Dugoročan utjecaj terapije botulinum toksinom na težinu motoričkih simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom

Tomašević, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:582131

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Marko Tomašević

DUGOROČAN UTJECAJ TERAPIJE BOTULINUM TOKSINOM NA TEŽINU MOTORIČKIH SIMPTOMA U BOLESNIKA S CERVIKALNOM DISTONIJOM

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Marko Tomašević

DUGOROČAN UTJECAJ TERAPIJE BOTULINUM TOKSINOM NA TEŽINU MOTORIČKIH SIMPTOMA U BOLESNIKA S CERVIKALNOM DISTONIJOM

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Diplomski rad ostvaren je na Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta Osijek, u sastavu KBC-a Osijek.
Mentor: doc. dr. sc. Svetlana Tomić, prim. dr. med.
Diplomski rad ima 32 stranice i 5 tablica.

PREDGOVOR

Iskreno poštovanje i zahvalu želim iskazati svojoj mentorici doc. dr. sc. Svetlani Tomić, prim. dr. med., na stručnim savjetima, uloženom trudu i pomoći pri pisanju diplomskog rada.
Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji, roditeljima Nadi i Ivica, sestri Ivani te mojoj pokojnoj sestri Mariji, uz neizmjernu zahvalnost za njihovu bezuvjetnu ljubav, podršku, odricanje i utjehu koje su mi pružali od kada znam za sebe.
Hvala i mojem nećaku Mari, te nećakinji Luciji za veselje koje pružaju cijeloj obitelji.
Zahvaljujem i svim dragim prijateljima koji su bili uz mene i s kojima sam proživio nezaboravne trenutke tijekom ovog studija.

SADRŽAJ:

1. UVOD 1
1.1. Epidemiologija i etiologija 1
1.2. Patogeneza i klinička slika 2
1.3. Dijagnostika i terapija 3
1.4. Botulinum toksin 4
1.4.1. Tipovi botulinum toksina 5
2. CILJEVI 6
3. ISPITANICI I METODE 7
3.1. Ustroj studije 7
3.2. Ispitanici 7
3.3. Metode 7
3.4. Statističke metode 7
4. REZULTATI 9
5. RASPRAVA 13
6. ZAKLJUČCI 16
7. SAŽETAK 17
8. SUMMARY 18
9. LITERATURA 19
10. ŽIVOTOPIS 27

1. UVOD

Cervikalna distonija je hiperkinetički poremećaj pokreta, koji se očituje nevoljnim kontrakcijama vratnih mišića, što dovodi do abnormalnog položaja ili sporih nevoljnih kretnji glave i vrata. Često je pridružen i tremor. Kod većine bolesnika prisutni su i bolovi u zahvaćenom predijelu, koji dodatno narušavaju kvalitetu života (1). Također, pacijenti često pate i od nemotoričkih simptoma kao što su depresija i anksioznost (2,3). Liječenje ovog poremećaja je najčešće simptomatsko. Većinom se koristi botulinum toksin čija je učinkovitost dokazana, ali učinak je reverzibilan te ga je potrebno periodički i kontunuirano primjenjivati (4).

1.1. Epidemiologija i etiologija

Prevalencija i incidencija cervikalne distonije zasada su nedovoljno istražene, iako iz studije koja je obuhvatila osam europskih zemalja saznajemo da je prevalencija 57 / 1 000 000, što ju svrstava u rijetka stanja (5), a incidencija iznosi 1,7/100 000 osoba (6,7). Češće oboljevaju žene od muškaraca, i to otprilike u omjeru 2:1 (1). U oko dvije trećine pacijenata simptomi se javljaju između 30. i 60. godine života (8**).** Ovaj je poremećaj najčešća fokalna distonija. Neki od ostalih poremećaja koji spadaju u tu skupinu su: blefarospazam (lični mišići u području očiju), oromandibularna distonija (mišići u području mandibule i jezika), spazmodična disfonija (laringealna distonija) i distonija šake (tzv. piščev grč) (9).

Distonije općenito dijelimo: prema veličini zahvaćenog područja, zatim etiološki, te prema dobi u kojoj su počeli simptomi. Prema veličini zahvaćenog područja dijelimo ih na fokalne (samo jedan dio tijela – npr. vrat), segmentalne (dva ili više susjednih dijelova tijela – npr. Meigeov sindrom – oromandibularna distonija udružena s blefarospazmom), hemidistonije (zahvaćenost polovice tijela) i generalizirane distonije (dva ili više nesusjednih dijelova tijela). Distonije su najčešće fokalne po lokalizaciji i primarne prema etiologiji. Prema dobi u kojoj započinju u slučaju cervikalne distonije dijelimo ih na prije i nakon 26. godine života. Etiološka podjela je klinički najvažnija, a prema njoj distonije dijelimo na primarne i sekundarne. Cervikalne distonija je prema etiologiji najčešće primarna. Postoje prijedlozi za klasifikaciju distonija prema kojima bi one bile klasificirane po osima. Jedan takav prijedlog daje klasifikaciju u dvije osi: kliničku i etiološku (10). Tehnološki napredak omogućio je zadnjih godina otkrivanje genetskih uzroka nekih od primarnih distonija. Lokusi povezani s

distonijama imenovani su skraćenicom „DYT“. Radi se o heterogenoj skupini gena i proteina, kako prema lokaciji na kromosomima, tako i funkciji. Većina mutacija povezana je sa segmentalnim i generaliziranim distonijama (11). Ipak, čini se da postoje monogenski uzroci cervikalne distonije. Primjer toga je mutacija CIZ1 gena. Taj gen kodira protein koji interaktira s cinkovim prstima i sudjeluje u sintezi DNA i regulaciji staničnog ciklusa (12).
Mutacija ANO3 gena, koji kodira o naponu ovisni kalcijev kanal, povezuje se s kranio-cervikalnom distonijom i prenosi dominantno autosomno. Ovaj lokus dobio je ime DYT23 (13). Mutacija GNAL gena je također povezana s kraniocervikalnom distonijom. Taj gen kodira alfa podjedinicu receptora sparenih s G proteinima koji su izraženi u strijatumu i povezuju dopaminske D1 s adenozinskim A2A receptorima, što dovodi do aktivacije adenil ciklaze 5, a to je osim u obradi pokreta važno i u prijenosu osjeta mirisa (14). Postoje istraživanja koja su pokušala pronaći povezanost između polimorfizama DYT1 i CD, međutim čini se da ta povezanost ne postoji (15). Sekundarni uzroci su: porođajne traume (16), ostale mehaničke traume (17), jatrogeni uzroci – neuroleptici, antiemetici i postoperativno (18,19,20,21), cerebrovaskularna bolest (22), infektivne bolesti (encefalitisi, retrofaringealni absces (23,24), neurodegenerativne bolesti (Parkinsonova bolest, Huntingotonova bolest), autoimunosne bolesti (25), psihogeni mehanizmi. To se stanje još uvijek često krivo identificira kao psihijatrijsko zbog činjenice da se simptomi cervikalne distonije pojačavaju s emocionalnim uzbuđenjem i umorom.

