ispitivanja unutar SŽS-a, pri čemu je zabilježen transfer botulinum toksina tip A iz lokalno apliciranog hipokampusa u kontralateralni (67). Dodatnim istraživanjima osim retrogradnog, opisan je i anterogradni put transporta perifernim senzornim živcima, pri čemu je jasno zabilježen učinak lijeka u kontralateralnu muskulaturu (68, 69).

1.9. Fiziologija i vrste očnih pokreta

Neuralni putevi odgovorni za očne pokrete do sada su detaljno istraženi. S obzirom na to da zahtijevaju elemente planiranja, sinkronizacije i izvođenja, koji se odvijaju pomoću viših moždanih funkcija te gornjeg i donjeg motoneurona, korišteni su u brojnim ispitivanjima kao model za istraživanje motoričke kontrole.

1.9.1. Fiziologija očnih pokreta

Održavanje mirne i jasne slike željenog predmeta, u odnosu na promjene i udaljenosti u prostoru ili pri promjenama položaja glave i vrata, složen je fiziološki proces. Počevši vizualnim podražajem, signali iz frontalnog vidnog polja šalju naredbe putem motoneurona koji usklađuju signale brzine oka i/ili glave. Sustav konjugiranih očnih pokreta putem okulomotoričkih motoneurona pokreće očne jabučice u odgovarajućem smjeru, pri čemu se objedinjuju signali

potrebne brzine i pozicijske naredbe za održavanje oka u necentričnom položaju putem matematičke integracije neuronske mreže poznate kao okulomotorički integrator (OI), čiji je zadatak uspostaviti i održati oči u željenom položaju za stabilizaciju slike (70).

Eksperimentalna istraživanja na ljudima, životinjama i mrežnim modelima otkrila su da srednji mozak i *medulla oblongata* unutar moždanog debla sadrže jezgre uključene u integraciju informacija iz konjugiranih sustava pokreta očiju za stabilno držanje pogleda. Tako se kao dijelovi okulomotoričkog integratora navode *nucleus prepositus hypoglossi* (NPH) i srednje vestibularne jezgre (MVN), koje integriraju vodoravni pogled, dok intersticijska jezgra Cajala (INC) integrira vertikalni i torzijski pogled. Mali mozak i određene kortikalne cerebralne regije, kao što su parijetalni, okcipitalni i temporalni režanj, također doprinose okulomotoričkoj integraciji (71).

S obzirom na to da se moždani put za vođenje vidnih sakada (očnih pokreta) proteže od moždanog korteksa do moždanog debla i obuhvaća okulomotoričke sponne (dio kortikobazalnih krugova koji povezuju frontalnu regiju), jezgre bazalnih ganglija i *cerebellum* (72, 73), novija istraživanja usmjerena su na ispitivanje očnih pokreta u cervikalnoj distoniji pretpostavljajući, između ostaloga, patologiju neuralnih integratora očne motorike kao dijela patofiziološkog mehanizma bolesti (74).

Očni pokreti ostvaruju se djelovanjem triju parova antagonističkih mišića (*m. rectus lateralis*, *m. rectus medialis*, *m. rectus superior*, *m. rectus inferior*, *m. obliquus superior*, *m. obliquus inferior*) koji pomiču oči oko triju osi: horizontalne (prema (adukcija) ili od nosa (abdukcija)), vertikalne (elevacija ili depresija) i torzija (intorzija: pokret vrha oka prema nosu, ekstorzija: pokret oka dalje od nosa). Navedeni mišići inervirani su donjim motoneuronima koji tvore tri moždana živca: *abducens*, *trohlearis* i *okulomotorius*. Jezgra šestog moždanog živca *n. abducens* smještena je u ventralnom dijelu ponsa; jezgra četvrtog moždanog živca nalazi se u medijalnom dijelu mezencefalona na razini inferiornih kolikula, dajući aksone za inervaciju gornjeg kosog očnog mišića kontralateralne strane, dok se jezgra trećeg očnog živca (*n. okulomotorius*) nalazi u medijalnom dijelu moždanog debla, blizu cerebralnog pedunkla uz akvedukt.

Smjer pokreta oka ovisi o tome koji su mišići aktivirani. Bilo koji smjer može se ostvariti nezavisnom aktivacijom pojedinog očnog mišića, što je u praksi komplicirano pa se smjer očnih pokreta ostvaruje kontrolom lokalnog sklopa neurona u dvama smjerno-poglednim centrima u retikularnoj formaciji (od kojih je svaki zadužen za ostvarivanje pokreta duž posebne osi).

Paramedijana pontina retikularna formacija (PPRF) u medijanom dijelu ponsa čini skupinu lokalnih umreženih neurona za ostvarenje horizontalnog pogleda, dok centar za vertikalni pogled čini skupina umreženih neurona u rostralnom dijelu retikularne formacije u rostralnom dijelu mezencefalona. Aktiviranjem svakog centra zasebno ostvaruje se pokret oka oko jedne osi, horizontalne ili vertikalne, dok se zajedničkom aktivacijom ostvaruje pokret, čija je putanja određena djelomičnim doprinosom obaju centara zasebno. Dvije strukture koje projiciraju u navedene centre pogleda, a aktivirane su vidnim podražajem i vrlo su bitne za početak i praćenje očima, gornji su kolikuli smješteni u mezencefalonu te dio frontalnog režnja koji leži rostralno od premotoričkog korteksa, tzv. frontalno očno polje (“Brodmannovo područje area 8”). Silazne projekcije iz centara višeg reda u gornjim kolikulima i frontalnom očnom polju inerviraju centre pogleda moždanog debla, pružajući osnovu za integriranje pokreta oka sa senzornim informacijama koje ukazuju na položaj predmeta u prostoru. Gornji kolikuli i frontalno očno polje organizirani su paralelno, tako da se mogu međusobno kompenzirati (75). Bazalni gangliji nužni su za voljnu kontrolu svih, pa tako i očnih pokreta, koje kontroliraju na dva načina: kontrolom talamokortikalnih mrežnih sustava te moždanog debla. S obzirom na to da poticaj za ostvarivanje očnog pokreta dolazi iz raznih kortikalnih područja (frontalno i suplementarno očno polje, lateralni intraparijetalni korteks) zadatak je bazalnih ganglija odabrati prikladan podražaj te ukloniti postojeću inhibiciju gornjih kolikula na podražaj, kako bi se očni pokret mogao ostvariti (76). Pri tome *cerebellum* djeluje kao sustav za optimiziranje očnih pogleda putem svojih spona s moždanim deblom, osiguravajući optimalni vestibularni odgovor, točnost sakada i očnog praćenja te mirno održavanje pogleda (73, 77).

1.9.2. Vrste očnih pokreta

Dvije su glavne vrste očnih pokreta: spori i brzi pokreti očiju.

Spori, odnosno glatki očni pokreti pod voljnom su kontrolom i služe kako bi zadržali očni podražaj na foveji (održavaju sliku pokretnog predmeta na mjestu najoštrijeg vida); njima upravljaju korteks, mali mozak i moždano deblo. Glatki očni pokreti prate metu koja se sporo kreće, a ostvaruju se putem međusobno umreženih struktura koje uključuju medijalno temporalno područje, srednje gornje temporalno područje i podregiju frontalnog očnog polja nakon čega se impuls prenosi u moždano deblo i *cerebellum* otkuda odlazi do okularnih motoneurona.

Nasuprot tome, brzi očni pokreti uglavnom odgovaraju sakadama, brzim balističkim očnim pokretima koji naglo mijenjaju točku fiksacije, a mogu imati male (npr. prilikom čitanja) ili veće amplitude (promatranje prostora). Javljaju se dobrovoljno i refleksno kad su oči otvorene.

Sakade se razlikuju te se dijele u dvije klase; one koje se javljaju kao odgovor na prezentaciju vizualnog cilja (voljne sakade) i one u odsutnosti vizualnog cilja (memorijske sakade), a razlikuju se u neuronskim putevima potrebnima za njihovo stvaranje.

Voljne sakade svojevrsni su nastavak glatkih očnih pokreta kada se meta kreće previše brzo i kada je potrebna veća brzina očnog praćenja, uz planiranje i očekivanje gdje će se podražaj u idućem trenutku pojaviti. U kliničkim ispitivanjima često se koristi i ispitivanje antisakada-sakada koje su pod voljnom kontrolom, gdje ispitanici trebaju potisnuti refleksni odgovor sakadnog odgovora prema prikazanoj meti te umjesto toga pogledati u suprotnom smjeru, gdje nema vizualne mete. Za izvođenje pokreta antisakada potrebna su najmanje dva mehanizma inhibicije. Na početku zadatka potrebna je preventivna inhibicija, koja se oslanja na netaknuta frontalna područja (uglavnom dorzolateralni prefrontalni korteks i frontalna očna polja, ali i gornji kolikulus) kako bi se izbjegle pogreške ekspresne latencije. Nasuprot tome, kada se podražaj pojavi, automatske sakade prema meti suzbijane su suplementarnim očnim poljem. Poremećaj ove spone rezultira pogreškama dulje latencije.

Naredbe za pokretanje dobrovoljnih sakada nastaju na kortikalnoj razini i šalju se subkortikalnim razinama i moždanom deblu, koje sadrži generatore sakada. Općenito, tri glavna kortikalna područja doprinose kontroli sakada: frontalno očno polje (FEF), dodatno očno polje (SEF) i parijetalno očno polje (PEF) ili stražnji parijetalni korteks (PPC), čije projekcije konvergiraju u gornji kolikulus. U pokretanju automatskih ili refleksnih sakada (tzv. prosakada) najvažniju ulogu ima parijetalni korteks, dok za inhibiciju prosakada, odnosno za stvaranje antisakada put od frontalnog režnja, koji se projicira izravno u SC, igra važnu ulogu; lezije u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (DLPFC) smanjuju sposobnost subjekata da potisnu refleksivne prosakade u antisakadnom zadatku. Memorijske sakade (ili tzv. sakade vođene pamćenjem) oslanjaju se na informacije pohranjene u sjećanju za vođenje očiju prema zapamćenom mjestu kada nema vizualnog podražaja, pri čemu najznačajniju ulogu imaju frontalno očno polje (FEF) i suplementarno očno polje (SEF) koje je uključeno u složenije, kognitivno zahtjevnije pokrete očiju, primjerice, u kontrolu složenijih sekvenci sakada ili sakada u kombinaciji s pokretima tijela (75, 79). Kako je ranije navedeno, naredbe iz ovih kortikalnih područja (FEF, PPC i SEF) stižu i konvergiraju u gornjim kolikulima (SC), a izlazni

odgovor se tada šalje generatorima sakada u retikularnoj formaciji moždanog debla (paramedijalnoj pontinskoj retikularnoj formaciji – PPRF) za horizontalne sakade te rostralnoj intersticijskoj jezgri medijalnog longitudinalnog fascikulusa (riMLF) u mezencefalonu za vertikalne sakade. Konačno, generator sakade moždanog debla šalje svoj izlaz motoneuronima (MN) okulomotoričkih jezgri, koji izravno inerviraju vanjske okulomotoričke mišiće. Bazalni gangliji (BG) i mali mozak služe kao dodatne neuronske mreže izlaznog puta od SC-a (čvorišta svih vrsta sakada) za moduliranje neuralnih sustava za stvaranje sakada. Frontalni režanj projicira se u SC, bilo izravno ili neizravno kroz BG, a kroz ovaj potonji put, BG modulira sakadni sustav. Još jedan važan put koji modulira sakadni sustav je onaj koji uključuje mali mozak. Pontine jezgre (NRTP) primaju kortikalne naredbe i projiciraju se u *cerebellum* i retikularnu formaciju moždanog debla. Izlazni signali malog mozga zatim se emitiraju iz Purkinjeovih stanica dorzalnog vermisa do neurona moždanog debla putem cerebelarnih brzih jezgri (CFN), koje zauzvrat moduliraju trajanje i amplitudu sakada projiciranjem natrag na generator sakade moždanog debla (78).

Ispitivanjem očnih pokreta u kontekstu oboljelih od cervikalne distonije promatrao bi se još jedan parametar motoričkog funkcioniranja ove skupine bolesnika izuzev kliničke slike (otklona glave i vrata, rotacije glave i tremora). Takvo istraživanje pridonjelo bi boljem shvaćanju i razumijevanju same cervikalne distonije i mjesta disfunkcije okulomotornih poremećaja, dok bi promatranje očnih pokreta prije i nakon liječenja botulinum toksinom ispitalo njegovo središnje djelovanje.

2. HIPOTEZA

Postoji korelacija između poremećaja bulbomotorike i nemotorički simptoma u pacijenata s fokalnom cervikalnom distonijom zbog disfunkcije neuronskih mreža u istim anatomskim područjima, a primjena botulinum toksina dovodi do poboljšanja bulbomotorike zbog njegovog središnjeg djelovanja.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- a) Ispitati opseg pokreta očnih jabučica kod ispitanika s fokalnom cervikalnom distonijom i kontrolne zdrave skupine.
- b) Ispitati razliku opsega pokreta očnih jabučica prije i nakon terapije botulinum toksinom radi utvrđivanja utjecaja terapije botulinum toksina na poremećaj bulbomotorike te time dokazati njegovo središnje djelovanje.
- c) Ispitati razliku između nemotoričkih autonomnih, kognitivnih i psihijatrijskih simptoma kod ispitanika s fokalnom cervikalnom distonijom i kontrolne zdrave skupine.
- d) Ispitati razliku između motoričkih i nemotoričkih (autonomnih, kognitivnih i psihijatrijskih) simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom prije i nakon primjene botulinum toksina.
- f) Ispitati povezanost opsega očnih pokreta s motoričkim i nemotoričkim simptomima u ispitanika s cervikalnom distonijom te sa duljinom trajanja simptoma.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije i ispitanici

Istraživanje je provedeno kao prospektivna studija parova u usporedbi s kontrolnom skupinom u kojem je sudjelovalo sveukupno 60 osoba (30 bolesnika i 30 kontrola), pri čemu su obje skupine imale podjednaku raspodjelu po spolu (9 muškaraca i 21 žena u obje ispitivane skupine). Bolesnici su pregledani putem Ambulante za botulinum toksin Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, a ispitivanje je provedeno na Klinici za neurologiju KBC-a Osijek, od svibnja 2019. do listopada 2022. godine. Prije uključivanja u istraživanje, svi su ispitanici potpisali informirani pristanak za sudjelovanje, prethodno odobren od Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek. Za sve sudionike proveden je demografski upitnik koji je uključivao ime i prezime ispitanika, datum rođenja, spol, civilni status, dominantnu stranu tijela, status zaposlenja i stupanj edukacije, duljinu trajanja simptoma te trenutnu farmakoterapiju. Isključni kriteriji u bolesnika oboljelih od cervikalne distonije bili su: znakovi centralnog oštećenja bazalnih ganglija, frontalnog režnja, moždanog debla, *cerebelluma*, poznat ili nedavno dijagnosticiran blagi kognitivni poremećaj te dementni sindrom. Slijedom navedenog, svi su bolesnici uključeni u studiju neuroradiološki obrađeni te neuropsihološko testirani. Kao isključni kriterij također je razmotrena eventualna primjena lijekova koja bi mogla utjecati na kognitivne funkcije ili nevoljne kretnje/tardivnu distoniju (npr. antikolinergici, neuroleptici). Isključni kriteriji kontrolne skupine bolesnika bili su korištenje lijekova, somatske ili psihijatrijske bolesti koji bi mogli utjecati na kognitivnu funkciju, obiteljska povijest distonije te bolesti središnjeg živčanog sustava. Isključni kriteriji za oba spola bile su smetnje vida koje bi mogle utjecati na izvođenje dijela ispitivanja očnih pokreta - teška miopija, strabizam, slabovidnost te katarakta. Blaža te umjerena miopija ili presbiopija nisu uzete kao isključujući kriterij ukoliko je osoba koristila naočale s odgovarajućom vidnom korekcijom. Očni pokreti, motorički simptomi, bol, onesposobljenost uslijed cervikalne distonije, psihijatrijski simptomi i kognitivni status u bolesnika s cervikalnom distonijom ispitani su u dva navrata: prvi puta prije primjene botulinum toksina (pri čemu je zadnja primjena lijeka bila minimalno 3 mjeseca ranije te u međuvremenu uz ponovno javljanje simptoma) te drugi puta unutar mjesec dana od primjene (treći ili četvrti tjedan, kako bi se osiguralo dovoljno vremena za ascendentni put eventualnog središnjeg djelovanja neurotoksina, opisanog ranije u tekstu). Autonomni simptomi ispitani su u samo jednom navratu prije primjene botulinum toksina. Svaki bolesnik primio je dozu botulinum toksina od 100 do 250 jedinica po primjeni. Zdravi ispitanici u kontrolnoj grupi testirani su jednokratno,

pri čemu su ispitivani očni pokreti, psihijatrijski simptomi, autonomni simptomi te kognitivni status. Sva ispitivanja provela je jedna osoba pod istim uvjetima (dobro osvijetljena, mirna i tiha prostorija) u prijepodnevnim satima. Ispitivanje očnih pokreta provedeno je prvo te je u prosjeku trajalo 40 minuta. Nakon kraćeg odmora provedeni su svi ostali motorički i nemotorički testovi (TSUI, TWSTRS, BAI, BDI-II, COMPASS-31, ACER). Sveukupno trajanje ispitivanja bilo je u prosjeku 90 - 120 minuta.