1.2. Patogeneza i klinička slika

U literaturi se često za cervikalnu distoniju rabi samo naziv torikolis, međutim, kako nakrenutnost može postojati u raznim ravninama, taj naziv je netočan. Prema novom caput-collum konceptu distoniju možemo klasificirati kao: antekolis i retrokolis, laterokolis i tortikolis, torikaput, laterokaput, antekaput, retrokaput, te prednji, stražnji i lateralni sagitalni pomak (67). U slučaju primarnog oblika mogući uzork leži u disfunkciji bazalnih ganglija, točnije smanjenoj inhibiciji talamusa od strane globusa palliduma, i posljedičnoj hiperaktivnosti motornog korteksa (26). Također, moguće je u određenim slučajevima i oštećenje funkcije cerebelum i motornog korteksa (27, 28). Osim motoričkih simptoma, cervikalnu distoniju prate i tzv. nemotorički simptomi. Najčešće su to bolovi u vratu (29). Bol negativno utječe na status zaposlenja kod ovih pacijenata (30). Zanimljivo je i da su pacijenti koji osjećaju jaču bol mlađe dobi u odnosu na one koji osjećaju blagu bol ili su bez nje (30). Moguće je širenje distonije segmentalno. Često je pridružen i tremor glave, ponekad i ruku (31,32,33), a mogući su i poremećaji spavanja (34, 66-68), te anksioznost i depresija (69-72).

1.3. Dijagnostika i terapija

Prvi je korak u dijagnostici distonija razlikovati radi li se o primarnoj ili sekundarnoj. Dalje je važno utvrditi je li distonija fokalna te postoje li pridruženi simptomi, pogotovo motorički. Kod razlikovanja primarne i sekundarne distonije, ukoliko oboljela osoba ima manje od 26 godina, a nije uzimala antiemetike ili neuroleptike, i nema drugih neuroloških poremećaja, tada ćemo učiniti testiranje na DYT1 mutaciju (sumnja na idiopatsku torzijsku distoniju). Ostale distonije uzrokovane DYT mutacijama se ne otkrivaju rutinski u kliničkoj praksi. Također, kod pacijenata mlađe dobi, a uz simptome parkinsonizma je potrebno napraviti test levodopom kako bi se isključila tzv. „Na L-DOPU osjetljiva distonija“. Ako je osoba starija od 26 godina, a nemaju srodnika s distonijom koja je započela u ranijoj dobi, postavit ćemo sumnju na sekundarnu distoniju i učiniti: MR mozga (isključivanje makroskopskih oštećenja – infarkt, hematom, tumor, arteriovenska malformacija), ostale pretrage (ceruloplazmin te bakar u serumu i 24-satnom urinu zbog Wilsonove bolesti, testiranje na sifilis, genetičko testiranje na Huntingtonovu bolest itd.). Ukoliko pacijent ima više od 26 godina i srodnika s distonijom koja je započela ranije, potrebno je opet učiniti test na DYT1 mutaciju (35, 36). Važno je razumjeti dinamiku nastanka abnormalnog položaja vrata – je li poremećaj nastao naglo nakon traume ili prometne nezgode, ili se pak radi o postupnom procesu? Treba imati na umu da 10-20 % pacijenata s CD spada u posttraumatsku kategoriju. Treba biti oprezan i razumjeti da distonija nakon traume može nastati nakon nekoliko dana ili čak do 12 mjeseci nakon ozljede.. Vrat takvih pacijenata je potrebno imobilizirati. Najčešće se kod pacijenata koji se prikazuju s akutnom distonijom vrata bez pretrpljene traume radi o akutnom tortikolisu koji je rezultat nepravilnog položaja tijekom spavanja. Taj problem se liječi konzervativno analgeticima, fizikalnom terapijom i obično potpuno prolazi u rok 1-2 tjedna. Za pacijente koji imaju CD neko vrijeme je karakteristično korištenje senzornih trikova (franc. *gestes antagonistiques),* kao što su diranje lica i slično, čime je moguće ublažiti neželjene pokrete. Gestes antagonistiques prisutne su u čak 80-ak % pacijenata (37,38). Potrebno je upitati se uzima li pacijent lijekove koje mogu potaknuti nastanak distonije? Također, važno je učiniti rendgenske slike vratne kralježnice kako bi se isključile spondiloza, skolioza i slična ortopedska stanja. Postoje razne skale kojima se procjenjuje težina motornih i nemotornih simptoma CD (39). Jedna od njih je i modificirana Tsui skala, kojom se procjenjuju isključivo motorni simptomi. Skala se sastoji od četiri dijela: A – amplituda abnormalnog položaja (nakrenutost, rotacija i ante/retro pomak), B – trajanje abnormalnog položaja (intermitentan ili konstantan), C – elevacija ramena, D – tremor (40).