4.2. Metode istraživanja

4.2.1. Ispitivanje motoričkih simptoma

Motorički simptomi bolesnika s cervikalnom distonijom iskazani su putem validirane, za bolest specifične TSUI ocjenske ljestvice (80), koja ima raspon rezultata 0 - 25, pri čemu maksimalan broj ukazuje na najtežu kliničku sliku.

Ocjenska ljestvica ispituje četiri značajke cervikalne distonije koje liječnik specijalist neurolog određuje kliničkim pregledom:

- A) opis toničke komponente (rotacija, nagib, anterokolis, retrokolis),
- B) trajanje toničke komponente,
- C) spuštено/podignuto rame,
- D) postojanje nevoljnih kretnji (tremor, mioklonus).

4.2.2. Ispitivanje nemotoričkih simptoma

U ovom ispitivanju istraženi su sljedeći nemotorički simptomi: bol i onesposobljenost uslijed cervikalne distonije, psihijatrijski poremećaji (anksioznost i depresija), autonomni poremećaji te kognitivne smetnje.

Bol i onesposobljenost uslijed cervikalne distonije

Simptomi su ispitani putem validiranog TWSTRS upitnika (80, 81) kojim se ispituju invaliditet uslijed bolesti: TWSTRS onesposobljenost (raspon vrijednosti 0 - 30) te boli (TWSTRS bol, raspon vrijednosti 0 - 20), a temelje se na subjektivnoj procjeni ispitanika. Vrijeme potrebno za ispunjavanje upitnika je 5 - 10 minuta.

Psihijatrijski poremećaji

Procjena stupnja depresije izražena je putem revidiranog BDI-II (*Beck Depression Inventory*) validiranog i široko upotrebljavanog upitnika (82). Radi se o samoocjenjskoj ljestvici od 21 pitanja, pri čemu je minimalan rezultat 0, a maksimalan 63. Rezultat ≤ 13 bodova označuje stanje minimalne depresije, zbroj od 14 do 19 bodova označuje stanje blage depresije, zbroj od 20 do 28 označuje stanje umjereno izražene depresije, a zbroj od 29 i više bodova označuje stanje teške depresije. Vrijeme potrebno za ispunjavanje upitnika je 10 - 15 minuta.

Procjena stupnja anksioznosti izražena je pomoću Beckovog upitnika za anksioznost (*Beck Anxiety Inventory*) – BAI koji se sastoji od 21 pitanja, pri čemu je minimalni rezultat 0, a maksimalni 63. Vrijeme potrebno za dovršenje upitnika je 10 - 15 minuta. Ljestvica je samoocjenjska. Broj bodova 0 - 9 označuje normalan raspon, zbroj bodova 10 - 18 označuje blagu anksioznost, zbroj bodova 19 - 29 označuje umjerenu anksioznost, a zbroj bodova veći od 30 ukazuje na jaku anksioznost (83).

Autonomni simptomi

Autonomni simptomi ispitani su putem validiranog samoocjenjujućeg upitnika COMPASS-31 (*Composite Autonomic Symptom Score*) koji sadrži 31 pitanje o šest autonomnih domena/simptoma (ortostatska intolerancija 4 stavke, vazomotorički simptomi 3 stavke, sekretomotorički simptomi 4 stavke, gastrointestinalni simptomi 12 stavki, urinarni simptomi 3 stavke i pupilomotorički simptomi 5 stavki), čiji zbroj varira 0 - 100, pri čemu veći zbroj označuje izraženiju autonomnu simptomatologiju (84). Vrijeme potrebno za rješavanje upitnika u prosjeku je 10 - 15 minuta.

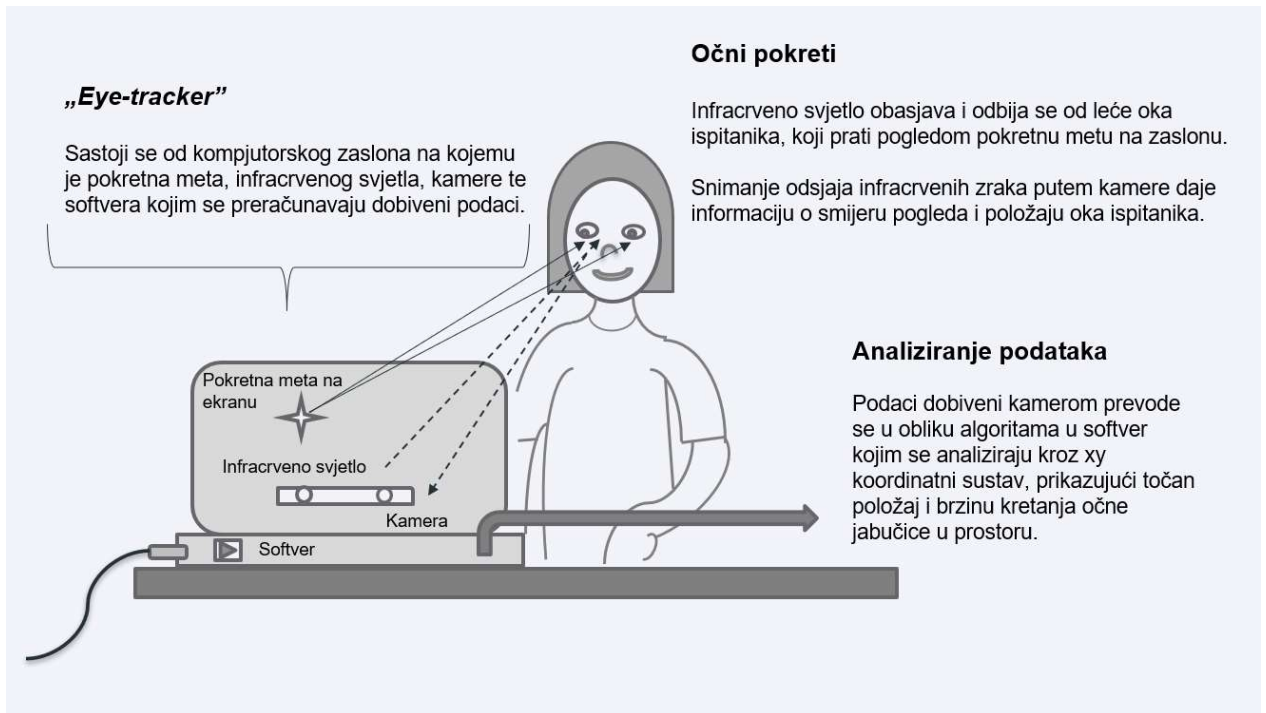
Kognitivni status

Kognitivni status iskazan je pomoću ocjenske ljestvice ACER (*Adenbrooke's Cognitive Examination*). Radi se o kognitivnom ocjenjivanju šest kognitivnih domena s ukupno 100 bodova: orijentacija (10 bodova), pažnja (8 bodova), pamćenje (35 bodova), govorna fluentnost (14 bodova), jezik (28 bodova) i vidnoprstorne sposobnosti (5 bodova).

Rezultati ≤ 86 bodova smatrani su indikativnim za kognitivno oštećenje (30, 31). Prosječno vrijeme potrebno za dovršetak ACER testa je otprilike 16 - 20 minuta, pri čemu nisu potrebni posebni materijali niti stručnost. Maksimalni rezultat je 100 (85).

4.3. Ispitivanje očnih pokreta

Očni pokreti analizirani su pomoću Tobii TX300 *eye-tracker* (www.tobii.com). Radi se o kameri fiksiranoj na zaslon računala, koja putem snimanja odsjaja infracrvenih zraka koje se šalju od *eye-tracker* prema leći ispitanika te odbijajući se od nje, daju informaciju o lokaciji položaja i brzini kretanja očne jabučice u prostoru (Slika 1).



Slika 1. Prikaz analize očnih pokreta putem *eye-tracker*a, originalna shema autorice

Podaci dobiveni kamerom prevode se u obliku algoritama u softver. Dobiveni podaci analiziraju se kroz xy koordinatni sustav, uz analizu brzine kretanja očiju u prostoru. Softver korišten u istraživanju razvijen je na Fakultetu za kompjuterske znanosti i informatiku (umjetnu inteligenciju) Sveučilišta u Ljubljani. Za potrebe ponovnoga testiranja korištena je B verzija testa. Ispitanici su bili na udaljenosti 60 cm od *eye-tracker*a, sjedeći u stolcu. Ispitivane su četiri vrste očnih pokreta: glatki očni pokreti, voljne sakade, memorijske sakade i antisakade. Prije svakog zadatka bolesniku su na zaslonu dane jasne pisane i tekstualne upute na koji način zadatak treba izvoditi te je učinjeno kratko testiranje/kalibracija svakog pojedinog zadatka kako bi se potvrdilo da ga je bolesnik pravilno shvatio. Glatki očni pokreti ispitani su pri brzini od 16 milisekundi i 24 milisekundi, praćenjem bijele točke (mete) koja se kretala horizontalnom (x) i vertikalnom (y) osi. Voljne sakade ispitivane su tako da je ispitanik morao fokusirati pogled na meti (bijeloj točki) na sredini ekrana; meta nestane i za par sekundi se pojavi na lijevoj ili desnoj polovini ekrana, pri čemu je od ispitanika na početku testa zatraženo da usmjeri

pogled prema meti. Pri testiranju antisakada od ispitanika je zatraženo da fiksiraju pogled na meti u sredini ekrana, no ovoga puta u smjeru suprotnom od pojavljivanja mete jednom kada ona nestane s ekrana i pojavi se u lijevoj ili desnoj polovini vidnog polja. Testiranje memorijskih sakada provedeno je tako da je bolesnik trebao pratiti kvadratiće koji su se određenim redoslijedom palili na ekranu, pri čemu je zadatak bio ponoviti točan redoslijed paljenja kvadratića redoslijedom kako su se pojavljivali. Pri tome su učinjena dva načina testiranja: upamćivanje paljenja kvadratića normalnim redoslijedom (unaprijed) te unatrag (pacijent je morao fiksirati zadnji kvadratić pa sve do prvog upaljenog kvadratića). Prije svakog ispitivanja provedeno je testno ispitivanje koje se sastojalo od identičnih zadataka kako bi ispitanici i ispitivač bili uvjereni da je zadatak primjereno shvaćen i razumljiv. Između svakog zadatka učinjena je pauza od 30 sekundi.

4.4. Statističke metode

Svi prikupljeni kategorijski podaci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su brojčani podaci prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, odnosno ukoliko podaci ne slijede normalnu Gaussovu distribuciju, prikazani su medijanom i interkvartilnim rasponom te dodatno, po potrebi, ukupnim rasponom.

Za testiranje normalnosti distribucije korišten je Shapiro-Wilks test (86). Za statističku analizu korištene su standardne statističke metode. Za usporedbu kategorijskih podataka unutar i među skupinama korišten je Hi-kvadrat test te, po potrebi, Fisherov egzaktni test. Razlike između dviju nezavisnih skupina brojčanih podataka testirane su Studentovim T-testom ili neparametrijskim Mann-Whitney U testom, dok su razlike između ponovljenih mjerenja testirane neparametrijskim Wilcoxon testom. Povezanost parova brojčanih varijabli ocijenjena je neparametrijskim Spearmanovim testom korelacije rangova-rho (87). Prikupljeni podaci prvo su uneseni u tablicu u *MS Office Excel* (inačica 2016, Microsoft Corp., Redmond, Washington, SAD) programski alat, dok su za statističku analizu podataka korišteni programski sustavi *MedCalc* (inačica 22.009, MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium) te *IBM SPSS Statistics* (inačica 24.0.0.0, IBM Corp., Armonk, New York, SAD), uz odabranu razinu značajnosti od $\alpha = 0,05$. Sve su P vrijednosti dvostrane (88, 89).

5. REZULTATI

5.1. Opis ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 60 ispitanika prosječne starosne dobi od 56 godina. Značajno je više ispitanika ženskog spola, češće žive s partnerom, češće su dominantne desne strane tijela, najčešće rade puno radno vrijeme, srednja su stručna sprema te samo vrlo rijetki koriste neki od triju navedenih lijekova (Tablica 5.1.1).

Tablica 5.1.1. Demografski parametri ispitanika

Promatrane varijable	Kategorija	Broj (%) ispitanika	P*
Spol	muškarac	18 (30.0)	0.03
	žena	42 (70.0)	
Civilni status	samo	15 (25.0)	0.005
	s partnerom	45 (75.0)	
Dominantna strana	lijeva	5 (8.3)	<0.001
	desna	55 (91.7)	
Zaposlenje	puno radno vrijeme	37 (61.7)	<0.001
	djelomično radno vrijeme	1 (1.7)	
	umirovljen	18 (30.0)	
	nezaposlen radi onesposobljenosti > 6 mj.	2 (3.3)	
	domaćica	2 (3.3)	
Stručna sprema	OŠ	6 (10.0)	0.004
	SSS	34 (56.7)	
	VSS	20 (33.3)	
Klonazepam	da	3 (5.0)	<0.001
	ne	57 (95.0)	
Diazepam	da	4 (6.7)	<0.001
	ne	56 (93.3)	
Analgetik	da	1 (1.7)	<0.001
	ne	59 (98.3)	
Ukupno		60 (100.0)	

*Hi-kvadrat test

Tablica 5.1.2. Usporedba demografskih parametara između pacijenata i kontrolne skupine

Promatrane varijable	Kategorija	Broj (%) ispitanika		P
		pacijenti	kontrola	
Spol	muškarac	9 (30.0)	9 (30.0)	>0.99*
	žena	21 (70.0)	21 (70.0)	
Civilni status	samo	8 (26.7)	7 (23.3)	0.77*
	s partnerom	22 (73.3)	23 (76.7)	
Dominantna strana	lijeva	3 (10.0)	2 (6.7)	>0.99†
	desna	27 (90.0)	28 (93.3)	
Zaposlenje	puno radno vrijeme	13 (43.3)	24 (80.0)	0.005†
	djelomično radno vrijeme	0	1 (3.3)	
	umirovljen	13 (43.3)	5 (16.7)	
	nezaposlen radi onesposobljenosti > 6 mj.	2 (6.7)	0	
	domaćica	2 (6.7)	0	
Stručna sprema	OŠ	6 (20.0)	0	<0.001†
	SSS	20 (66.7)	14 (46.7)	
	VSS	4 (13.3)	16 (53.3)	
Klonazepam	da	3 (10.0)	0	0.24†
	ne	27 (90.0)	30 (100.0)	
Diazepam	da	1 (3.3)	3 (10.0)	0.62†
	ne	29 (96.7)	27 (90.0)	
Analgetik	da	0	1 (3.3)	>0.99†
	ne	30 (100.0)	29 (96.7)	
		30 (100.0)	30 (100.0)	

*Hi-kvadrat test

†Fisherov egzakti test

Ispitanici su bili podjeljeni u dvije skupine. Medijan prosječne duljine trajanja distonije kod pacijenata iznosio je 5.5 godina, uz interkvartilni raspon od četiri do deset godina te ukupni raspon od jedne do 17 godina, dok su kontrolnu skupinu činili zdravi pojedinci bez prisutne distonije. Nema značajnije razlike između pacijenata i kontrolne skupine po pitanju većine demografskih parametara.

Ispitanici u kontrolnoj skupini značajno su češće u punome radnom vremenu, nego u mirovini, u usporedbi s pacijentima (Fisherov egzakti test, $P = 0.005$). Također, ispitanici kontrolne

skupine značajno su češće visoke stručne spreme (Fisherov egzakti test, $P < 0.001$), dok ih, za razliku od pacijenata, sa srednjom stručnom spremom nema (Tablica 5.1.2). Aritmetička sredina starosne dobi pacijenata iznosi 59,2 (12.2) godina, dok aritmetička sredina starosne dobi ispitanika iz kontrolne skupine iznosi 52.8 (11.0) godina (Studentov T test, $P = 0.04$).