Liječenje je najčešće simptomatsko, a može se podijeliti na farmakološko, operativno i fizikalnu terapiju. Farmakološko liječenje obuhvaća primjenu botulinum toksina, antikolinergika, dopaminskih antagonista te mišićnih relaksatora. Operativno liječenje obuhvaća perifernu denervaciju i duboku mozgovnu stimulaciju (eng. DBS - deep brain stimulation)(73,74). Etiološko liječenje je moguće u slučaju na L DOPU osjetljive distonije, distonije uzrokovane Wilsonovom bolešću, i nekih sekundarnih distonija (41). Lijek prvog izbora za liječenje CD je botulinum toksin (42-46). Toksin se primjenjuje intramuskularno injekcijom, prvi učinci su vidljivi otprilike nakon tjedan dana, a traju prosječno oko 3-4 mjeseca. Nuspojave su većinom blage, a uključuju: disfagiju, nazofaringitis, bol u vratu i glavobolju, suhoću usta, bol u leđima i proljev. Najčešće su nuspojave disfagija, bol i slabost mišića vrata (47). Većina istraživanja koristi ukupne pojedinačne doze incobotulinuma (jedna od dostupnih vrsta botulinum toksina A) od 120 -240 IU (eng.international units, hrv.internacionalna jedinica). Jedinica IU je ustvari LD50 (eng.lethal dose, hrv.letalna doza je medijan doze toksina od koje umire 50% ženskih jedinki iz skupine Swiss-Webster miševa težine 18-20 g nakon intraperitonealne injekcije)(89). Međutim, čini se da je moguće povisiti maksimalnu dozu na 400 U. Također, vremenski razmak između aplikacija može biti fleksibilan, obično od 5 do 20 tjedana (48,49,50) **.**Trajanje učinka je otprilike tri mjeseca (51). Pacijenti većinom iskazuju svoje zadovoljstvo uspjehom terapije s BoNT (52). Osim na motoričke simptome, BoNT pozitivno utječe na pridruženu bol, što je potvrđeno najvišom razinom dokaza (53). Osim BoNT, najčešće korišteni lijek je antikolinergik triheksifenidil, međutim utvrđeno je kako BTX ima značajno bolji učinak (54). U fokalnim distonijama praktički se ne koriste drugi sistemski lijekovi (dopaminski agonisti, benzodiazepini, mišićni relaksansi) koji se rabe u segmentalnim i generaliziranim distonijama.

1.4. Botulinum toksin

Botulinum toksin (skraćeno BoNT, BTX) produkt je Gram pozitivne anaerobne bakterije Clostridium botulinum. Ime je dobio od lat. botulus – kobasica. Naime, njemački liječnik i pjesnik Kerner prvi je 1820. godine primijetio trovanje na sebi i domaćim životinjama i nazvao ih „trovanje kobasicama“. Toksin izaziva mlohavu paralizu mišića, te su u skladu s time simptomi i znakovi botulizma sljedeći: prvi i nespecifični – mučnina, povraćanje, suhoća usta, zatim paraliza mišića glave i vrata – zamućen vid, diplopija, ptoza, midrijaza, disartrija, disfagija, te simetrično širenje paralize prema distalno. Također se javljaju simptomi disfunkcije autonomnog živčanog sustava – paralitički ileus, disfunkcija mokraćnog mjehura i retencija urina, smanjena salivacija i lakrimacija. Toksin se veže specifično na živčane

završetke koji koriste acetilkolin i blokira njegovu egzocitozu u sinaptičku pukotinu, a time i prijenos električnog signala na mišić i posljedično izaziva mlohavu paralizu mišića. Postoji četrdesetak sličnih, ali različitih tipova tog neurotoksina (najpoznatijih je osam, imenovani jednostavno A-H). Kod ljudi trovanje najčešće izazvaju tipovi A,B,E i vrlo rijetko F (55,56). Tipovi C i D izazivaju bolest samo kod životinja. Tipovi A i B koriste se kao medicinski pripravci za liječenje cervikalne distonije, blefarospazma, strabizma, spasticiteta gornjih udova, primarne aksilarne hiperhidroze i u kozmetičkim zahvatima uklanjanja bora. U Hrvatskoj su odobreni pripravci BoNT tipa A pod imenom „Xeomin“, koji se naziva još i NT 201 (neurotoksin 201) ili incobotulinum toksin (skraćenica INCO). Sam toksin tipa A je proteinska makromolekula težine 150 kDa, a sastoji se od dviju podjedinica (57). Ona veća (100 kDa) specifično se veže na kolinergičke živčane završetke. Nakon što se molekula unese endocitozom u završetak, gdje se prvo nalazi unutar vezikule nastale endocitozom, terminalni dio velike podjedinice napravi poru u vezikuli, pokida se disulfidna veza koja veže dvije podjedinice i ona manja (metaloproteaza) veže se na SNAP-25 protein u presinaptičkoj membrani. Time se onemogućuje vezanje VAMP/sinaptobrevina s površine vezikule koja nosi acetilkolin, tako sprečavajući njegovu egocitozu u sinaptičku pukotinu. U prirodnom obliku toksin je prisutan kao kompleks različitih makromolekularnih proteina, od kojih je biološki relevantan jedino sam BoNT (150 kDa) (60).

1.4.1. Tipovi botulinum toksina

Koji od tipova BoNT koristiti u liječenju CD? Zasada se pokazalo da pripravci tipa A i B imaju sličnu učinkovitost, ali čini se da tip A ima manji rizik od nuspojava (suhoća usta) (58,59). Od tri komercijalno dostupna pripravka botulinum toksina A (abobotulinumtoksinA – Dysport, skraćenica ABO; onabotulinumtoksinA – Botox, skraćenica ONA; i incobotulinumtoksinA – Xeomin), upravo se ovaj zadnji pokazao kao najčišći pripravak. Naime, Dysport i Botox sadrže ostale neaktivne/denaturirane proteine iz spomenutog prirodnog kompleksa (60). Čini se da upravo to daje potencijalnu prednost INCO-u u vidu manje imunogeničnosti i manjeg postotka pojave neutralizirajućih protutijela (61,62). Za ONA i INCO pokazana je slična učinkovitost u liječenju cervikalne distonije (63). Njihovo doziranje je također podjednako, za razliku od ABO kojeg je čini se potrebno dvostruko više za isti učinak (64).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- utvrditi utjecaj kontinuirane primjene botulinum toksina na težinu motoričkih simptoma;
- utvrditi utjecaj ukupne prosječne doze botulinum toksina na težinu motoričkih simptoma;
- utvrditi utjecaj učestalosti primjene botulinum toksina na težinu motoričkih simptoma;
- utvrditi utjecaj ukupne dužine perioda liječenja primjenom botulinum toksina na težinu motoričkih simptoma;
- utvrditi utjecaj dužine trajanja simptoma cervikalne distonije prije početka liječenja primjenom botulinum toksina na poboljšanje motoričkih simptoma;
- utvrditi utjecaj dobi i spola na poboljšanje motoričkih simptoma.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječno s povijesnim podatcima (75).

3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovao 41 pacijent s dijagnosticiranom cervikalnom distonijom. Bolesnici su liječeni u KBC-u Osijek u Ambulanti za botulinum toksin. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije ambulante za botulinum toksin u razdoblju od travnja do svibnja 2018. godine. Istraživanje je odobrilo etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek te KBC-a Osijek.

3.3. Metode

Za istraživanje je korišten upitnik konstruiran za potrebe ovog istraživanja u koji su uneseni sljedeći podatci: dob, spol, dužina trajanja simptoma CD, dužina perioda liječenja primjenom BoNT, doze apliciranog BoNT, prosječan godišnjih broj aplikacija BoNT i prosječan razmak između pojedinih aplikacija. Za procjenu težine motoričkih simptoma korištena je modificirana Tsui skala na početku liječenja, te zadnja procijenjena Tsui skala tijekom perioda liječenja. Modificirana Tsui skala sastoji se od četiri dijela. Prvi dio (A) definira tip distonije (tortikolis, nagib, antekolis i retrokolis), drugi dio (B) definira jesu li simptomi prisutni povremeno ili stalno, treći dio (C) boduje prisutnost i stupanj elevacije ramena i u kojem stupnju, dok se u četvrtom dijelu (D) boduje prisutnost tremora i njegova težina. Ukupni rezultat dobije se prema formuli (AxB)+C+D. Što je ukupni zbroj veći, to su simptomi CD teži. Također, za subjektivnu pacijentovu procjenu utjecaja terapije na poboljšanje boli I motoričkih simptoma je korišten kratki upitnik “Patients Global Impression of Change – Improvement scale”.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli

između skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom i Kruskal-Wallisovim testom. Ocjena povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho – ρ). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha=0,05. Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (76) (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 41 ispitaniku, od kojih je 26 (63 %) žena, i 15 (37 %) muškaraca. Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika je 60 godina (interkvartilnog raspona od 47 do 68 godina) u rasponu od 26 do 77 godina. Mjere sredine i raspršenja indeksa tjelesne mase pokazuju da su ispitanici većinom pretili, normalnu tjelesnu masu ima samo 15 (37 %) ispitanika. Prije terapije medijan trajanja simptoma je 6 godina (interkvartilnog raspona od 2,5 do 11,5 godina) (Tablica 1).

Tablica 1. Dob ispitanika, indeks tjelesne mase i ukupno trajanje simptoma do terapije

	Broj ispitanika	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum	Maksimum
Dob (godine)	41	60 (47 – 68)	26	77
Indeks tjelesne mase (ITM) (kg/m^2)	41	25,67 (23,23 – 27,63)	16,71	38,89
Ukupno trajanje simptoma prije terapije (godine)	41	6 (2,5 – 11,5)	0,5	20

Latenca pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije je medijana 7 dana (interkvartilnog raspona od 4 do 16 dana), a duljina terapijskog odgovora 2,5 mjeseca (interkvartilnog raspona od 1 do 4 mjeseca) (Tablica 2). Nema značajne razlike u vrijednosti početne i zadnje TSUI skale (Wilcoxonov test, P = 0,73).

Tablica 2. Vrijednosti ukupnog trajanja simptoma od zadnje aplikacije, dužina primjene i prosječna doza BoNT, prosječan godišnji broj aplikacija i vrijeme između pojedinih aplikacija, te vrijednosti TSUI skala zadnja.

	Broj ispitanika	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum	Maksimum
Dužina primjene BonT (godine)	41	3 (1 – 6,5)	1	11
Ukupni broj aplikacija	41	4 (3 – 8)	1	21
Prosječna doza BonT	41	203,3 (177,5 – 222,5)	98,3	281,7
Prosječan godišnji broj aplikacija	41	2 (1 – 2)	1	3
Prosječno vrijeme između aplikacija (mjeseci)	40	7 (6 – 11)	0,5	19

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost između ukupnog trajanja

simptoma prije početka liječenja, dužine primjene BoNT, ukupnog broja aplikacija BoNT, prosječne doze BoNT, prosječnoga godišnjeg broja aplikacija, prosječnog vremena između aplikacija te TSUI skale na početku liječenja i subjektivnog terapijskog odgovora za motoriku i bol te posljednjeg iznosa TSUI skale.

Najjača je pozitivna veza subjektivnog terapijskog odgovora za bol s prosječnom dozom BoNT (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = 0,494$ $P = 0,002$), zatim veza prve i posljednje TSUI skale (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = 0,450$ $P = 0,005$), dok su nešto slabije povezanosti, ali značajne, dužine primjene botulinum toksina i ukupan broj aplikacija sa subjektivnim terapijskim odgovorom za bol (Tablica 3).

Tablica 3. Povezanost između ukupnog trajanja simptoma prije početka liječenja, dužine primjene BoNT, ukupnog broja aplikacija BoNT, prosječne doze BoNT, prosječnog godišnjeg broja aplikacija, prosječnog vremena između aplikacija te TSUI skale na početku liječenja i subjektivnog terapijskog odgovora za motoriku i bol te posljednjeg iznosa TSUI skale.

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (*P* vrijednost)					
	PGIC motorika		TSUI skala zadnja		*PGIC bol	
	Rho	*P*	Rho	*P*	Rho	*P*
Ukupno trajanje simptoma (godine)	0.224	0,18	0.041	0,80	-0.068	0,69
Dužina primjene BoNT	0.154	0,36	-0.131	0,43	**0.337**	**0,04**
Ukupni broj aplikacija	0.268	0,11	-0.189	0,25	**0.359**	**0,03**
Prosječna doza BoNT	-0.190	0,26	0.264	0,10	**0.494**	**0,002**
Prosječan godišnji broj aplikacija	0.144	0,40	-0.006	0,97	-0.023	0,89
Prosječno vrijeme između aplikacija	-0.168	0,32	0.103	0,53	-0.142	0,40
TSUI skala početna	-0.152	0,37	**0.450**	**0,005**	0.230	0,17

*PGIC- Patients' Global Impression of Change Scale

Ispitanici koji su bili liječeni 5 i više godina (Mann Whitney U test, $P = 0,01$), primali više od 200 IU botulinum toksina (Mann Whitney U test, $P = 0,007$), te imali ukupan prosječan broj aplikacija veći od 10 (Mann Whitney U test, $P = 0,02$), postizali su značajno bolje rezultate na skali boli (Tablica 4).