5.2. Usporedba promatranih varijabli između pacijenata i kontrolne skupine

5.2.1. Razlike očnih pokreta između pacijenata i kontrolne skupine

Rezultati istraživanja pokazali su jasne razlike svih ispitivanih očnih pokreta (glatki pokreti, voljne sakade, memorijske sakade, antisakade) kod bolesnika s cervikalnom distonijom, u usporedbi s zdravim kontrolama (tablica 5.2.1.).

Pri glatkim očnim pokretima bolesnici s cervikalnom distonijom pokazali su veće odstupanje pri praćenju i fiksaciji mete na vertikalnoj osi, u odnosu na zdrave kontrole. Razlika je značajna pri manjoj brzini, dok pri većim brzinama nije uočena značajnija razlika. Također, nije uočena značajna razlika glatkih očnih pokreta u bolesnika i zdravih kontrola pri glatkim očnim pokretima u horizontalnom smjeru.

Pri voljnim sakadama nije uočeno značajnije odstupanje u točnosti praćenja mete, kako pri vertikalnom, tako niti horizontalnom pokretu u odnosu na zdrave kontrole, no kod bolesnika s cervikalnom distonijom primjećena je značajna razlika u vidu sporijeg započinjanja ocnog praćenja i usporenja brzine voljnih sakada pri vertikalnom, otklonu u usporedbi sa zdravim kontrolama.

Pri ispitivanju memorijskih sakada bolesnici s cervikalnom distonijom imaju lošiji rezultat u odnosu na zdrave kontrole, odnosno značajno je manji broj točnih pogodaka u oba smjera te broj ukupnih pogodaka, dok nema razlike u dužini fiksacije podražaja.

Tablica 5.2.1. Usporedba mjerenja pokreta očnih jabučica kod pacijenata i kontrole

Mjerene varijable	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	pacijenti	kontrola	
Glatki pokreti			
Raspon horizontalnih očnih pokreta 16 ms	0.584 (0.519 - 0.646)	0.544 (0.535 - 0.587)	0.16
Fiksacija horizontalnih očnih pokreta 16 ms	0.00810 (0.00653 - 0.0127)	0.00780 (0.00529 - 0.00967)	0.42
Raspon vertikalnih očnih pokreta 16 ms	0.523 (0.471 - 0.627)	0.488 (0.470 - 0.514)	0.04
Fiksacija vertikalnih očnih pokreta 16 ms	0.00971 (0.00606 - 0.0139)	0.00648 (0.00473 - 0.00874)	0.02
Raspon horizontalnih očnih pokreta 24 ms	0.574 (0.535 - 0.645)	0.545 (0.529 - 0.585)	0.09
Fiksacija horizontalnih očnih pokreta 24 ms	0.00413 (0.00291 - 0.00550)	0.00399 (0.00256 - 0.00550)	0.97
Raspon vertikalnih očnih pokreta 24 ms	0.550 (0.463 - 0.672)	0.523 (0.482 - 0.574)	0.67
Fiksacija vertikalnih očnih pokreta 24 ms	0.00515 (0.00219 - 0.00761)	0.00306 (0.00176 - 0.00433)	0.06
Voljne sakade			
Latencija	7.48 (7.28 - 7.98)	8.14 (7.49 - 8.75)	0.02
Maksimalna brzina	2.90 (2.61 - 3.19)	3.21 (2.89 - 3.43)	0.03
Točnost	3.57 (2.83 - 4.62)	3.33 (2.98 - 4.29)	0.46
Memorijske sakade			
Dužina fiksacije	235.94 (188.75 - 285.90)	210.96 (188.75 - 240.10)	0.08
Broj točnih pogodaka unaprijed	0.0 (0.0 - 4.0)	4.0 (0.75 - 6.0)	0.008
Broj točnih pogodaka unazad	0.0 (0.0 - 1.5)	3.0 (2.0 - 5.0)	<0.001
Ukupni pogodak	0.0 (0.0 - 5.0)	8.0 (3.0 - 11.25)	0.002
Antisakade			
Latencija antisakade	525.7 (482.4 - 548.0)	520.2 (461.5 - 589.9)	0.65
Broj točnih pogodaka u sekundi	8.5 (1.0 - 12.0)	11.0 (8.5 - 14.0)	0.04
Broj korekcija	0.0 (0.0 - 2.0)	1.0 (0.0 - 1.0)	0.48
Broj pogrešnih korekcija	2.0 (0.0 - 6.0)	0.0 (0.0 - 1.0)	0.04
Postotak netočnih gledanja	75.0 (25.0 - 100.0)	50.0 (0.0 - 75.0)	0.047

*Mann-Whitney U test

Prilikom ispitivanja i refleksnih sakada (pogreške usmjerenja) tijekom antisakadnog zadatka bolesnici s cervikalnom distonijom pokazuju odstupanje u broju točnih pogodaka, s većim brojem pogrešnih korekcija i većim postotkom netočnih gledanja, što predstavlja oslabljenu sposobnost potiskivanja sakada prema cilju.

5.2.2. Ispitivanje nemotoričkih simptoma kod pacijenata i kontrolne skupine

Usporedba ispitivanih nemotoričkih autonomnih simptoma pokazala je očekivanu značajnu razliku između bolesnika s cervikalnom distonijom i kontrola, pri čemu se autonomni simptomi u obliku ortostatske hipotenzije (Mann-Whitney test, $P = 0.003$), vazomotoričkih (Mann-Whitney test, $P < 0.001$), sekretomotoričkih (Mann-Whitney test, $P = 0.004$), gastrointestinalnih (Mann-Whitney test, $P < 0.001$) te pupilomotornih simptoma (Mann-Whitney test, $P = 0.001$) učestalije javljaju u bolesnika u odnosu na zdrave pojedince. Sukladno tome, bolesnici u prosjeku imaju značajno više ukupnih bodova na COMPASS skali (Mann-Whitney test, $P < 0.001$). Jedini parameter, koji nije pokazao značajne razlike između dvije ispitivane skupine, smetnje su mokrenja koje su prijavljivane češće u bolesnika, ali ne uz statističku značajnost (Tablica 5.2.2.).

Tablica 5.2.2. Usporedba nemotoričkih autonomnih simptoma prema COMPASS skali između pacijenata i kontrolne skupine

Ocjenjivane varijable	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	pacijenti	kontrola	
COMPASS – ortostatska hipotenzija	12.0 (0.0 - 16.0)	0.0 (0.0 - 2.0)	0.003
COMPASS – vazomotorički simptomi	0.0 (0.0 - 2.50)	0.0 (0.0 - 0.0)	<0.001
COMPASS – sekretomotorički simptomi	0.0 (0.0 - 4.28)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.004
COMPASS – gastrointestinalni simptomi	1.78 (0.0 - 5.58)	0.0 (0.0 - 0.0)	<0.001
COMPASS – smetnje mokrenja	0.0 (0.0 - 1.11)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.174
COMPASS – pupilomotorički simptomi	0.0 (0.0 - 1.33)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.001
COMPASS ukupno	18.59 (5.39 - 23.78)	0.0 (0.0 - 3.57)	<0.001

*Mann-Whitney test

Usporedbom nemotoričkih kognitivnih i psihijatrijskih simptoma također je dobivena statistički značajna razlika između gotovo svih promatranih varijabli u bolesnika s cervikalnom distonijom i kontrola (tablica 5.2.3.).

Ispitivanje kognitivnih sposobnosti ACE skalom pokazalo je značajno slabiju pažnju (Mann-Whitney test, $P < 0.001$), lošije pamćenje (Mann-Whitney test, $P < 0.001$), lošiju verbalnu fluentnost (Mann-Whitney test, $P < 0.001$), lošiji govor (Mann-Whitney test, $P < 0.001$) te lošije vidno-prostorne vještine (Mann-Whitney test, $P = 0.005$), dok značajnije razlike po pitanju orijentacije u prostoru nisu uočene. Sukladno navedenome, bolesnici s cervikalnom distonijom značajno su lošijih kognitivnih sposobnosti prema ACE (Mann-Whitney test, $P < 0.001$), u odnosu na kontrole.

Isto tako, neuropsihijatrijski testovi (BAI test stupnja anksioznosti, BDI test stupnja depresije) pokazali su značajno veći stupanj anksioznosti (Mann-Whitney test, $P < 0.001$) i depresije (Mann-Whitney test, $P < 0.001$) u bolesnika, u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Tablica 5.2.3. Usporedba nemotoričkih kognitivnih i psihijatrijskih simptoma između pacijenata i kontrolne skupine

Ocjenjivane varijable	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	pacijenti	kontrola	
ACE test kognitivnih sposobnosti			
Orijentacija	1.0 (10.0 - 10.0)	10.0 (10.0 - 10.0)	0.32
Pažnja	7.5 (6.0 - 8.0)	8.0 (8.0 - 8.0)	<0.001
Pamćenje	23.5 (17.0 - 25.0)	25.0 (24.0 - 26.0)	<0.001
Govorna fluentnost	10.5 (7.0 - 12.0)	14.0 (12.0 - 14.0)	<0.001
Govor	25.0 (23.0 - 26.0)	26.0 (26.0 - 26.0)	<0.001
Vidno-prostorne vještine	16.0 (16.0 - 16.0) (od 9 - 16)†	16.0 (16.0 - 16.0) (od 16 - 16)†	0.005
Ukupno ACER	89.0 (79.0 - 95.0)	99.0 (97.0 - 100.0)	<0.001
BAI test stupnja anksioznosti			
BAI	5.0 (1.0 - 20.0)	1.0 (1.0 - 1.0)	<0.001
BDI test stupnja depresije			
BDI	4.5 (2.0 - 8.0)	1.0 (1.0 - 1.0)	<0.001

*Mann-Whitney test

†ukupni raspon (radi bolje usporedbe)

5.3. Usporedba jačine motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom prije i nakon primjene botulinum toksina

Na početku liječenja kod svakog pacijenta provedena je klinička procjena jačine cervikalne distonije u smislu motoričkih (TSUI) te nemotoričkih simptoma (TWSTRS onesposobljenost, TWSTRS bol) uslijed bolesti. Rezultati navedenih ispitivanja prikazani su u tablici 5.3.1.

Nakon primjene botulinum toksina uočeno je značajno poboljšanje motoričkih simptoma (TSUI ukupno, Wilcoxon test, $P = 0.001$), u vidu smanjenja jačine nevoljnih pokreta rotacije, nagiba, otklona glave ili vrata (TSUI A, Wilcoxon test, $P = 0.003$), dok nisu dobivene značajnije razlike u jačini trajanja nevoljnih pokreta (TSUI B), odignutosti ramena (TSUI C) i jačine i trajanja tremora (TSUI D).

Nakon primjene botulinum toksina vidljiv je značajno manji stupanj onesposobljenosti uslijed cervikalne distonije prema TWSTRS skali (Wilcoxon test, $P = 0.004$) te je značajno smanjenje ranije prisutne boli (Wilcoxon test, $P = 0.001$).

Tablica 5.3.1. Jačina motoričkih simptoma te nemotoričkih simptoma iskazana TSUI i TWSTRS ljestvicama prije i nakon primjene terapije

Promatrane varijable	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	prije	poslije	
TSUI A	2.5 (2.0 - 4.0)	2.0 (1.0 - 2.25)	0.003
TSUI B	2.0 (1.0 - 2.0)	2.0 (1.0 - 2.0)	0.058
TSUI C	1.0 (0.0 - 2.0)	1.0 (0.0 - 1.0)	0.124
TSUI D	1.0 (0.0 - 2.0)	1.0 (0.0 - 2.0)	0.206
TSUI ukupno	6.5 (4.75 - 9.25)	5.0 (3.0 - 6.25)	0.001
TWSTRS onesposobljenost	14.5 (8.5 - 20.5)	6.0 (2.0 - 13.0)	0.004
TWSTRS bol	7.75 (4.69 - 9.75)	4.5 (0.0 - 8.0)	0.001

*Wilcoxon test

Usporedba ostalih ispitivanih nemotoričkih simptoma (ACE test kognitivnih sposobnosti, BAI test stupnja anksioznosti, BDI stupanj depresije) pokazala je očekivano značajno poboljšanje većine mjerenih varijabli u bolesnika s cervikalnom distonijom nakon primjenjene terapije (Tablica 5.3.2).

Nakon primjene terapije u bolesnika s cervikalnom distonijom uočeno je općenito značajno poboljšanje kognitivnih sposobnosti (Wilcoxon test, $P < 0.001$), unutar kojega je značajno poboljšano pamćenje (Wilcoxon test, $P = 0.003$), govorna fluentnost (Wilcoxon test, $P = 0.002$) i govor (Wilcoxon test, $P = 0.02$). Nije bilo poboljšanja u orijentaciji i stupnju pažnje.

Pri usporedbi psihijatrijskih simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom, nakon primjene botulinum toksina, opaža se značajno smanjen stupanj anksioznosti (BAI, Wilcoxon test, $P = 0.04$) i depresije (BDI, Wilcoxon test, $P = 0.02$).

Tablica 5.3.2. Usporedba nemotoričkih kognitivnih i psihijatrijskih simptoma prije i nakon primjene terapije

Promatrane varijable	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	prije	poslije	
ACE test kognitivnih sposobnosti			
Orijentacija	10.0 (10.0 - 10.0)	10.0 (10.0 - 10.0)	> 0.99
Pažnja	7.5 (6.0 - 8.0)	8.0 (6.0 - 8.0)	0.810
Pamćenje	23.5 (17.0 - 25.0)	24.0 (22.25 - 26.0)	0.003
Govorna fluentnost	10.5 (7.0 - 12.0)	12.0 (10.0 - 14.0)	0.002
Jezik	25.0 (23.0 - 26.0)	26.0 (24.75 - 26.0)	0.02
Vidno-prostorne vještine	16.0 (16.0 - 16.0) (9 - 16)†	16.0 (15.0 - 16.0) (13 - 16)†	0.30
Ukupno ACER	89.0 (79.0 - 95.0)	94.5 (87.0 - 98.0)	< 0.001
BAI test stupnja anksioznosti			
BAI	5.0 (1.0 - 20.0)	4.0 (2.0 - 15.0)	0.04
BDI test stupnja depresije			
BDI	4.5 (2.0 - 8.0)	3.0 (1.0 - 5.0)	0.02

*Wilcoxon test

†ukupni raspon (radi bolje usporedbe)

5.4. Usporedba opsega pokreta očnih jabučica u bolesnika s cervikalnom distonijom prije i nakon terapije botulinum toksinom

Mjerene varijable glatkih pokreta prije i nakon terapije botulinum toksinom nisu pokazale značajnije poboljšanje glatkih pokreta, voljnih sakada ni antisakada (tablica 5.4.1.).

Kod ispitivanja glatkih pokreta pri osnovnoj i nešto većoj brzini, nisu uočene bitnije razlike fiksacije niti promjene u rasponu, kako pri horizontalnim, tako ni pri vertikalnim pokretima.

Mjerene varijable voljnih sakada pokazuju blago poboljšanje u vidu poboljšanja latencije, brzine i točnosti, uspoređujući prosječne vrijednosti prije i nakon terapije, ali bez značajne razlike.

Iako nema značajne razlike u dužini te razlici u broju točnih pogodaka unazad, značajno je poboljšán broj točnih pogodaka unaprijed (Wilcoxon test, $P < 0.001$) te broj ukupnih pogodaka (Wilcoxon test, $P = 0.005$) memorijskih sakada nakon terapije botulinum toksinom (tablica 5.4.1.).

Rezultati analize nisu pokazali značajnije poboljšanje pri ispitivanju antisakada nakon primjenjene terapije, iako se uočava poboljšanje broja točnih pogodaka u sekundi (Wilcoxon test, $P = 0.06$), broja korekcija (Wilcoxon test, $P = 0.06$) te manjeg broja pogrešnih korekcija (Wilcoxon test, $P = 0.07$), u odnosu prije primjene (Tablica 5.4.1.).