Nema značajnih razlika u subjektivnom terapijskom odgovoru za motoriku i bol te posljednjem izmjerenom iznosu TSUI skale u odnosu na spol, dobne skupine, prosječno

vrijeme između aplikacija te ukupnom prosječnom broju aplikacija (Tablica 5).

Tablica 4. Subjektivni terapijski odgovor za motoriku i bol te posljednji izmjereni iznos TSUI skale u odnosu na dužinu liječenja, ukupnu prosječnu dozu botulinum toksina, prosječno vrijeme između aplikacija i ukupan prosječan broj aplikacija

	Medijan (interkvartilni raspon) *P* vrijednost					
	‡PGIC motorika	*P*	‡PGIC bol	*P*	TSUI skala zadnja	*P*
Dužina liječenja						
< 5 godina	40 (15 – 72)	0,27*	22 (0 – 55)	**0,01***	7,5 (5,3 – 11,5)	0,33*
≥ 5 godina	52 (41 – 71)		76 (58 – 89)		5 (4 – 10)	
Ukupna prosječna doza BoNT						
≤ 200 IU	46 (27 – 71)	0,98*	7,7 (0 – 52)	**0,007***	6 (4 - 8)	0,09*
> 200 IU	44 (31 – 72)		60 (36 – 88)		8 (5 – 13)	
Prosječno vrijeme između aplikacija						
< 6 mjeseci	41 (15 – 71)	0,46*	58 (17 – 85)	0,34*	7 (4,7 – 12,5)	0,86*
≥ 6 mjeseci	47 (34 – 72)		34 (0 – 81)		8 (4 – 10)	
Ukupan prosječan broj aplikacija						
< 5 puta	39 (10 – 73)		3,3 (0 – 59)		8 (5 – 11,5)	
5 – 10 puta	51 (38 – 71)	0,38†	50 (28 – 76)	**0,02**†	7,5 (4,5 – 9,8)	0,38†
> 10 puta	52 (40 – 70)		86 (64 – 91)		4,5 (2 – 13)	

*Mann Whitney U test;†Kruskal Wallis test; ‡PGIC- Patients' Global Impression of Change Scale

Nije uočen utjecaj spola, dobi i ukupnog trajanja simptoma na subjektivnu procjenu poboljšanja motoričkih simptoma, boli niti na težinu motoričkih simptoma bodovanih TSUI skalom.

Tablica 5. Subjektivni terapijski odgovor za motoriku i bol te posljednji izmjeren rezultat TSUI skale u odnosu na dob, spol i ukupnu dužinu trajanja simptoma

	Medijan (interkvartilni raspon) *P* vrijednost					
	‡PGIC motorika	*P*	‡PGIC bol	*P*	TSUI skala zadnja	*P*
Spol						
Muškarci	51 (30 – 72)	0,43*	34,4 (0 – 85)	0,74*	8 (5 – 11)	0,11*
Žene	40 (31 – 67)		50 (13 – 78)		6 (2 – 9)	
Dobne skupine						
do 40 godina	28 (13 – 58)		28 (0 – 67)		7 (4 – 15)	
40 - 60	43 (19 – 73)	0,39†	50 (0 – 77)	0,78†	8 (5 – 14)	0,59†
> 60 godina	51 (34 – 72)		39 (7 – 85)		7 (4 – 9)	
Ukupno trajanje simptoma						
do 5 godina	34 (13 – 56)		7,7 (0 – 88)		6 (4 – 8)	
5 – 10 godina	53 (19 – 68)	0,15†	25 (0 – 58)	0,13†	7 (4 – 11)	0,55†
> 10 godina	59 (39 – 72)		63 (37 – 86)		8 (5 – 11)	

*Mann Whitney U test;†Kruskal Wallis test; ‡PGIC- Patients' Global Impression of Change Scale

5. RASPRAVA

U istraživanju je obrađen 41 ispitanik, i to 63 % žena i 37 % muškaraca, medijana dobi od 60 godina. Prema indeksu tjelesne mase (medijan 25,67), većina naših ispitanika bila je pretila, dok je medijan ukupnog trajanja bolesti bio 6 godina.

Ispitanici kojima je BoNT apliciran više od 10 puta nisu ostvarili značajno veće poboljšanje motoričkih simptoma prema PGIC i TSUI skali, nasuprot onih ispitanika kojima je BoNT apliciran između 5 i 10 puta, te manje od 5 puta. Što se tiče utjecaja ukupne dužine perioda liječenja primjenom botulinum toksina na težinu motoričkih simptoma kod ispitanika, nije uočena povezanost dulje primjene i većeg poboljšanja motoričkih simptoma mjerenih PGIC i TSUI skalom nasuprot kraćoj primjeni (više od 5 godina ili jednako nasuprot manje od 5 godina primjene). Glede utjecaja ukupne prosječne doze botulinum toksina na težinu motoričkih simptoma nije uočena povezanost aplikacije većih ukupnih prosječnih doza i većeg poboljšanja motoričkih simptoma mjerenih PGIC i TSUI skalom nasuprot aplikaciji manjih ukupnih prosječnih doza (više ili jednako 200 IU nasuprot manje od 200 IU). Isto vrijedi i za utjecaj učestalosti primjene botulinum toksina na težinu motoričkih simptoma (uspoređivali smo prosječno vrijeme između aplikacija). Naime, primjena BoNT u intervalima kraćim od 6 mjeseci ne dovodi do većeg poboljšanja motoričkih simptoma mjerenih PGIC i TSUI skalom, nasuprot primjene BoNT u intervalima duljim od ili jednakima 6 mjeseci. Također, učestalost aplikacija BoNT u intervalima kraćim od 6 mjeseci nije povezana s većim smanjenjem boli mjerene pomoću PGIC, nasuprot primjene BoNT u intervalima duljim od ili jednakim 6 mjeseci.

Ipak, potrebno je spomenuti kako određene studije pokazuju da u stvarnim uvjetima postoji vremenski procjep od prestanka djelovanja BoNT do ponovne aplikacije (53). U tom periodu pacijenti ostaju lišeni pozitivnih učinaka terapije na simptome. Razlozi koji dovode do toga su strah pacijenata od potencijalnih štetnih nuspojava i želja da sami istraže duljinu djelovanja učinaka terapije (53). Također, u praksi postoji i problem pravovremene nabavke preparata botulinum toksina, koji dodatno produljuje period između aplikacija. Stoga, potrebno je razmišljati o ovim problemima u praksi i pokušati utjecati na to da se period od prestanka djelovanja BoNT do ponovne aplikacije maksimalno smanji na dobrobit pacijenata.

Što se tiče utjecaja dužine trajanja simptoma cervikalne distonije prije početka liječenja primjenom botulinum toksina na težinu motoričkih simptoma, uočeno je da nema povezanosti između kraćeg ukupnog trajanja (do 5 godina) simptoma CD i većeg poboljšanja motoričkih

simptoma mjerenih PGIC i TSUI skalom, nasuprot duljeg trajanja (preko 5 i preko 10 godina). Isto je uočeno za utjecaj dobi i spola na poboljšanje motoričkih simptoma. Naime, ispitanici mlađi od 40 godina nisu ostvarili značajno bolje rezultate na PGIC i TSUI skali nasuprot onima starijima od 40 godina, a ni muškarci ne pokazuju bolje iste te rezultate u odnosu na žene. Kada smo analizirali razliku između prve i posljednje TSUI skale, nismo uočili statistički značajnu razliku i utjecaj terapije na poboljšanje motoričkih simptoma tijekom vremenskog perioda. Iz svega je vidljivo da je učinak BoNT na motoričke simptome pacijenata s CD stabilan s obzirom na učestalost primjene, ukupnu duljinu primjene, ukupnu prosječnu dozu, ukupan broj aplikacija, dob, spol i ukupno trajanje simptoma. Neka istraživanja pokazala su da postoji efekt kumulativne primjene na poboljšanje rezultata motoričkih simptoma nakon šeste aplikacije, a koji je trajao narednih petnaest aplikacija (81,82). Međutim, moguće je da je to ustvari posljedica rezidualnog učinka samog BoNT od prošle aplikacije (81). U našem istraživanju nismo našli dokaz za takve potencijalne kumulativne efekte. Čini se da je vremensko ograničenje trajanja učinaka rezultat pupanja novih aksonalnih izdanaka i uspostavljanja novih neuromišićnih spojnica (85-87). Odmah se postavlja i pitanje pronalaska inhibitora tog procesa u svrhu produljenja djelovanje BoNT. Na to pitanje istraživači već počinju davati odgovor (88).

Međutim, kad govorimo o utjecaju ovih faktora na bol, on je ipak drukčiji od utjecaja na motoričke simptome. Uočena je povezanost dulje primjene BoNT i većeg poboljšanja boli mjerene PGIC skalom nasuprot kraćoj primjeni (dulje od 5 godina ili jednako nasuprot kraćoj od 5 godina primjene). Isto je uočeno za povezanost aplikacije većih ukupnih prosječnih doza na poboljšanje boli mjerene PGIC skalom, nasuprot aplikaciji manjih ukupnih prosječnih doza (manje od 200 IU nasuprot višoj ili jednako 200 IU). Trenutno je odobren raspon doza za incobotulinumtoksin 120 – 240 IU, stoga je zbog pozitivnog učinka većih doza na bol potrebno razmišljati o pomicanju gornje granice (80). Također, u našem istraživanju najjača je pozitivna veza subjektivnog terapijskog odgovora za bol s prosječnom dozom BoNT (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = 0{,}494$ $P = 0{,}002$), što dodatno govori u prilog prošloj tvrdnji. Ispitanici kojima je BoNT apliciran više od 10 puta ostvarili su značajno poboljšanje boli prema PGIC skali, nasuprot onima kojima je apliciran između 5 i 10 puta te manje od 5 puta. Što se tiče utjecaja dužine trajanja simptoma cervikalne distonije prije početka liječenja primjenom botulinum toksina na poboljšanje boli, uočeno je da nema povezanosti između kraćeg ukupnog trajanja (do 5 godina) simptoma CD i većeg poboljšanja boli mjerene PGIC skalom, nasuprot duljem trajanju (preko 5 i preko 10 godina). Za utjecaj dobi i spola na poboljšanje boli uočeno je da ispitanici mlađi od 40 godina starosti nisu ostvarivali značajno

bolje rezultate na PGIC skali nasuprot onima starijima od 40 godina, također, nije bilo razlike među različitim spolovima prema ovim kriterijima. Čini se dakle da dugotrajna i kontinuirana uporaba BoNT ima bolji utjecaj na bolnost nego na motoričke simptome kod CD, što znači da je potrebno poticati pacijente da budu što redovitiji u dolascima na terapiju i pripomognu smanjiti vremenski procjep između aplikacija (53). Također, važno je znati da je bol glavni uzrok koji potakne pacijente da potraže pomoć zbog CD (84). Bol je faktor koji uvelike utječe na kvalitetu života pacijenata (83) te je prisutna u gotovo 90% oboljelih od CD (84). I u drugim je istraživanjima primjećeno kako je utjecaj na bol trajniji od utjecaja na mišićnu kontrakciju (92). Uzrok ove razlike između utjecaja terapije na motoričke simptome i bol vjerojatno leži u različitom patomehanizmu nastanka ovih simptoma. Zadnjih je godina otkriveno kako se BoNT, ili barem jedan dio te makromolekule, prenosi retrogradnim aksonskim transportom, te tako sa periferije dospijeva u centralni živčani sustav (91). Također je otkriveno kako utječe i na Schwannove stanice te na razne molekularne posrednike boli i upale (93,94). Jedan dio istraživača koji sudjeluje u debati oko analgetskog mehanizma ovog toksina smatra da su za njega zasluži centralni učinci, i pokazano je kako BoNT djeluje na bilateralnu i zrcalnu bol, koje su centralnog porijekla. Međutim, enzimatska aktivnost i prisutnost u CNS-u nakon periferne primjene utvrđena je ne samo u senzornom, već i u motornom korteksu, što pokazuje da definitivno imamo još štošta za naučiti o mehanizmima djelovanja ove interesantne, opasne ali i korisne tvari (95).