Tablica 5.4.1. Usporedba mjerenja očnih pokreta prije i nakon terapije botulinum toksinom

Mjerene varijable	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	prije	poslije	
Glatki pokreti			
Raspon horizontalnih očnih pokreta 16 ms	0.5804 (0.5161 - 0.6503)	0.5619 (0.5226 - 0.6386)	0.48
Fiksacija horizontalnih očnih pokreta 16 ms	0.007779 (0.006382 - 0.01273)	0.007464 (0.005495 - 0.01302)	0.66
Raspon vertikalnih očnih pokreta 16 ms	0.5591 (0.4780 - 0.6344)	0.5327 (0.4978 - 0.5943)	0.60
Fiksacija vertikalnih očnih pokreta 16 ms	0.01078 (0.006189 - 0.01437)	0.006783 (0.005085 - 0.01302)	0.42
Raspon horizontalnih očnih pokreta 24 ms	0.5707 (0.5356 - 0.6391)	0.5480 (0.5325 - 0.6012)	0.17
Fiksacija horizontalnih očnih pokreta 24 ms	0.004403 (0.003245 - 0.005558)	0.002851 (0.001823 - 0.005588)	0.50
Raspon vertikalnih očnih pokreta 24 ms	0.5497 (0.4625 - 0.6743)	0.5193 (0.4749 - 0.6243)	0.34
Fiksacija vertikalnih očnih pokreta 24 ms	0.005145 (0.002011 - 0.007316)	0.003294 (0.002026 - 0.007946)	0.94
Voljne sakade			
Latencija	7.59 (7.34 - 7.99)	7.37 (6.91 - 7.86)	0.57
Brzina	2.86 (2.58 - 3.19)	2.99 (2.79 - 3.18)	0.77
Točnost	3.74 (2.81 - 4.71)	3.21 (2.91 - 4.15)	0.52
Memorijske sakade			
Dužina fiksacije	233.17 (177.65 - 288.68)	244.26 (205.41 - 277.58)	0.76
Broj točnih pogodaka unaprijed	0.0 (0.0 - 4.0)	4.0 (0.0 - 6.0)	<0.001
Broj točnih pogodaka unazad	0.0 (0.0 - 1.0)	2.0 (0.0 - 5.0)	0.054
Ukupni pogodak	0.0 (0.0 - 5.0)	5.5 (0.0 - 9.0)	0.005
Antisakade			
Latencija antisakade	522.9 (479.5 - 538.1)	510.2 (443.8 - 605.4)	0.87
Broj točnih pogodaka u sekundi	8.0 (0.75 - 12.0)	11.0 (6.75 - 14.0)	0.06
Broj korekcija	0.0 (0.0 - 2.0)	1.0 (0.0 - 4.0)	0.06
Broj pogrešnih korekcija	2.0 (0.0 - 6.25)	1.0 (0.0 - 2.25)	0.07
Postotak netočnih gledanja	75.0 (25.0 - 100.0)	47.6 (0.0 - 94.6)	0.16

*Wilcoxon test

5.5. Povezanost poremećaja očnih pokreta s motoričkim i nemotoričkim simptomima u ispitanika s cervikalnom distonijom te s duljinom trajanja simptoma

Dosadašnje istraživanje pokazalo je statistički značajne razlike određenih elemenata svih ispitivanih očnih pokreta (brzina vertikalnih očnih pokreta, brzina sakada, ukupni pogodak prilikom ispitivanja memorijskih sakada te ukupan broj netočnih gledanja pri ispitivanju antisakada) u bolesnika oboljelih od cervikalne distonije, u usporedbi sa zdravim kontrolama. Daljnje ispitivanje bavilo se povezanošću s duljinom trajanja bolesti, motoričkim i nemotoričkim simptomima.

Tablica 5.5.1. Povezanost odstupanja očnih pokreta s nemotoričkim simptomima-onesposobljenost

nemotorički	očni pokreti	rho	95% CI	P*
TWSTRS onesposobljenost	Brzina vertikalnih glatkih očnih pokreta	-0.29	-0.59 - 0.08	0.12
	Brzina sakada	-0.07	-0.44 - 0.32	0.74
	Memorijske sakade-ukupni pogodak	0.39	-0.03 - 0.69	0.07
	Antisakade-ukupni broj netočnih gledanja	-0.04	-0.44 - 0.37	0.85

*Spearmanov test korelacije rangova

Tablica 5.5.2. Povezanost odstupanja očnih pokreta s duljinom trajanja simptoma

	očni pokreti	rho	95% CI	P*
Trajanje simptoma	Brzina vertikalnih glatkih očnih pokreta	0.21	-0.17 - 0.54	0.27
	Brzina sakada	-0.03	-0.40 - 0.36	0.90
	Memorijske sakade-ukupni pogodak	-0.06	-0.46 - 0.36	0.79
	Antisakade-ukupni broj netočnih gledanja	0.13	-0.29 - 0.51	0.54

*Spearmanov test korelacije rangova

Tablica 5.5.3. Povezanost odstupanja očnih pokreta s nemotoričkim simptomima

Nemotorički simptomi	Očni pokreti	rho	95% CI	P*
COMPASS (ukupno)	Brzina vertikalnih glatkih očnih pokreta	-0.20	-0.53 - 0.18	0.29
	Brzina sakada	-0.28	-0.59 - 0.11	0.15
	Memorijske sakade-ukupni pogodak	0.26	-0.17 - 0.61	0.23
	Antisakade-ukupni broj netočnih gledanja	-0.09	-0.47 - 0.33	0.69
TWSTRS bol	Brzina vertikalnih glatkih očnih pokreta	-0.16	-0.49 - 0.22	0.42
	Brzina sakada	0.17	-0.23 - 0.52	0.39
	Memorijske sakade-ukupni pogodak	0.24	-0.19 - 0.59	0.27
	Antisakade-ukupni broj netočnih gledanja	0.12	-0.29 - 0.50	0.57
ACER (ukupno)	Brzina vertikalnih glatkih očnih pokreta	0.03	-0.34 - 0.39	0.89
	Brzina sakada	0.18	-0.21 - 0.53	0.36
	Memorijske sakade-ukupni pogodak	0.29	-0.13 - 0.63	0.17
	Antisakade-ukupni broj netočnih gledanja	-0.06	-0.45 - 0.36	0.79
BAI	Brzina vertikalnih glatkih očnih pokreta	0.27	-0.11 - 0.58	0.15
	Brzina sakada	0.02	-0.36 - 0.39	0.92
	Memorijske sakade-ukupni pogodak	-0.09	-0.48 - 0.34	0.69
	Antisakade-ukupni broj netočnih gledanja	0.01	-0.39 - 0.42	0.95
BDI	Brzina vertikalnih glatkih očnih pokreta	0.23	-0.15 - 0.55	0.23
	Brzina sakada	-0.01	-0.39 - 0.37	0.96
	Memorijske sakade-ukupni pogodak	-0.22	-0.58 - 0.22	0.32
	Antisakade-ukupni broj netočnih gledanja	0.11	-0.31 - 0.49	0.60

*Spearmanov test korelacije rangova

Ispitivanjem nije uočena povezanost odstupanja očnih pokreta i motoričkih simptoma te jačine izražene onesposobljenosti (tablica 5.5.1.), kao ni povezanost duljine trajanja cervikalne distonije s odstupanjem očnih pokreta prisutnih u bolesnika (tablica 5.5.2.).

Isto tako, nije uočena povezanost odstupanja očnih pokreta i nemotoričkih simptoma (tablica 5.5.3.), u smislu autonomnih simptoma (COMPASS ukupno), boli (TWSTRS bol), kognitivnih sposobnosti (ACER ukupno) te psihijatrijskih simptoma (BAI upitnik anksioznosti i BDI upitnik za ispitivanje depresije).

5.6. Povezanost motoričkih s nemotoričkim simptomima u bolesnika s cervikalnom distonijom prije i nakon terapije botulinum toksinom

Rezultati analize povezanosti motoričkih s nemotoričkim simptomima kod pacijenata, prije terapije botulinum toksinom, pokazali su značajnu srednje jaku pozitivnu povezanost (Spearmanov test; $\rho = 0.42$; $P = 0.02$) između vrijednosti TWSTRS onesposobljenosti s TWSTRS boli, dok među ostalim varijablama nije nađena statistički značajna povezanost. Međutim, nakon terapije botulinum toksinom (Spearmanov test; $\rho = 0.10$; $P = 0.60$) ova povezanost više nije postojeća, ali je sada dobivena značajna, srednje jaka i pozitivna povezanost između TWSTRS onesposobljenosti s BAI (Spearmanov test; $\rho = 0.49$; $P = 0.006$) te s BDI (Spearmanov test; $\rho = 0.38$; $P = 0.04$), koja nije postojala prije terapije (Tablica 5.6.1.).

Tablica 5.6.1. Povezanost nemotoričkih s motoričkim simptomima
kod pacijenata prije i nakon terapije botulinum toksinom

Motorički simptomi	Nemotorički simptomi	rho	95% CI	P*
Prije terapije botulinum toksinom				
TSUI ukupni	COMPASS (ukupno)	0.13	-0.25 - 0.47	0.50
	TWSTRS bol	-0.05	-0.41 - 0.33	0.81
	ACE (ukupno)	0.05	-0.32 - 0.41	0.79
	BAI	0.07	-0.30 - 0.43	0.71
	BDI	0.06	-0.32 - 0.42	0.77
TWSTRS onesposobljenost	COMPASS (ukupno)	0.24	-0.14 - 0.56	0.21
	TWSTRS bol	0.42	0.06 - 0.68	0.02
	ACE (ukupno)	0.13	-0.25 - 0.48	0.49
	BAI	-0.03	-0.39 - 0.34	0.88
	BDI	-0.09	-0.44 - 0.29	0.65
Nakon terapije botulinum toksinom				
TSUI ukupni	TWSTRS bol	0.01	-0.35 - 0.37	0.95
	ACE (ukupno)	0.02	-0.35 - 0.38	0.93
	BAI	0.09	-0.28 - 0.43	0.64
	BDI	0.09	-0.28 - 0.44	0.62
TWSTRS onesposobljenost	TWSTRS bol	0.10	-0.27 - 0.45	0.60
	ACE (ukupno)	-0.17	-0.50 - 0.20	0.36
	BAI	0.49	0.15 - 0.72	0.006
	BDI	0.38	0.02 - 0.65	0.04

*Spearmanov test korelacije rangova

6. RASPRAVA

Ovim istraživanjem ispitano je postojanje razlike u očnim pokretima te pojavnosti nemotoričkih simptoma u 30 bolesnika s cervikalnom distonijom, a rezultati su uspoređeni s kontrolnom zdravom skupinom. Nadalje, ispitana je povezanost težine motoričkih i nemotoričkih simptoma te duljine trajanja bolesti s očnim pokretima, kao i utjecaj primjene botulinum toksina na očne pokrete i težinu motoričkih i nemotoričkih simptoma.

6.1. Razlike očnih pokreta između pacijenata i kontrolne skupine

Jedan od glavnih ciljeva istraživanja bio je ispitati očne pokrete pacijenata oboljelih od cervikalne distonije te zdravih kontrola. Dobiveni rezultati nedvojbeno pokazuju jasne razlike svih ispitivanih očnih pokreta između dviju skupina. Provedeno istraživanje pokazuje značajnu razliku u glatkim očnim pokretima, u vidu sporijeg započinjanja ocnog praćenja (veće latencije) i usporenja brzine voljnih sakada pri vertikalnom otklonu kod bolesnika s cervikalnom distonijom, u usporedbi sa zdravim kontrolama (Tablica 5.2.1.). Prilikom ispitivanja refleksnih sakada odnosno antisakada, bolesnici s cervikalnom distonijom pokazuju veći postotak netočnih gledanja, veći broj korekcija i odstupanja u odnosu na zdrave kontrole, dok u ispitivanju memorijskih sakada imaju značajno manji broj točnih pogodaka u oba smjera te manji broj ukupnih pogodaka, pri čemu nema razlike u dužini fiksacije podražaja.

Dobiveni rezultati sukladni su onima u istraživanju Carbone i sur. (90) te Beck i sur. (91), gdje je jednako tako opisana razlika voljnih sakada i antisakada u bolesnika s cervikalnom distonijom u odnosu na zdravu kontrolu, što govori u prilog poremećaja inhibicije sakadne kontrole. Dosadašnja istraživanja impliciraju gubitak inhibitorne kontrole u bolesnika s cervikalnom distonijom na više razina, pri čemu između ostalih, pogađaju senzorni i motorni korteks (dorzolateralni prefrontalni korteks, frontalna očna polja) te njihove projekcije u gornji kolikulus (92).

Osim navedenog, funkcionalne slikovne studije također su pokazale da uspješna inhibicija za sprječavanje refleksne sakade ovisi o netaknutoj sponi ranije opisanih struktura i bazalnih ganglija (90, 93). Laboratorijska istraživanja dokazala su kako se dezinhibicijom dubokih slojeva donjih kolikula izaziva inhibicija substancije nigre (koja u normalnim uvjetima pruža snažnu sinaptičku inhibiciju gornjim kolikulima), pri čemu je u jednom laboratorijskom pokusu izazvana cervikalna distonija (94), dok je u drugome injekcijom GABA antagonista u kolikulus izazvan gubitak represije sakadičnih pokreta u primata (95). Poremećaj sakadne kontrole opisan je i u drugih poremećaja pokreta, kao što su Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest ili

atipični parkinsonizam (96), podupirući teoriju disfunkcije kortikobazalne mreže kao jednog od glavnih uzroka poremećaja sakadne kontrole.

Pretraživanjem literature nije pronađen niti jedan rad koji je promatrao isključivo glatke očne pokrete u bolesnika s cervikalnom distonijom. Naši bolesnici, u usporedbi s kontrolnom skupinom, pokazuju veće odstupanje glatkih očnih pokreta u praćenju i fiksaciji pri manjoj brzini te pri vertikalnoj osi. Pri tome nije uočeno odstupanje prilikom horizontalnog praćenja niti je u ijednom smjeru primjećeno značajnije odstupanje u točnosti praćenja mete. Isto tako, prilikom izvođenja voljnih sakada primijećena je značajna razlika u vidu sporijeg započinjanja očnog praćenja i usporenja brzine voljnih sakada pri vertikalnom otklonu, dok u horizontalnom nije uočena razlika.

S obzirom na to da anatomske putevi odgovorni za integraciju i pravilno izvođenje glatkih pokreta uključuju moždano deblo, a anatomske putevi za izvođenje vertikalnih sakada rostralni dio mezencefalona i medijalni longitudinalni fascikulus (intersticijska jezgra Cajala) te za horizontalne sakadne pokrete paramedijanu pontinu retikularnu formaciju i srednje vestibularne jezgre (75), na temelju dobivenih rezultata pretpostavljamo značajniju patofiziologiju intersticijske jezgre Cajala, u odnosu na ostale strukture moždanog debla (paramedijana retikularna formacija) u patofiziologiji očnih pokreta u cervikalnoj distoniji nego što je do sada bilo poznato.

Pri ispitivanju memorijskih sakada rezultati su pokazali značajno manji broj točnih pogodaka u oba smjera te broj ukupnih pogodaka u bolesnika s cervikalnom distonijom u odnosu na zdrave kontrole, sugerirajući (prema anatomskim odnosima) patofiziologiju frontalnog režnja, uključujući i suplementarno očno polje. Pretraživanjem literature nisu pronađeni radovi koji su obradili temu memorijski vođenih sakada u bolesnika s cervikalnom distonijom. Međutim, radovi u kojima su obrađene memorijski vođene sakade u bolesnika s Parkinsonovom bolešću također dokazuju oštećenje memorijski vođenih sakada u te skupine bolesnika. Srivasta i suradnici (97) i Lueck i suradnici (98) pretpostavili su da su oštećene memorijski vođene sakade u ovih ispitanika posljedica oštećenja radne memorije te osi suplementarno motoričko područje-dopaminergički put, dok su Chafee i Golman-Rakic i suradnici (99) također svoje rezultate komentirali u prilog oštećenja radne memorije te D1 neurona u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (DLPFC), kao ključnih elemenata u ostvarivanju memorijski vođenih sakada. Naši rezultati upućuju na postojanje oštećenja frontalnog i prefrontalnog režnja i suplementarnog očnog polja u bolesnika s cervikalnom distonijom.

6.2. Ispitivanje nemotoričkih simptoma kod pacijenata i kontrolne skupine

Uspoređujući prevalenciju nemotoričkih simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom te u zdravih kontrola, naši rezultati sukladni su s objavljenim istraživanjima (23, 29, 100, 101, 102) te pokazuju značajno veću prevalenciju neuropsihijatrijskih simptoma (depresija i anksioznost) te promjena u kognitivnom statusu kod oboljelih u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 5.2.3.).

Autonomni simptomi u vidu ortostatske hipotenzije, vazomotoričke, gastrointestinalne i pupilomotoričke simptomatologije također su češći u naših bolesnika oboljelih od cervikalne distonije (Tablica 5.2.2.), pri čemu jedino smetnje mokrenja nisu statistički značajno učestalije (iako su prijavljivane češće u odnosu na kontrole). Sama etiologija simptoma za sada ostaje nerazjašnjenja. Najnovije istraživanje Colucci i suradnika (103) te Tiple i suradnika (28), ispitivanjem kvantitativnog senzornog testiranja i autonomne kardiovaskularne regulacije, pokazuje značajnije izraženu disautonomiju u bolesnika s idiopatskom cervikalnom distonijom u odnosu na kontrole. S druge strane, istraživanje Hentschel i suradnika (104) kardiovaskularnu autonomnu disfunkciju pripisuje depresiji, pretpostavljajući predominaciju simpatičkog sustava u njezinoj podlozi uzrokom varijabilnosti srčane frekvencije. U našoj skupini najveći broj bolesnika prijavio je smetnje u vidu ortostatske hipotenzije (N=16), od čega dio (N=7) od ranije boluje od arterijske hipertenzije, pri čemu bi oscilacije tlaka mogle teoretski uzrokovati simptome sličnima omaglici, s obzirom na to da ti bolesnici koriste i antihipertenzivnu terapiju. Međutim, s obzirom na to da ostatak bolesnika (N=9) nikada nije liječen zbog kardiovaskularnih smetnji te ima uredne vrijednosti krvnog tlaka, a prijavio je smetnje u vidu ortostatske hipotenzije, pretpostavljamo da bi se ipak moglo raditi o autonomnim smetnjama u sklopu cervikalne distonije kod ispitivanih bolesnika.

Usporedbom nemotoričkih kognitivnih i psihijatrijskih simptoma također je dobivena statistički značajna razlika između gotovo svih promatranih varijabli u bolesnika s cervikalnom distonijom i kontrola (Tablica 5.2.3.).

Neuropsihijatrijski testovi (BAI test stupnja anksioznosti, BDI test stupnja depresije) pokazali su značajno veći stupanj anksioznosti ($P < 0.001$) u bolesnika s cervikalnom distonijom (N = 13) nego u ispitivanih kontrola (N = 3). Isto tako značajnije je veći ($P < 0.001$) broj bolesnika s cervikalnom distonijom čiji rezultati upitnika govore u prilog depresivnog stanja (N = 7), u odnosu na kontrole kod kojih prema upitniku, nijedan ispitanik ne zadovoljava kriterije navedene dijagnoze (N = 0).

Naši rezultati sukladni su postojećim istraživanjima (105 – 109) koji govore u prilog češćeg javljanja cervikalne distonije u ženske populacije, pri čemu je pojavnost depresije i anksioznosti evidentirana u čak 30-60% bolesnika, kod kojih se često javljaju kao primarni premotorički i nemotorički simptomi. Naše ispitivanje također je pokazalo veću predominaciju anksiozne (N = 11) i depresivne (N = 5) simptomatologije u žena u odnosu na muškarce, kod kojih su simptomi značajno manje zastupljeni. Ovi rezultati mogu govoriti u prilog novih patofizioloških promišljanja podloge same bolesti u kojem se, osim poremećaja serotonergičkog (110) i dopaminergičkog (111) sustava, u ove skupine bolesnika u zadnje vrijeme razmišlja i o smanjenom inhibitornom djelovanju GABA kiseline, posljedično disfunkciji umreženog sustava mezencefalona te generalno nižih vrijednosti GABA u starijih žena, koje čine i veći udio bolesnika (112 - 114). Također, najnoviji radovi razmatraju poremećaje unutar neurotransmiterskog sustava u podlozi same bolesti, pri čemu bi promijenjene vrijednosti dopamina uzrokovale motoričke, a promjene serotonina psihijatrijske simptome, sugerirajući njihovu intrinzičnu ulogu u sklopu same cervikalne distonije (115).

Zadnji promatrani element nemotoričkih simptoma također pokazuje značajnu razliku u bolesnika u odnosu na kontrole. Kao i prema rezultatima nekih do sada objavljenih istraživanja (114 - 116), ispitani bolesnici s cervikalnom distonijom u ovom istraživanju značajno su lošijih kognitivnih sposobnosti prema ACE upinitiku ($P < 0.001$), koji pokazuje značajno slabiju pažnju, lošije pamćenje, lošiju verbalnu fluentnost, lošiji govor ($P < 0.001$) te lošije vidno-prostorne vještine ($P = 0.005$) u odnosu na zdrave kontrole, dok nisu uočene značajnije razlike po pitanju prostorne orijentacije.

Pitanje kognitivnog oštećenja još uvijek je kontroverzna tema, s obzirom na to da je prema nekim istraživanjima zaseban entitet neovisan o motoričkim simptomima (118), u čijoj su podlozi promjene dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, nukleus akumbensa te inferiornog parijetalnog režnja (116 - 122), dok je prema drugima posljedica kliničke slike (120, 121), pri čemu neki radovi pokazuju podjednako oštećenje svih navedenih domena (123), dok je u drugima naglasak na oštećenju vidno-prostornog pamćenja (124) .

6.3. Usporedba opsega pokreta očnih jabučica te jačine motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom prije i nakon terapije botulinum toksinom

U provedenom istraživanju, kao što je i očekivano, nakon primjene botulinum toksina uočeno je značajno poboljšanje motoričkih simptoma, u vidu smanjenja jačine nevoljnih pokreta

rotacije, nagiba, otklona glave ili vrata te, posljedično tome, značajno manji stupanj onesposobljenosti uslijed cervikalne distonije prema TWSTRS skali (Tablica 5.3.1.).

Jedan od glavnih ciljeva ovog istraživanja bio je ispitati razliku opsega pokreta očnih jabučica prije i nakon terapije botulinum toksinom radi utvrđivanja utjecaja terapije na poremećaj bulbomotorike te time implicirati njegovo središnje djelovanje. Obzirom na laboratorijski dokazanu retrogradnu kinetiku botulinum toksina (60), gdje je brzina retrogradnog transporta 0,8 mikrometara u sekundi, (odnosno 52,08 sata, tj. 2 dana i 4 sata za 15 cm duljine), testiranje očnih pokreta provedeno je treći ili četvrti tjedan od primjene lijeka, kako bi se osiguralo dovoljno vremena za ascendentni put prema središnjem živčanom sustavu. Suprotno očekivanome, prije i nakon terapije botulinum toksinom nije zabilježeno značajnije poboljšanje glatkih pokreta, voljnih sakada i antisakada ni u jednom smjeru pogleda u ispitanoj skupini bolesnika, iako su primjećene poneke razlike (Tablica 5.4.1.). Mjerene varijable voljnih sakada nisu se pokazale statistički značajno različite u vidu poboljšanja latencije ($P = 0.57$), brzine ($P = 0.77$) i točnosti ($P = 0.52$), dok se pri ispitivanju antisakada uočava veći broj točnih pogodaka u sekundi ($P = 0.06$), veći broj korekcija ($P = 0.06$) te manji broj pogrešnih korekcija ($P = 0.07$), uspoređujući prosječne vrijednosti prije i nakon terapije, međutim bez statistički značajne razlike. Jedina značajna razlika u očnim pokretima nakon primjene botulinum toksina opažena je prilikom ispitivanja memorijskih sakada, gdje je značajno poboljšan broj točnih pogodaka unaprijed ($P < 0.001$) te broj ukupnih pogodaka ($P = 0.005$).

Koliko je autorici poznato, do sada niti jedno istraživanje nije proučavalo eventualni središnji učinak botulinum toksina promatranjem glatkih očnih pokreta, sakada, antisakada i memorijski vođenih sakada, što ovo istraživanje čini prvim istraživanjem toga tipa.

Jedini sličan rad koji je analizirao pokrete očnih jabučica nakon terapije botulinum toksinom jest onaj Stell i suradnika davne 1989. godine (125), koji se temeljio na promatranju vestibulo-okularnog refleksa prije i nakon terapije u bolesnika sa spazmodičkim tortikolisom. U navedenom istraživanju uočene su značajne vestibulo-okularne abnormalnosti u neliječenoj skupini bolesnika, koje su bile bez promjene nakon primjene lijeka, dok je istovremeno kod svih bolesnika primijećeno značajno poboljšanje cervikalne distonije na primjenjenu terapiju.

U provedenom istraživanju dobiveni su slični rezultati. Kako je navedeno ranije u tekstu, promatranjem glatkih očnih pokreta, sakada, antisakada i memorijskih sakada, opažene su značajne razlike u bolesnika oboljelih od cervikalne distonije u usporedbi sa zdravim kontrolama (Tablica 5.2.1.), međutim nakon primjene botulinum toksina, unatoč značajnom

poboljšanju same kliničke slike cervikalne distonije (Tablica 5.3.2.), nisu uočene značajnije promjene očnih pokreta, izuzev poboljšanja u domeni memorijski vođenih sakada (Tablica 5.4.1.).

Dobivene rezultate zanimljivo je promotriti iz perspektive radova koji govore u prilog središnjeg djelovanja botulinum toksina u ove skupine bolesnika, pri čemu teorija retrogradnog neuralnog transporta botulinum toksina dokazana na životinjskim modelima (67), još uvijek ostaje kontroverzna kod primjene na ljudima, osobito pri terapijskim dozama (126). Prihvaćenija je indirektna teorija djelovanja botulinum toksina na središnje strukture u obliku induciranja kortikalne reorganizacije; s obzirom na to da botulinum toksin suspreže neurotransmisiju između intrafuzalnih mišićnih vlakana te završetaka gama-motoneurona, mijenja se aferentni impuls i smanjuje podražljivost spinalnog puta, što indirektno modulira supraspinalne motoričke kontrolne centre, uključno sa senzomotoričkim korteksom (127 - 129).

Postavlja se pitanje: Ako se zaista radi o središnjem učinku botulinum toksina na memorijski vođene sakade, zbog čega nema značajnije promjene i u ostalim očnim pokretima?

Odgovor na to mogao bi se kriti u paralelnoj organizaciji funkcionalno odvojenih mrežnih krugova, koji povezuju bazalne ganglije i korteks, a koje su još davno predložili Alexander G. i suradnici (Slika 4), pretpostavljajući kako impulsi iz bazalnih ganglija putem odvojenih mrežnih krugova stimuliraju različite dijelove frontalnog režnja (iako strijatum prima impulse iz cijelog neokorteksa). Dokazano je kako talamokortikalni dio „motornog kruga“ završava na suplementarnoj motornoj areji, dok kortikostrijatalni impulsi toga kruga uključuju projekcije i motornog, suplementarnog motornog, premotornog arkuatnog te somatosenzornog korteksa. Također su dokazane četiri dodatne paralelne „bazalni gangliji-talamokortikalne“ mreže, odnosno „krugovi“ koji pružaju projekcije u zasebne dijelove frontalnog režnja – „motorni krug“ za precentralna motorna polja, „okulomotorni“ za frontalna očna polja, „prefrontalna“ mreža za dorzolateralni prefrontalni i lateralni orbitofrontalni korteks te „limbička mreža“ koja povezuje bazalne ganglije s prednjim cingulatnim i medijalnim orbitofrontalnim korteksom (130). Prema dobivenim rezultatima (djelomične, no ne značajne promjene glatkih očnih pokreta, sakada i antisakada, uz značajno poboljšanje memorijski vođenih sakada), praćenjem očnih pokreta može se dokazati od ranije poznat središnji učinak botulinum toksina, pri čemu on neizravno, u najvećoj mjeri, utječe na prefrontalnu mrežu bazalni-gangliji-talamokortikalni krug (frontalno očno polje, dorzolateralni prefrontalni korteks).

U prilog središnjem djelovanju botulinum toksina također govori i ostatak dobivenih rezultata, koji pokazuju značajne promjene promatranih nemotoričkih simptoma, u odnosu na motoričke simptome (Tablica 5.3.2.), nakon primijenjene terapije. Usporedba ACE testa kognitivnih sposobnosti nakon primjene lijeka u bolesnika s cervikalnom distonijom pokazuje značajno općenito poboljšanje kognitivnih sposobnosti u vidu pamćenja, govorne fluentnosti i govora, dok nije uočeno poboljšanja u orijentaciji i stupnju pažnje.

Poremećaj kognicije u bolesnika s cervikalnom distonijom i dalje je kontroverzna tema. Dok se prema nekim istraživanjima primjećuje razlika u pažnji (131) i izvršnom funkcioniranju (117) u usporedbi sa zdravim kontrolama, kod drugih je primijećeno poboljšanje pažnje (131) nakon primjene botulinum toksina, dok uspoređivanjem kognitivnog statusa genski nasljednog tipa distonije *DYT1*, nije pronađena razlika u usporedbi sa zdravim kontrolama (132) te je još uvijek diskutabilno radi li se o smetnjama u sklopu same bolesti ili su eventualne kognitivne smetnje posljedica motoričkih simptoma, boli te prateće anksioznosti ili depresije.

Također je nakon primijenjene terapije opažen značajno smanjen stupanj anksioznosti te depresije na procjenama BAI i BDI testa, kao i evidentno smanjenje ranije prisutne boli ($P = 0.001$). Dok se ranije smanjenje bolnosti pripisivalo perifernom učinku botulinum toksina posljedično poboljšanju kliničke slike i smanjenom mišićnom spazmu, neka istraživanja pokazala su da, kao i kod nekih bolesnika s Parkinsonovom bolešću (133), bol u određenom dijelu bolesnika s cervikalnom distonijom ne korelira s jačinom kliničke slike. Primijećeno je kako dio bolesnika sa sličnom kliničkom slikom prijavljuje različite intenzitete bolnosti (134 - 136), dok je u nekih primijećeno značajno smanjenje bolne komponente, dok je utjecaj na motorne simptome bio manji (137).

Takvi rezultati, u vidu nekoreliranja redukcije bolnosti s motoričkom slikom, dobiveni su i u ovom istraživanju (Tablica 5.6.1.). Rezultati pokazuju kako nije primijećena redukcija bolnosti sukladno regresiji motoričke komponente. Spomenuti radovi te provedena istraživanja impliciraju da je bolnost koja se javlja u bolesnika s cervikalnom distonijom djelomično i središnjeg podrijetla. Već je navedeno kako se zadnjih godina sve više istražuje središnji učinak botulinum toksina na nemotoričke simptome (135), dok brojni radovi psihijatrijske simptome, kognitivne smetnje i bol već neko vrijeme razmatraju kao zasebne entitete unutar same bolesti koji nisu posljedica motoričkih simptoma (138, 139). Primijećeno je kako dio pacijenata prijavljuje značajno pogoršanje kvalitete života, unatoč dobrom terapijskom odgovoru na botulinum toksin (140), što bi se moglo objasniti ostalim nemotoričkim smetnjama

prijavljivanima od strane bolesnika, kao što su depresija i anksioznost (141), stigmatizacija (142) i autonomne smetnje (103). Ipak, primijećeno je kako su psihijatrijski simptomi u bolesnika s cervikalnom distonijom prijavljivani češće nego u nekih drugih bolesti koje sa sobom nose veću stigmu, poput alopecije areate (143). Također je opaženo kako se psihijatrijski simptomi u dijela bolesnika javljaju godinama prije manifestacije kliničke slike cervikalne distonije (109, 119). Posebno je zanimljivo što kod cervikalne distonije, za razliku od Parkinsonove bolesti (144), nije pronađena korelacija depresije s težinom kliničke slike. U ovom istraživanju nije uočena korelacija između prijavljenih psihijatrijskih simptoma i jačine kliničke slike prije ni nakon terapije, dok je dokazana značajna povezanost psihijatrijskih simptoma i skale onesposobljenosti (bolji rezultati na oba upitnika) nakon terapije, neovisno o poboljšanju motornih simptoma. To pak navodi na razmišljanje kako cervikalna distonija nije samo bolest poremećaja pokreta, već se zapravo radi o spektru bolesti, koji uključuje i smetnje ponašanja, raspoloženja, autonomnih simptoma i kognicije u ove skupine bolesnika.

6.4. Povezanost poremećaja očnih pokreta s nemotoričkim simptomima u ispitanika s cervikalnom distonijom te s duljinom trajanja simptoma

Koliko je autorici poznato, do sada nije objavljeno istraživanje koje bi ispitalo povezanost poremećaja očnih pokreta u bolesnika s cervikalnom distonijom s nemotoričkim simptomima navedene skupine bolesnika te povezanost poremećaja očnih pokreta s duljinom trajanja cervikalne distonije.