Ograničenje ove kliničke studije maleni je statistički uzorak te se rezultati moraju interpretirati s oprezom.

6. ZAKLJUČCI

- veći ukupni broj aplikacija ima utjecaj na subjektivnu procjenu poboljšanja bolnosti
- veće ukupne prosječne doze BoNT-a imaju utjecaj na subjektivnu procjenu poboljšanja bolnosti
- veća ukupna dužina perioda liječenja sa BoNT ima utjecaj na subjektivnu procjenu poboljšanja bolnosti
- veći ukupni broj aplikacija BoNT-a nema utjecaja niti na subjektivnu procjenu poboljšanja motoričkih simptoma niti na objektivnu težinu motoričkih simptoma
- veće ukupne prosječne doze BoNT-a nemaju utjecaja niti na subjektivnu procjenu poboljšanja motoričkih simptoma niti na objektivnu težinu motoričkih simptoma
- veća učestalost primjene BoNT-a nema utjecaja na subjektivnu procjenu poboljšanja motoričkih simptoma i bolnosti te objektivnu težinu motoričkih simptoma
- veća ukupna dužina perioda liječenja BoNT-a nema utjecaja niti na subjektivnu procjenu poboljšanja motoričkih simptoma niti na objektivnu težinu motoričkih simptoma
- veća dužina trajanja simptoma cervikalne distonije prije početka liječenja primjenom botulinum toksina nema utjecaja niti na subjektivnu procjenu poboljšanja motoričkih simptoma i boli niti na objektivnu težinu motoričkih simptoma
- nismo uočili utjecaj spola na subjektivnu procjenu poboljšanja motoričkih simptoma i bolnosti te objektivnu težinu motoričkih simptoma
- nismo uočili utjecaj dobi na subjektivnu procjenu poboljšanja motoričkih simptoma i bolnosti te objektivnu težinu motoričkih simptoma

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj dužine liječenja, latencije između dviju aplikacija, ukupne prosječne doze, učestalosti primjene botulinum toksina, dužine trajanja simptoma cervikalne distonije, dobi i spola na poboljšanje motoričkih simptoma i bolnosti kod oboljelih od cervikalne distonije.

Ustroj studije: presječna s povijesnim podatcima.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovao 41 pacijent s dijagnosticiranom cervikalnom distonijom. Bolesnici su liječeni u KBC-u Osijek u Ambulanti za botulinum toksin. Za istraži vanje je korišten upitnik konstruiran za potrebe ovog istraživanja, a za procjenu težine motori čkih simptoma korištena je modificirana Tsui skala na početku liječenja, te zadnja procijenjen a Tsui skala tijekom perioda liječenja. Također, za subjektivnu pacijentovu procjenu utjecaja t erapije na poboljšanje boli i motoričkih simptoma korišten je kratki upitnik "Patients Global I mpression of Change – Improvement scale".

Rezultati: uočili smo značajan utjecaj većeg ukupnog broja aplikacija, veće ukupne prosječne doze te veće ukupne dužine perioda liječenja primjenom BoNT-a na subjektivnu procjenu poboljšanja bolnosti. Nismo uočili utjecaj broja aplikacija, prosječne doze i veće učestalosti primjene BoNT-a, latencije između dviju aplikacija, veće ukupne dužine perioda liječenja, veće dužine trajanja simptoma, dobi i spola na poboljšanje motoričkih simptoma (niti na subjektivnu, niti na objektivnu procjenu). Također nismo uočili utjecaj učestalosti primjene BoNT-a, ukupne dužinu trajanja simptoma, doba i spola na subjektivnu procjenu bolnosti.

Zaključak: Povećanje ukupnog broj aplikacija, ukupne prosječne doze BoNT-a te ukupne dužine perioda liječenja ima bolji učinak na bolnost kod bolesnika sa cervikalnom distonijom.

Ključne riječi: *cervikalna distonija; motorički simptomi; bol; botulinum toksin*

8. SUMMARY

Objectives: The objective of this research was to determine the effect of total length of treatment period, latency between two separate applications, total average dose, frequency of application of botulinum toxin, as well as duration of symptoms, age and sex on the severity of motor symptoms and pain in patients with cervical dystonia.

Study design: cross-sectional with historical data

Participants and methods: The research included 41 patients diagnosed with cervical dystonia. The patients were treated in the Neurology Clinic of Clinical Hospital Centre in Osijek. As a research tool there was used a questionnaire designed for this research. For the evaluation of severity of motor symptoms, the modified Tsui scale was used, assessed during the first and during the last recorded visit to the clinic. Also, a short questionnaire "Patients Global Impression of Change – Improvement scale" was used for the assessment of patient`s subjective evaluation of effects of the therapy onto the perceived pain and motor symptoms.

Results: It was found out, that larger total number of applications, larger total average doses and longer total duration of treatment period have a significant effect onto the patients' subjective assessment of pain improvement. The effect of number of applications, average dose and larger frequency of BoNT application, as well as the effect of age, sex, longer total duration of treatment period, longer duration of symptoms and longer latency between two separate applications onto the motor symptoms improvement (both subjective and objective assessment) was found not to be significant. Also, we did not find a significant effect of frequency of application, total duration of symptoms, age and sex onto the subjective assessment of pain.

Conclusion: Both larger total number of applications and the larger average BoNT doses as well as the total length of treatment have a better effect on pain improvement in patients with cervical dystonia.