Suprotno očekivanome, nije uočena povezanost odstupanja očnih pokreta i nemotoričkih simptoma u obliku onesposobljenosti (Tablica 5.5.1.), boli, autonomnih simptoma, kognitivnih smetnji, depresije i anksioznosti (tablica 5.5.3.), kao niti povezanost duljine trajanja cervikalne distonije s odstupanjem očnih pokreta prisutnih u bolesnika (tablica 5.5.2.). Dobiveni rezultati postavljaju pitanje: Kako tumačiti nepostojanje korelacije ranije dokazanih odstupanja u očnim pokretima i nemotoričkim simptomima ove skupine bolesnika, s obzirom na to da su i jedni i drugi statistički značajnije promijenjeni u bolesnika s cervikalnom distonijom u odnosu na zdrave kontrole?

Odgovor se najvjerojatnije krije u predloženoj teoriji ranije spomenute paralelne organizacije bazalnih ganglija-talamokortikalnih mreža (130), za koju je 1994. g. predložena revizija od Joela D. i suradnika (145), koja pretpostavlja međusobnu povezanost, a ne odvojenost navedene paralelne organizacije. Navedeni rad pretpostavlja postojanje asimetrije u odnosu frontalni korteks-bazalni gangliji, tako da, dok svako frontokortikalno polje inervira određenu strijatalnu

regiju, svaka strijatalna regija daje izlazne signale iz bazalnih ganglija u dva frontokortikalna potpolja. Zbog te asimetrije barem jedno od frontokortikalnih regija navedene mreže strijatalnog kruga ne sudjeluje u ulaznim informacijama frontokortikalnog impulsa. To otvara mogućnost „otvorenih puteva“, koji vode iz određenog frontokortikalnog područja putem specifičnih regija bazalnih ganglija i talamusa natrag u različita frontokortikalna područja. Navedenom teorijom mogao bi se objasniti različit, međusobno nepovezan i neovisan stupanj dokazanih promjena u pokretima očnih jabučica te pojavnosti nemotornih autonomnih, kognitivih i psihijatrijskih simptoma u ove skupine bolesnika.

Uzevši u obzir sve rezultate našeg istraživanja, utvrđeno je nekoliko bitnih zaključaka: u bolesnika s cervikalnom distonijom postoji jasno odstupanje u očnim pokretima u odnosu na zdrave kontrole, pri čemu se nakon primjene botulinum toksina primijećuje značajno poboljšanje izvršavanja memorijskih sakada te blago poboljšanje i voljnih sakada i antisakada, u odnosu prije primjene lijeka, dok su također opaženi i značajno bolji rezultati na testovima depresije, anksioznosti i kognicije. Autorica rada mišljenja je kako dobiveni rezultati potvrđuju središnje djelovanje lijeka u bolesnika s cervikalnom distonijom.

6.5. Prednost i nedostaci studije

Prednost studije

Nakon sistematskog pretraživanja literature, ustanovljeno je kako je do sada objavljeno sveukupno 20 radova koji se bave tematikom poremećaja očnih pokreta u bolesnika s cervikalnom distonijom (89), pri čemu se najveći broj odnosi na promatranje sakada pa je iz tog područja i najveći broj objavljenih i dostupnih znanstvenih istraživanja. Koliko je autorici poznato, naše istraživanje prvo je istraživanje poremećaja očnih pokreta u bolesnika s cervikalnom distonijom koje je promatralo glatke očne pokrete, sakade, antisakade i memorijske sakade u iste skupine pacijenata, prije i nakon liječenja botulinum toksinom. Također je prvo istraživanje koje je objedinilo uspoređivanja nemotoričkih simptoma ove skupine bolesnika sa svim četirima navedenim vrstama očnih pokreta, prije i nakon terapije botulinum toksinom.

Nedostaci studije

Iako je analiza snage uputila na dovoljan broj ispitanika, treba povećati broj ispitivanih subjekata u budućim studijama. Prema dobivenim rezultatima (poboljšanje memorijskih sakada i blago poboljšanje mjerenih varijabli voljnih sakada i antisakada nakon primjene lijeka),

razumno je pretpostaviti da bi se povećanjem broja ispitanika dokazao utjecaj terapije botulinum toksinom i u ostalih očnih pokreta, osim kod memorijskih sakada.

7. ZAKLJUČAK

1. Rezultati istraživanja pokazali su statistički značajne razlike u vertikalnom rasponu glatkih očnih pokreta, latenciji i maksimalnoj brzini voljih sakada, ukupnom broju točnih pogodaka memorijskih sakada te točnom broju pogodaka u sekundi, broju pogrešnih korekcija i postotku netočnog gledanja kod ispitivanja antisakada u bolesnika s cervikalnom distonijom u usporedbi sa zdravim kontrolama. Također, postoji statistički značajna razlika veće pojavnosti nemotoričkih autonomnih, kognitivnih i psihijatrijskih simptoma u oboljelih.
2. Nakon primjene botulinum toksina uočeno je statistički značajno poboljšanje motoričkih simptoma i manji stupanj onesposobljenosti i boli u bolesnika, značajno općenito poboljšanje stupnja anksioznosti i depresije te poboljšanje kognitivnih sposobnosti. Također je opaženo značajno poboljšanje broja točnih pogodaka unaprijed i broja ukupnih pogodaka memorijskih sakada, dok nije uočeno značajnije poboljšanja u ostalim (glatki pokreti, sakade, antisakade) očnim pokretima.
3. Prije terapije botulinum toksinom utvrđena je statistički značajna povezanost razine onesposobljenosti i boli kod bolesnika s cervikalnom distonijom. Nakon terapije botulinum toksinom ova povezanost ne postoji, dok se uočava značajna, srednje jaka i pozitivna povezanost onesposobljenosti sa stupnjem anksioznosti koja nije postojala prije terapije.

8. SAŽETAK

CILJ: Cilj istraživanja bio je ispitati razliku opsega pokreta očnih jabučica i nemotoričkih simptoma u bolesnika oboljelih od cervikalne distonije prije i nakon terapije botulinom toksinom, pri čemu bi značajna razlika govorila u prilog središnjeg djelovanja lijeka.

NACRT STUDIJE: Studija je dizajnirana kao prospektivna studija parova u usporedbi s kontrolnom skupinom.

ISPITANICI I METODE: U istraživanju je sudjelovalo sveukupno 60 osoba (30 bolesnika i 30 zdravih kontrola). Primijenjeni su instrumenti za ispitivanje kliničke slike i nemotoričkih simptoma u bolesnika oboljelih od cervikalne distonije (ocjenske ljestvice TSUI i TWSTRS za ispitivanje jačine kliničke slike, boli i onesposobljenosti), dok su se kod svih ispitanika primijenili validirani upitnici za procjenu psihijatrijskih poremećaja BDI-II (*Beck Depression Inventory*), BAI (*Beck Anxiety Inventory*), autonomnih smetnji COMPASS-31 (*Composite Autonomic Symptom Score*) te kognitivnog statusa ACER (*Adenbrooke's Cognitive Examination*). Očni pokreti analizirani su pomoću Tobii TX300 *eye-tracker*a, dok je softver korišten u istraživanju razvijen na Fakultetu za kompjuterske znanosti i informatiku (umjetnu inteligenciju) Sveučilišta u Ljubljani. U bolesnika oboljelih od cervikalne distonije izvršena je usporedba očnih pokreta, motoričkih i nemotoričkih simptoma prije i nakon terapije botulinom toksinom, dok je između bolesnika i kontrolne skupine proučavana razlika u očnim pokretima te nemotoričkim simptomima.

REZULTATI: U bolesnika s cervikalnom distonijom postoji odstupanje u očnim pokretima u odnosu na zdrave kontrole, pri čemu se nakon primjene botulinum toksina primjećuje značajno poboljšanje izvršavanja memorijskih sakada u odnosu prije primjene lijeka. Također, opaženi su i značajno bolji rezultati na testovima depresije, anksioznosti i kognicije.

ZAKLJUČAK: Oboljeli od cervikalne distonije imaju oštećene glatke pokrete, sakade, antisakade i voljne sakade te izražene nemotoričke simptome (depresija, anksioznost, autonomne disfunkcije i kognicija), u odnosu na kontrolnu zdravu skupinu. Nakon primjene botulinum toksina dolazi do poboljšanja svih nemotoričkih simptoma, neovisno o motoričkim simptomima te memorijski vođenih sakada. Ovi rezultati potvrđuju hipotezu središnjeg djelovanja botulinum toksina.

KLJUČNE RIJEČI: botulinum toksin, cervikalna distonija, očni pokreti, nemotorički simptomi

9. SUMMARY

AIM: The aim of the study was to examine the difference in the extent of eye movement and non-motor symptoms in patients with cervical dystonia before and after botulinum toxin therapy, whereby a significant difference would speak in favor of the central effect of the drug.

STUDY DESIGN: Prospective study of pairs in comparison with a control group.

RESPONDENTS AND METHODS: A total of 60 respondents participated in the study (30 patients and 30 healthy controls). Instruments that were used to examine the clinical picture and non-motor symptoms in patients with cervical dystonia were TSUI and TWSTRS rating scales for examining the severity of the clinical picture, pain and disability, while validated questionnaires for the assessment of psychiatric disorders BDI-II (Beck Depression Inventory), BAI (Beck Anxiety Inventory), autonomic disorders COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Score) and cognitive status ACER (Adenbrooke's Cognitive Examination) were used in all respondents. Eye movements were analyzed using a Tobii TX300 eye-tracker, while the software used in the research was the one developed at the Faculty of Computer Science and Informatics (artificial intelligence) of the University of Ljubljana. In patients with cervical dystonia, eye movements, motor and non-motor symptoms were compared before and after botulinum toxin therapy, while the difference in eye movements and non-motor symptoms was studied between the patients and the control group.

RESULTS: There is a clear difference in eye movements in patients with cervical dystonia compared to healthy controls. After the administration of botulinum toxin there is a significant improvement in the execution of memory saccades in cervical dystonia patients, as well as significantly better results of depression, anxiety and cognition scales.

CONCLUSION: Patients with cervical dystonia have impaired smooth eye movements, saccades, antisaccades and voluntary saccades as well as pronounced non-motor symptoms (depression, anxiety, autonomic dysfunctions and cognition) compared to the healthy control group. After administration of botulinum toxin there is an independent improvement of all non-motor symptoms in comparison with motor symptoms and memory-guided saccades. These results confirm the hypothesis of central action of botulinum toxin.

KEY WORDS: botulinum toxin, cervical dystonia, eye movement

10. LITERATURA

1. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B., DeLong M.R., Fahn S., Fung V.S., et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov. Disord.* 2013;28:863–873.
2. Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 Apr;128(4):395–404.
3. Oppenheim H (1911) About a rare spasm disease of childhood and young age (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurol Centralblatt* 30:1090–1107.
4. Newby, R. E., Thorpe, D. E., Kempster, P. A., Alty, J. E. (2017) A History of Dystonia: Ancient to Modern, *Movement Disorders Clinical Practice*, 4 (4):478–485.
5. Charlesworth, G., Bhatia, K. P., Wood., N. W. (2013) The genetics of dystonia: new twists in an old tale, *Brain, a Journal of Neurology*, 136 (7):2017–2037.
6. Charlesworth, G., Plagnol, V., Holmstrom, K. M., Bras, J., Sheerin, U. M., Preza, E. et al. (2012) Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis, *American Journal of Human Genetics*, 91:1041–1050.
7. Fuchs, T., Saunders-Pullman, R., Masuho, I., Luciano, M. S., Raymond, D., Factor, S. et al. (2012) Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia, *Nature Genetics*, 45:88–92.
8. di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML, Pecoraro PM, Di Lazzaro V. Classification of Dystonia. *Life (Basel)*. 2022 Jan 29;12(2):206.
9. Bailey, G. A., Rawlings, A., Torabi, F., Pickrell, O., & Peall, K. J. (2022). Adult-onset idiopathic dystonia: A national data-linkage study to determine epidemiological, social deprivation, and mortality characteristics. *European journal of neurology*, 29(1): 91–104.
10. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1074–85.

11. Jankovic J, Tsui J, Bergeron C. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:411–416.
12. Medina A, Nilles C, Martino D, Pelletier C, Pringsheim T. The Prevalence of Idiopathic or Inherited Isolated Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders (Clinical practice).* 2022 July 25:860–868.
13. Mrsić M, Nola M. Rare diseases in Croatia- lesson learned from Anderson-Fabry disease. *Croat Med J.* 2008 Oct;49(5):579–81.
14. Defazio, G., Jankovich, J., Giel, J. L., Papapetropoulos, S. (2013) Descriptive epidemiology of cervical dystonia, Tremor and Other Hyperkinetic Movements [online], 4 (3). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822401/> [8. srpnja 2020.]
15. LeDoux MS et al. Clinical and genetic features of cervical dystonia in a large multicenter cohort. *Neurol Genet.* 2016 Apr 11;2(3):e69.
16. Jost, W. H., Tatu, L., Pandey, S. et al. (2020) Frequency of different subtypes of cervical dystonia: a prospective multicenter study according to Col–Cap concept, *Journal of Neural Transmission*, 127 (1):45–50.
17. Consky E, Basinki A, Belle L, Ranawaya R, Lang A. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 1990;40:445.
18. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986;2:245–247.
19. A. Albanese, M. Di Giovanni, S. Lalli. Dystonia: diagnosis and management. (2019), *Eur. J. Neurol.* 26(1):5–17.
20. Ramos VF, Karp BI, Hallett M. Tricks in dystonia: ordering the complexity (2014). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 85(9):987–93.
21. Cox BC, Cincotta M, Espay AJ. Mirror movements in movement disorders: a review (2012). *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*;2:tre-02-59-398-1.
22. Fung VS, Jinnah HA, Bhatia K, Vidailhet M. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. (2013) *Mov Disord.* 15;28(7):889–98.
23. Ray S, Pal PK, Yadav R. Non-Motor Symptoms in Cervical Dystonia: A Review. (2020). *Ann Indian Acad Neurol.* 23(4):449–457.

24. Liang, Y., Lin, J., Hou, Y., Zhang, L., Ou, R., Li, C. Et al. Health-Related Quality of Life in Cervical Dystonia Using EQ-5D-5L: A Large Cross-Sectional Study in China. (2022) *Frontiers in neurology*, 13, 895272. Study in China. *Front. Neurol. Sec. Movement Disorders*, Volume 13 – 2022.
25. Semerdjieva NI, Milanov IG. Non-Motor Symptoms in Patients with Primary Dystonia. *Dystonia - Different Prospects* [Internet]. 2018 Nov 7; Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.78360>
26. Tintner R, Gross R, Winzer U, Smalky K, Jankovic J. Autonomic function after botulinum toxin type A or B: A double-blind, randomized trial.(2005) *Neurology*.65(5):765–767.
27. Dressler D., Benecke R. Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. (2022) *European Neurology*;49(1):34–38.
28. Tiple D, Strano S, Colosimo C, Fabbrini G, Calcagnini G, Prencipe M. et al. , Autonomic cardiovascular function and baroreflex sensitivity in patients with cervical dystonia receiving treatment with botulinum toxin type A. *J Neurol*. 2008 Jun;255(6):843–7.
29. Urso D, Leta V, Chaudhuri, K. R. Non-Motor Symptoms in Cervical Dystonia: A Concept in Evolution. *Annals of Indian Academy of Neurology* 23(4):p 428, Jul–Aug 2020.
30. Smit M, Kamphuis ASJ, Bartels AL, Han V, Stewart RE, Zijdewind I. et al. Fatigue, Sleep Disturbances, and Their Influence on Quality of Life in Cervical Dystonia Patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Dec 5;4(4):517–523.
31. Zurowski M, McDonald WM, Fox S, Marsh L. Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):914–20.
32. Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, Rehling H, Orth M, Baeumer T et al. Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1176–9.
33. Madeo G, Pisani A. Pathophysiology of Dystonia. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*. Second Edition, Volume 24 (2017): p 929–950.
34. Tewari A, Fremont R, Khodakhah K. It's not just the basal ganglia: Cerebellum as a target for dystonia therapeutics. *Mov Disord*. 2017 Nov;32(11):1537–1545.
35. Hendrix, C. M., & Vitek, J. L. (2015). Pathophysiology of Dystonia: Models and Mechanisms. *Dystonia and Dystonic Syndromes*, 187–207.

36. Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2018;89:488–492.
37. Peterson, D. A., Sejnowski, T. J., & Poizner, H. (2010). Convergent evidence for abnormal striatal synaptic plasticity in dystonia. *Neurobiology of Diseases*, 37, 558–573.
38. Geminiani A, Mockevičius A, D'Angelo E, Casellato C. Cerebellum Involvement in Dystonia During Associative Motor Learning: Insights From a Data-Driven Spiking Network Model. *Front Syst Neurosci*. 2022 Jun 16;16:919761.
39. Bologna, M., Berardelli, A. Cerebellum: An explanation for dystonia?. *cerebellum ataxias* 4, 6 (2017).
40. Bostan AC, Strick PL. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Jun;19(6):338–350.
41. Desrochers P, Brunfeldt A, Sidiropoulos C, Kagerer F. Sensorimotor Control in Dystonia. *Brain Sci*. 2019 Apr 11;9(4):79.
42. Filip P., Šumec R., Baláž M., Bareš M. The clinical phenomenology and associations of trick maneuvers in cervical dystonia. *J. Neural Transm*. 2015;123:269–275.
43. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):958–67.
44. Quartarone A, Pisani A (2011) Abnormal plasticity in dystonia: disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis* 42(2):162–170.
45. Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W., Kimura, M. (1994) The basal ganglia and adaptive motor control, *Science*, 265, str. 1826–1831.
46. Chaudhuri, K. R. (2001) Autonomic dysfunction in movement disorders, *Current Opinion in Neurology*, 14 (4), str. 505–511.
47. Pazo JH, Belforte JE. Basal ganglia and functions of the autonomic nervous system. *Cell Mol Neurobiol*. 2002 Dec;22(5-6):645–54.
48. Baker, J., & Kimpinski, K. (2019). Reduced brainstem functional connectivity in patients with peripheral autonomic failure. *NeuroImage: Clinical*, 23, 101924.
49. Sedov A, Usova S, Semenova U, Gamaleya A, Tomskiy A, Crawford JD et al. The role of pallidum in the neural integrator model of cervical dystonia. *Neurobiol Dis*. 2019 May;125:45–54.

50. Patel S, Martino D. Cervical dystonia: from pathophysiology to pharmacotherapy. *Behav Neurol*. 2013;26(4):275–82.
51. Mittal, S. O., Lenka, A., & Jankovic, J. (2019). Cervical dystonia: an update on therapeutics. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 1–11.
52. Truong D, Brodsky M, Lew M, Brashear A, Jankovic J, Molho E et al. Global Dysport Cervical Dystonia Study Group. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Jun;16(5):316–23.
53. Zoons E, Dijkgraaf MG, Dijk JM, van Schaik IN, Tijssen MA. Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: a systematic review of the pharmaco-therapeutic and pharmaco-economic value. *J Neurol*. 2012 Dec;259(12):2519–26.
54. Hammoud N., Jankovic J. Botulinum Toxin in the Treatment of Cervical Dystonia: Evidence-Based Review. *Dystonia*, 20 September 2022. Volume 1. Article 10655
55. Dressler, D., Altavista, M. C., Altenmueller, E., Bhidayasiri, R., Bohlega, S., Chana, P. Et al. (2021). Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 128(3), 321–335.
56. Contarino MF, Van Den Dool J, Balash Y, Bhatia K, Giladi N, Koelman JH et al. Clinical Practice: Evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. *Front Neurol*. 2017 Feb 24;8:35.
57. Caleo, Matteo; Spinelli, Matteo; Colosimo, Francesca; Matak, Ivica; Rossetto, Ornella; Lackovic, Zdravko et al. (2018). Transynaptic action of botulinum neurotoxin type A at central cholinergic boutons. *J Neurosci*. 2018 Nov 28;38(48):10329–10337.
58. Mazzocchio R, Caleo M (2015) More than at the neuromuscular synapse: actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system. *Neuroscientist* 21:44–61.
59. Esquenazi, A., Mayer, N., Garreta, R. (2008) Influence of botulinum toxin type A treatment of elbow flexor spasticity on hemiparetic gait, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 87, str. 305–310.
60. Erdal J., Ostergaard L., Fuglsang-Frederiksen A., Werdelin L., Dalager T., Sjö O. et al. Long-term botulinum toxin treatment of cervical dystonia—EMG changes in injected and noninjected muscles. *Clin. Neurophysiol*. 1999;110:1650–1654.

61. Relja, M., Miletić, V. (2017) When movement disorders hurt: Addressing pain in hyperkinetic disorders, *Parkinsonism & Related Disorders*, 44, str. 110–113.
62. Restani L, Giribaldi F, Manich M, Bercsenyi K, Menendez G, Rossetto O et al. Botulinum neurotoxins A and E undergo retrograde axonal transport in primary motor neurons. *PLoS Pathog.* 2012 Dec;8(12):e1003087.
63. Weise, D., Weise, C. M., Naumann, M. (2019) Central Effects of Botulinum Neurotoxin-Evidence from Human Studies, *Toxins*, 11 (1), str. 21.
64. Walsh, R., Hutchinson, M. (2007) Molding the sensory cortex: Spatial acuity improves after botulinum toxin treatment for cervical dystonia, *Movement Disorders*, 22, str. 2443–2446.
65. Nevrlý, M., Hlušík, P., Hok, P., Otruba, P., Tüdös, Z., Kaňovský, P. (2018) Changes in sensorimotor network activation after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia: A functional MRI study, *Experimental Brain Research*, 236, str. 2627–2637.
66. Blood, A. J., Tuch, D. S., Makris, N., Makhlof, M. L., Sudarsky, L. R., Sharma, N. (2006) White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment, *Neuroreport*, 17, str. 1251–1255.
67. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci.* 2008 Apr 2;28(14):3689–96.
68. Matak I, Bach-Rojecky L, Filipovic B, Lackovic Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. *Neuroscience.* 2011;186:201–207.
69. Akaike, N., Shin, M. C., Wakita, M., Torii, Y., Harakawa, T., Ginnaga, A. et al. (2013) Transsynaptic inhibition of spinal transmission by A2 botulinum toxin, *The Journal of Physiology*, 591, str. 1031–1043.
70. D. B. Arnold; D. A. Robinson (1991). A learning network model of the neural integrator of the oculomotor system. , 64(6), 447–454.
71. Sanchez, K. and Rowe, F.J. (2018), Role of neural integrators in oculomotor systems: a systematic narrative literature review. *Acta Ophthalmol*, 96: e111-e118.
72. Sparks, D. L. (1989) The neural encoding of the location of targets for saccadic eye movements, *Journal of Experimental Biology*, 146, str.195–207.
73. Robinson, F. R., Fuchs, A. F. (2001) The role of the cerebellum in voluntary eye movements. *Annual Review of Neuroscience*, 24, str. 981–1004.

74. Shaikh, A. G., Zee, D. S., Crawford, J. D., Jinnah, H.A. (2016) Cervical dystonia: a neural integrator disorder, *Brain, a Journal of Neurology*, 139 (10), str. 2590–2599.
75. Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D. et al. (2001) *Neural Control of Saccadic Eye Movements*. U: Neuroscience, 2. izd., Sunderland: Sinauer Associates, str. 453–457.
76. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev*. 2000 Jul;80(3):953–78.
77. Shemesh, A. A., & Zee, D. S. (2019). Eye Movement Disorders and the Cerebellum. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 36(6), 405–414.
78. Terao, Y., Fukuda, H., & Hikosaka, O. (2017). What do eye movements tell us about patients with neurological disorders? - An introduction to saccade recording in the clinical setting. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 93(10), 772–801.
79. Mitchell, J. F., & Zipser, D. (2003). Sequential memory-guided saccades and target selection: a neural model of the frontal eye fields. *Vision Research*, 43(25), 2669–2695.
80. Jost, W. H., Hefter, H., Stenner, A., & Reichel, G. (2013). Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 120(3), 487–496.
81. Comella, C. L., Perlmutter, J. S., Jinnah, H. A., Waliczek, T. A., Rosen, A. R., Galpern, W. R. et al. (2016). Clinimetric testing of the comprehensive cervical dystonia rating scale. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 31(4), 563–569.
82. Wang, Y., & Gorenstein, C. (2013). Assessment of depression in medical patients: A systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics*, 68(9), 1274–1287.
83. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for Beck Depression Inventory II (BDI-II)* San Antonio, TX: Psychology Corporation; 1996.
84. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS-31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:1196–201.

85. Bruno, D., & Schurmann Vignaga, S. (2019). Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: a critical review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 441–447.
86. Marušić M., Petrak J., Petrovečki M., Marušić A. Uvod u znanstveni rad u medicini. Medicinska naklada Zagreb.
87. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Basic & Clinical Biostatistics*. Prentice-Hall Int. Inc., London.
88. Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a glance*. Blackwell Science, Oxford.
89. Hirsig A, Barbey C, Schüpbach MWM, Bargiotas P. Oculomotor functions in focal dystonias: A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2020 May;141(5):359–367.
90. Carbone, F., Ellmerer, P., Ritter, M., Spielberger, S., Mahlknecht, P., Hametner, E. et al. (2021). Impaired Inhibitory Control of Saccadic Eye Movements in Cervical Dystonia: An Eye-Tracking Study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 36(5), 1246–1250.
91. Beck, R. B., Kneafsey, S. L., Narasimham, S., O'Riordan, S., Isa, T., Hutchinson, M. et al. (2018). Reduced Frequency of Ipsilateral Express Saccades in Cervical Dystonia: Probing the Nigro-Tectal Pathway. *Tremor Other Hyperkin Mov (NY)* 2018;8:4–8.
92. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis*. 2011 May;42(2):177–84.
93. Coe BC, Munoz DP. Mechanisms of saccade suppression revealed in the anti-saccade task. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2017;372(1718):20160192.
94. Angela L. Holmes, Patrick A. Forcelli, Jacqueline T. DesJardin, Ashley L. Decker, Menna Teferra, Elizabeth A. West et al. Ludise Malkova, Karen Gale. Superior Colliculus Mediates Cervical Dystonia Evoked by Inhibition of the Substantia Nigra Pars Reticulata. *Journal of Neuroscience* 19 September 2012, 32 (38) 13326–13332.
95. Hikosaka O, Wurtz RH. Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*. 1985a;53:266–291.
96. Jung, I., & Kim, J. S. (2019). Abnormal Eye Movements in Parkinsonism and Movement Disorders. *Journal of movement disorders*, 12(1), 1–13.

97. Srivastava, A., Sharma, R., Sood, S. K., Shukla, G., Goyal, V., & Behari, M. (2014). Saccadic eye movements in Parkinson's disease. *Indian journal of ophthalmology*, 62(5), 538–544.
98. Lueck, C. J., Tanyeri, S., Crawford, T. J., Henderson, L., & Kennard, C. (1990). Antisaccades and remembered saccades in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 53(4), 284–288.
99. Chafee, M. V., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Inactivation of Parietal and Prefrontal Cortex Reveals Interdependence of Neural Activity During Memory-Guided Saccades. *Journal of Neurophysiology*, 83(3), 1550–1566.
100. Novaretti, N. Et al. (2019). The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic Focal or Segmental Dystonia. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 9, 596.
101. Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Mov Disord*. 2011;26:1206–17.
102. Tihana Gilman Kuric, Zvonimir Popović, Svetlana Tomić, Jagoda Kragujević, Tea Mirošević Zubonja, Tomislav Pučić et al. Psychiatric Symptoms in Women with Focal Cervical Dystonia – Exploring New Pathophysiological Pathways. *Arch Psychiatry Res*. 2023; 59:21–28.
103. Colucci F, Pugliatti M, Casetta I, Capone JG, Diozzi E, Sensi M et al. Idiopathic cervical dystonia and non-motor symptoms: a pilot case-control study on autonomic nervous system. *Neurol Sci*. 2023 Aug 30.
104. Hentschel F, Dressler D, Abele M, Paus S. Impaired heart rate variability in cervical dystonia is associated to depression. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Feb;124(2):245–251.
105. Ceylan D, Erer S, Zarifoğlu M, Türkeş N, Özkaya G. Evaluation of anxiety and depression scales and quality of LIFE in cervical dystonia patients on botulinum toxin therapy and their relatives. *Neurol Sci*. 2019 Apr;40(4):725–731.
106. Conte, A., Berardelli, I., Ferrazzano, G., Pasquini, M., Berardelli, A., & Fabbrini, G. (2016). Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S111–S114.
107. Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, Rehling H, Orth M, Baeumer T et al. Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1176–9.

108. Fabbrini G., Berardelli I., Moretti G., Pasquini M., Bloise M., Colosimo C. et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov. Disord.* 2010;15:459–465.
109. Ndukwe, I., O'Riordan, S., Walsh, C. B., & Hutchinson, M. (2020). Mood disorder affects age at onset of adult-onset cervical dystonia. *Clinical parkinsonism & related disorders*, 3, 100049.
110. Timmers ER, Peretti DE, Smit M, de Jong BM, Dierckx RAJO, Kuiper A, et al. Serotonergic system in vivo with [11C]DASB PET scans in GTP-cyclohydrolase deficient dopa-responsive dystonia patients. *Sci Rep.* 2022;12:1–9.
111. Di Giuda D, Camardese G, Bentivoglio AR, Cocciolillo F, Guidubaldi A, Pucci L et al. Dopaminergic dysfunction and psychiatric symptoms in movement disorders: a 123I-FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Dec;39(12):1937-48.
112. Hutchinson M, Isa T, Molloy A, Kimmich O, Williams L, Molloy F et al. (2014) Cervical dystonia: a disorder of the midbrain network for covert attentional orienting. *Front. Neurol.* 5:54.
113. Gao F, Edden RAE, Li M, Puts NAJ, Wang G, Liu C et al. Edited magnetic resonance spectroscopy detects an age-related decline in brain GABA levels. *Neuroimage.* 2013;78:75–82.
114. Ethiraj J, Palpagama TH, Turner C, van der Werf B, Waldvogel HJ, Faull RLM et al. The effect of age and sex on the expression of GABA signaling components in the human hippocampus and entorhinal cortex. *Sci Rep.* 2021;11:21470.
115. Timmers Elze R. Et al. Dopaminergic and serotonergic alterations in plasma in three groups of dystonia patients. *Parkinsonism & Related Disorders.* Volume 91, October 2021, Pages 48–54
116. Romano, R., Bertolino, A., Gigante, A., Martino, D., Livrea, P., & Defazio, G. (2014). Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(2), 162–165.
117. Scott RB, Gregory R, Wilson J, et al. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2003;18:539 –550.
118. Bastos, M. S. C., Nickel, R., Camargo, C. H. F., & Teive, H. A. G. (2021). Patients with Cervical Dystonia Demonstrated Decreased Cognitive Abilities and Visual Planning Compared to Controls. *Movement disorders clinical practice*, 8(6):904–910.

119. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain* 2012;135(6):1668–1681.
120. Foley JA, Vinke RS, Limousin P, Cipolotti L. Relationship of cognitive function to motor symptoms and mood disorders in patients with isolated dystonia. *Cogn Behav Neurol* 2017;30(1):16–22.
121. Duane DD. Re: executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2004;19(1):116–117. author reply 117.
122. Maggi G, D'Iorio A, Mautone G, Peluso S, Manganelli F, Dubbioso R, et al. Cognitive correlates of prospective memory in dystonia. *Park Relat Disord*. 2019;66:51–55.
123. Bailey, G. A., Martin, E., & Peall, K. J. (2022). Cognitive and Neuropsychiatric Impairment in Dystonia. *Current neurology and neuroscience reports*, 22(11), 699–708.
124. Bugalho, P., Corrêa, B., Guimarães, J., & Xavier, M. (2007). Set-shifting and behavioral dysfunction in primary focal dystonia. *Movement Disorders*, 23(2), 200–206.
125. Stell R., Bronstein A.M., Marsden C.D. Vestibulo-ocular abnormalities in spasmodic torticollis before and after botulinum toxin injections. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1989;52:57–62.
126. Currà, A.; Berardelli, A. Do the Unintended Actions of Botulinum Toxin at Distant Sites Have Clinical Implications? *Neurology*. 2009, 72, 1095–1099.
127. Antonini A, Tinazzi M, Abbruzzese G, Berardelli A, Chaudhuri KR, Defazio G et al. Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. *Eur J Neurol*. 2018;25(7):917–e69.
128. Marciniak M, Szczepańska-Szerej A, Kulczyński M, et al. Pain in cervical dystonia and the antinociceptive effects of botulinum toxin: what is currently known? *Rev Neurosci*. 2019;30(7):771–779.
129. Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T. Pain in spasmodic torticollis. *Pain*. 1997;69(3):279–286.
130. Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand*. 2007;116:196–200.

131. Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, Vittini P, Pelissolo A, Cottencin O, et al. Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology*. 2006;66:1556–8.
132. Alexander, G. E. , Crutcher, M. D. , & DeLong, M. R. (1991). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. *Progress in Brain Research*, 85, 119–146.
133. Charles PD, Adler CH, Stacy M, et al. Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (cervical dystonia patient registry for observation of onabotulinumtoxinA efficacy). *J Neurol*. 2014;261(7):1309–1319.
134. Camargo CH, Teive HA, Becker N, Munhoz RP, Werneck LC. Botulinum toxin type A and cervical dystonia: a seven-year follow-up. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011 Oct;69(5):745–50.
135. Hok P, Veverka T, Hlušík P, Nevrlý M, Kaňovský P. The Central Effects of Botulinum Toxin in Dystonia and Spasticity. *Toxins (Basel)*. 2021 Feb 17;13(2):155.
136. Costanzo M, Belvisi D, Berardelli I, Maraone A, Baione V, Ferrazzano G, et al. Effect of Botulinum Toxin on Non-Motor Symptoms in Cervical Dystonia. *Toxins (Basel)*. 2021 Sep 12;13(9):647.
137. Rosales, R.L.; Dressler, D. On Muscle Spindles, Dystonia and Botulinum Toxin. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 2010, 17 (Suppl. 1), 71–80.
138. Currà, A.; Trompetto, C.; Abbruzzese, G.; Berardelli, A. Central Effects of Botulinum Toxin Type A: Evidence and Supposition. *Mov. Disord.* 2004, 19 (Suppl. 8), S60–S64.
139. Giladi, N. The Mechanism of Action of Botulinum Toxin Type A in Focal Dystonia Is Most Probably through Its Dual Effect on Efferent (Motor) and Afferent Pathways at the Injected Site. *J. Neurol. Sci.* 1997, 152, 132–135.
140. Comella C, Bhatia K (2015) An international survey of patients with cervical dystonia. *J Neurol* 262(4):837–848.
141. Gundel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ladwig KH, Jacobi F, et al. (2003) High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. *J Nerv Ment Dis* 191:465–473.
142. Rinnerthaler M, Mueller J, Weichbold V, Wenning GK, Poewe W (2006) Social stigmatization in patients with cranial and cervical dystonia. *Mov Disord* 21:1636–1640.

143. Gundel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ladwig KH, Jacobi F, et al. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. *J Nerv Ment Dis.* 2003;191:465–73.
144. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, Jacobson CE, Rodriguez RL, Bowers D (2007) Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord* 22:666–672
145. Joel, D., & Weiner, I. (1994). The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: Open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience*, 63(2), 363–379. doi:10.1016/0306-4522(94)90536-3

11. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Tihana Gilman Kuric

Datum i mjesto rođenja: 7. prosinca 1984. godine, Osijek, Hrvatska

Kućna adresa: Sjenjak 10, Osijek

Adresa radnog mjesta: Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, Osijek

e-mail: tihana.gilman.kuric@gmail.com

Mobitel: 091/971 - 5225

Obrazovanje

Specijalizacija iz područja neurologije (2012. - 2019.g.)

Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“, Medicinski fakultet u Osijeku (2013. - danas).

Doktor medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku (2003. - 2010.)

Radno iskustvo

Naslovno suradničko zvanje asistenta za granu "Neurologija" katedre za neurologiju i neurokirurgiju KBC Osijek (2022. - danas)

Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek (2012. - danas)

Pripravnički staž, Klinički bolnički centar Osijek (2010. - 2011.)

Publikacije

Udžbenici:

1. Jakab, J., Ivandić, M., Gilman Kuric, T. (2018) Važnost i način detekcije fibrilacije atrijske kod kardioembolijskog moždanog udara. U: Krstačić, G., Butković Soldo, S., ur. Neurokardiologija. Osijek: Medicinski fakultet Osijek, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, str. 34–36.
2. Sveučilišni udžbenik „Neurokardiologija”-Goran Krstačić/ Silva Butković Soldo/ Antonija Krstačić
Izdavač: Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek
Tihana Gilman Kuric, Jelena Jakab, Svetlana Tomić. „Simultani kardiocerebralni

infarkt i neurogeno oštećenje miokarda". „Kardioneurologija". 2022. g., str. 243 – 255.

3. Kovač B., Gilman Kuric T. „Facioskapulohumeralna mišićna distrofija“. Priručnik stalnog medicinskog usavršavanja, Poslijediplomski tečaj I.kategorije „Smjernice za liječenje neuromuskularnih bolesti-2.dio“ 2022.g., str. 199 – 221.

Publikacije objavljene u znanstvenim časopisima indeksiranim u Neuroscience Citation Indeks/EMBASE/Excerpta Medica:

1. Tomic, Svetlana; Pekić, Vlasta; Popijač, Željka; Pučić, Tomislav; Petek Vinković, Marta; Popović, Zvonimir; Resan, Bojan; Gilman Kuric, Tihana. Do Nutrition Habits Influence on Parkinson`s Disease Clinical Presentation? SEEMEDJ. 2020; 3(2): 11 – 21.
2. Svetlana Tomic, Dunja Degmecic, Fabian Gjoni, Iva Dumencic, Snezana Milanovic, Tihana Gilman Kuric, Zvonimir Popovic, Tea Mirosevic Zubonja. Sleep Disorders in Cervical Dystonia, Parkinson`s Disease and Depression – What is the Difference? SEEMEDJ. 2020; 4 (2): 35 – 47.
3. Tomic S, Kuric I, Kuric TG, Popovic Z, Kragujevic J, Zubonja TM, Rajkovaca I, Matosa S. „Seborrheic Dermatitis is related to motor symptoms in Parkinsons Disease“. J Clin Neurol. 2022. Nov; 18 (6):628 – 634.
4. Gilman Kuric, Tihana, et al. "Psychiatric Symptoms in Women with Focal Cervical Dystonia - Exploring New Pathophysiological Pathways." Archives of Psychiatry Research, vol. 59, br. 1, 2023, str. 21 - 28.

Sažeci kongresnih priopćenja koja su objavljena u časopisima koji se indeksiraju u CC

1. Tomic, Svetlana; Vladetic, Mirjana; Gilman Kuric, Tihana; Petek, Marta; Mirosevic Zubonja, Tea; Misevic, Sanja; Butkovic Soldo, Silva. Cognitive disorders in Parkinson`s disease patients. Movement Disorders. Abstracts of 18th International Congress of Parkinson`s Disease and Movement Disorders, June 08 – 12, 2014, Stockholm, Sweden.
2. Tomic, Svetlana; Gilman Kuric Tihana; Petek Marta; Pucic Tomislav; Juric Stjepan; Butkovic Soldo Silva. Do positive family history influence on the characteristics of the adult onset dystonia? Movement Disorders. Abstracts of 19th International Congress of Parkinson`s Disease and Movement Disorders, June 14 - 19 2015, San Diego, USA.
3. Svetlana Tomic; Vlasta Pekic; Zeljka Popijac; Tomislav Pucic; Marta Petek; Tihana Gilman Kuric. Do motor symptoms influence on malnutrition in Parkinson`s disease

- patients? Movement Disorders. Abstracts of 21th International Congress of Parkinson`s Disease and Movement Disorders, 03 – 07 June, 2017. Vancouver, Canada.
4. T.Gilman Kuric, L.Grgic, S.Tomic, V.Pekic, S.Misevic, L.Knezevic Poljak, J.Rimac. Fatigue and myasthenia gravis. Book of abstract of 3rd Congress of the European Academy of Neurology, June 2017, Amsterdam, Netherlands.
 5. Svetlana Tomic, Vlasta Pekic, Tomislav Pucic, Marta Petek, Tihana Gilman Kuric, Zvonimir Popovic. Depressed Parkinson disease patients are at risk for malnutrition. Journal of the Neurological Sciences. Abstracts of XXIII World Congress of Neurology, September, 2017. Kyoto, Japan.
 6. Svetlana Tomic, Tihana Gilman Kuric, Zvonimir Popovic, Marta Petek Vinkovic, Sanja Misevic, Lidija Knezevic Poljak. Hyperhomocysteinemia influenced malnutrition in Parkinson`s disease patients. Book of abstract of 4th Congress of the European Academy of Neurology, June 16 - 19 2018, Lisabon, Portugal.
 7. Svetlana Tomic, Dunja Degmecic, Snezana Milanovic, Fabian Gjoni, Dumencic Iva, Zvonimir Popovic, Tihana Gilman Kuric. Difference in sleep disorders among Parkinson`s disease, cervical dystonia and patients with depression. Abstracts of 22nd International Congress of Parkinson`s Disease and Movement Disorders, October, 5 - 10, 2018. Hong Kong, China.
 8. Svetlana Tomic, Zvonimir Popovic, Tihana Gilman Kuric. Hemifacial spasm and quality of life. Toxicon. Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and Other Neurotoxins – Abstracts. January, 16 - 19 2019, Kopenhagen, Danska.
 9. Zvonimir Popović, Svetlana Tomic, Jelena Rnjak, Josipa Repusic, Tihana Gilman Kuric. Differences in presence and severity of apathy between patients with cortical and subcortical dementia. Book of abstract of 5th Congress of the European Academy of Neurology, June 2019, Oslo, Norway.
 10. Zvonimir Popović, Sara Matoša, Marija Drlje, Tihana Gilman Kuric, Tea Mirosevic Zubonja, Svetlana Tomic. Effects of sleep disorder on activities of daily living in patients with Parkinson`s disease. Book of abstract of 6th Congress of the European Academy of Neurology, Virtual Congress, May, 2020.
 11. T. Gilman Kuric, J. Tamse, S. Misevic, L. Knezevic Poljak, Z. Popovic, S. Tomic. Factors affecting survival in patients with motor neuron disease. Book of abstract of 6th Congress of the European Academy of Neurology, Virtual Congress, May, 2020.
 12. Svetlana Tomic, Zvonimir Popovic, Ivan Mandic, Tihana Gilman Kuric, Romana Perkovic, Hrvoje Bradvica. Fatigue in patients with focal and segmental dystonia.

Abstracts of 24th International Congress of Parkinson`s Disease and Movement Disorders, September, 12 - 16, 2020. Philadelphia, USA – virtual congress.

Sažeci kongresnih priopćenja koja su objavljena u časopisima koji se indeksiraju u Neuroscience Citation Index/EMBASE/Excerpta Medica/Bowker Int Series Data Base

1. Palić Kramarić, R., Gilman Kuric, T., Radanović, B., Mišir, M. (2013) Prikaz slučaja: rezultat neurorehabilitacije u pacijentice s „locked-in“ sindromom, Neurologia Croatica, 62 (dodatak 1), str. 92
2. Soldo, A., Gilman Kuric, T., Tomić, S., Butković Soldo, S., Mirošević Zubonja, T. (2013) Pompeova bolest – iskustva s Klinike za neurologiju KBC Osijek, Neurologia Croatica, 62 (dodatak 1), str. 97

Stručne aktivnosti

TEČAJEVI

1. „Druga interaktivna edukacija o mišićnoj distrofiji za predstavnike institucija lokalne zajednice Osječko-baranjske županije“ u organizaciji ESF projekta “Rijetke bolesti – čvrsta mreža podrške”, održanog 17. ožujka 2022. godine (kodni broj: UP.02.2.2.06.0311)
2. Tečaj: „Treatment of neck dystonia“ 5.-6.4.2022.g. Kopenhagen, Danska
3. Tečaj: „Uloga ultrazvuka u liječenju spasticiteta gornjeg uda nakon moždanog udara“, Zagreb, 16.10.2023.

POPIS AKTIVNIH SUDJELOVANJA NA SKUPOVIMA

1. Predavačica na Poslijediplomskom tečaju trajnog medicinskog usavršavanja I.kategorije “Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze“, Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2017.g. -prikaz slučaja
2. Predavačica na Adriatic Neurology Forumu, Opatija, 3-7 rujan 2017.g.
Naziv predavanja: “Tolosa-Hunt sindrom”
3. Predavačica na Poslijediplomskom tečaju I. kategorije Medicinskog fakulteta u Osijeku, „Neurokardiologija“, Osijek 18 - 19 listopada 2019. g.
Naziv predavanja: “Simultani kardiocerebralni infarkt i neurogeno oštećenje miokarda“
4. Predavačica na znanstveno-stručnoj konferenciji „Prevencijom bolesti krvožilnog sustava do kvalitetnijeg i sigurnijeg života žena“, Osijek, 5. veljače 2020. g.
Naziv predavanja: “Epidemiologija i javnozdravstveni značaj moždanog udara u žena”

5. Presentacija na 6th European Academy of Neurology 2020, 23 - 26 svibnja 2020. g.
Naziv: "EPO1171: Factors affecting survival in patients with motor neuron disease"
6. Predavačica na Poslijediplomskom tečaju „Rijetke bolesti u neurologiji“, Osijek, 25-26.02.2021. god.
Naziv predavanja: "Sijalidoza tipa 1 – neurološki i multidisciplinarni pristup"
7. Presentacija na 7th European Academy of Neurology 2021, 19 - 22 lipnja 2021. g.
Naziv: "EPO-447: " Depression mostly predict quality of life in focal and segmental dystonia patients"
8. Predavačica na Poslijediplomskom tečaju 1.kategorije „Neurokardiologija“, Osijek 5. i 6. studeni 2021.g:“Kardioembolijski moždani udar-žene u fokusu“
9. Predavač na znanstveno stručnom skupu „Multidisciplinarni pristup u prevenciji moždanog udara –značaj komunikacije u provođenju preventivnih programa“, Osijek 1.veljače 2022.g., „Moždani udar u trudnoći“
10. Poster prezentacija "Moždani udar u žena liječenih kroz godinu dana na Klinici za neurologiju KBC Osijek-analiza specifična za spol" na VIII. Hrvatskom neurološkom kongresu, Rijeka, 26 – 30 travanj 2022.g.
11. Predavačica na Kongresu „Spolne razlike u neurološkim bolestima“ održanom u Zagrebu 1.6. - 4.6.2022.g. s temom „Motorički i nemotorički simptomi u bolesnika sa cervikalnom distonijom – spolne razlike“
12. „6th Multiple Sclerosis Academy International Postgraduate Course Programme IUC Dubrovnik, Hibrid Zagreb-Dubrovnik-Croatia” Zagreb, 13 - 15.6.2022. - prikaz slučaja
13. Poster prezentacija „Frequency and severity of autonomic disorders in patients with idiopathic cervical dystonia” -„8th Congress of the European Academy of Neurology-Europe 2022.”Vienna, Austria, 25 - 28.6.2022.
14. Predavačica na Poslijediplomskom tečaju I.kategorije "Parkinsonova bolesti i poremećaji pokreta" u organizaciji Medicinskog fakulteta Osijek s predavanjem "Utjecaj botulinum toksina na nemotorne simptome u bolesnika sa cervikalnom distonijom", 18.studeni 2022.g.
15. Predavačica na skupu „Forum neurologa Slavonije i Baranje“ u organizaciji Klinike za neurologiju KBC Osijek, 17 -18 ožujka 2023.g. s predavanjem „Unilateralni amiotrofični sindrom-put do konačne dijagnoze“
16. Predavačica na „7th Multiple sclerosis Academy, International postgraduate course program Dubrovnik-Croatia“, 12 -16.6.2023.
Prikaz slučaja:“CIDP“

17. Poster prezentacija „EPO-462 Gender differences regarding non-motor symptoms in Parkinson's disease patients“ , 9th Congress of the European Academy of Neurology Budapest, Hungary, July 01-04, 2023.

Projekti

1. Organizacija i aktivno sudjelovanje u javnozdravstvenom edukativnom projektu „Žene u Crvenom“ 2019., 2020. i 2021.g. u organizaciji Osječko-baranjske županije, Udruge „Cerebro“ i partnera s temom “Prevenција moždanog i srčanog udara kod žena”.
2. Aktivna sudionica EU Projekta „Mislimo o moždanom“ (broj ugovora UP.02.2.1.08.0216) s temom predavanja „Tjelesna aktivnost u prevenciji moždanog udara“ održanog 16.veljače 2023.g.
3. Panelistica na javnoj tribini „Liječenje i prevencija moždanog udara“ u Projektu „Put do zdravlja-prevencija koronarnih i malignih bolesti na području Grada Donjeg Miholjca i Općine Viljevo“ (broj ugovora UP.02.2.1.08.0225) održanog 01.03.2023.g.

Članstvo u znanstvenim i stručnim društvima

European Academy of Neurology (EAN)

Hrvatska liječnička Komora

Hrvatsko neurološko društvo

Hrvatska udruga bolničkih liječnika

Članstvo u udrugama bolesnika

Član Udruge bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti „Buđenje“ sa sjedištem u Osijeku

Tajnica Udruge cerebrovaskularnih bolesnika Osječko baranjske županije „CEREBRO “