Keywords*: cervical dystonia; motor symptoms; pain; botulinum toxin*

9. LITERATURA

1. Werle RW, Takeda SY, Zonta MB, Guimarães AT, Teive HA. The physical, social and emotional aspects are the most affected in the quality of life of the patients with cervical dystonia. Arq Neuropsiquiatr. 2014 Jun;72(6):405-10.
2. Jankovic J, Adler CH, Charles D, Comella C, Stacy M, Schwartz M, et al. Primary results from the cervical dystonia patient registry for observation of onabotulinumtoxina efficacy (CD PROBE). J Neurol Sci. 2015 Feb 15;349(1-2):84-93.
3. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. Brain. 2012 Jun;135(Pt 6):1668-81
4. Dressler D, Paus S, Seitzinger A, Gebhardt B, Kupsch A. Long-term efficacy and safety of incobotulinumtoxinA injections in patients with cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Sep;84(9):1014-9.
5. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol. 2000 Oct;247(10):787-92.
6. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2012 Dec;27(14):1789-96
7. Stacy M. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of cervical dystonia. Neurol Clin. 2008 May;26 Suppl 1:23-42.
8. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. Mov Disord. 1991;6(2):119-26.
9. Jankovic J, Adler CH, Charles PD, Comella C, Stacy M, Schwartz M, i sur. Rationale and design of a prospective study: Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnaBotulinumtoxinA Efficacy (CD PROBE). BMC Neurol. 2011 Nov 4;11:140.
10. H. A. Jinnah, Alfredo Berardelli, Cynthia Comella, Giovanni Defazio, Mahlon DeLong, Stewart Factor, i sur. for the Dystonia Coalition Investigators. The Focal Dystonias: Current Views and Challenges for Future Research. Mov Disord. 2013 Jun 15;28(7):926-43.
11. Alberto Albanese, Kailash Bhatia, Susan B. Bressman, Mahlon R. DeLong, Stanley Fahn, Victor S.C. Fung, i sur. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013 Jun 15;28(7):863-73
12. Klein C. Genetics in dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Jan;20 Suppl 1:S137-42.

13. Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, Vemula SR, Perlmutter JS, Wszolek ZK, i sur. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. Ann Neurol. 2012 Apr;71(4):458-69
14. Charlesworth G, Plagnol V, Holmström KM, Bras J, Sheerin UM, Preza E, i sur. Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. Am J Hum Genet. 2012 Dec 7;91(6):1041-50
15. Kumar KR, Lohmann K, Masuho I, Miyamoto R, Ferbert A, Lohnau T, i sur. Mutations in *GNAL*: A Novel Cause of Craniocervical Dystonia. JAMA Neurol. 2014 Apr;71(4):490-4.
16. Zhou Q, Chen Y, Yang J, Cao B, Wei Q, Ou R, i sur. Association analysis of *TOR1A* polymorphisms rs2296793 and rs3842225 in a Chinese population with cervical dystonia. Neurosci Lett. 2016 Jan 26;612:185-188.
17. Jona JZ. Posterior cervical torticollis caused by birth trauma. J Pediatr Surg. 1995 Oct;30(10):1526-7.
18. O'Riordan S, Hutchinson M. Cervical dystonia following peripheral trauma--a case-control study. J Neurol. 2004 Feb;251(2):150-5.
19. Ikeda K, Yanagihashi M, Sawada M, Hanashiro S, Kawabe K, Iwasaki Y. Donepezil-induced cervical dystonia in Alzheimer's disease: a case report and literature review of dystonia due to cholinesterase inhibitors. Intern Med. 2014;53(9):1007-10.
20. Morgan RJ, Dolenc TJ. Escitalopram-Induced Progressive Cervical Dystonia. Psychosomatics. 2015 Sep-Oct;56(5):572-5.
21. Yagi Y, Watanabe Y, Yokote H, Amino T, Kamata T. Cervical dystonia in an Alzheimer's disease patient treated with donepezil. Acta Neurol Belg. 2013 Sep;113(3):363-4.
22. Takemoto M, Ikenaga M, Tanaka C, Sonobe M, Shikata J. Cervical dystonia induced by cervical spine surgery: a case report. Spine (Phila Pa 1976). 2006 Jan 1;31(1):E31-4.
23. Molho ES, Factor SA. Basal ganglia infarction as a possible cause of cervical dystonia. Mov Disord. 1993 Apr;8(2):213-6.
24. Hasegawa J, Tateda M, Hidaka H, Sagai S, Nakanome A, Katagiri K, i sur. Tohoku J Exp Med. 2007 Sep;213(1):99-104.
25. Harries PG. Retropharyngeal abscess and acute torticollis. J Laryngol Otol. 1997 Dec;111(12):1183-5.
26. Baizabal-Carvallo JF[1], Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. Mov Disord. 2012 Jul;27(8):935-46.
27. Delnooz CC, Pasman JW, Beckmann CF, van de Warrenburg BP. Altered striatal and pallidal connectivity in cervical dystonia. Brain Struct Funct. 2015 Jan;220(1):513-23.
28. Zoons E, Booij J, Nederveen AJ, Dijk JM, Tijssen MA. Structural, functional and

molecular imaging of the brain in primary focal dystonia--a review. Neuroimage. 2011 Jun1;56(3):1011-20

29. Avenali M, De Icco R, Tinazzi M, Defazio G, Tronconi L, Sandrini G, i sur. Pain in focal dystonias – a focused review to address an important component of the disease. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Apr 27. pii: S1353-8020(18)30218-9.
30. Charles PD, Adler CH, Stacy M, Comella C, Jankovic J, Manack Adams A, i sur. Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy). J Neurol. 2014 Jul;261(7):1309-19.
31. Shaikh AG, Zee DS, Jinnah HA. Oscillatory head movements in cervical dystonia: Dystonia, tremor, or both? Mov Disord. 2015 May;30(6):834-42.
32. Schiebler S, Schmidt A, Zittel S, Bäumer T, Gerloff C, Klein C, i sur. Arm tremor in cervical dystonia--is it a manifestation of dystonia or essential tremor? Mov Disord. 2011 Aug 15;26(10):1789-92.
33. Elble RJ. Defining dystonic tremor. Curr Neuropharmacol. 2013 Jan;11(1):48-52.
34. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Apr;20(4):405-8.
35. Vesna Brinar i sur., Neurologija za medicinare, 1. izd, Zagreb, Medicinska naklada, 2009.
36. Cloud LJ, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. Expert Opin Pharmacother. 2010 Jan;11(1):5-15.
37. Norris SA, Jinnah HA, Espay AJ, Klein C, Brüggemann N, Barbano RL, i sur. Clinical and Demographic Characteristics Related to Onset Site and Spread of Cervical Dystonia.MovDisord.2016Dec;31(12):1874-188.
38. Patel N, Hanfelt J, Marsh L, Jankovic J; members of the Dystonia Coalition. Alleviating manoeuvres (sensory tricks) in cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Aug;85(8):882-4.
39. Jost WH, Hefter H, Stenner A, Reichel G. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. J Neural Transm (Vienna). 2013 Mar;120(3):487-96
40. Zetterberg L, Halvorsen K, Farnstrand C, Lundstrom E, Lindmark B, Aquilonius SM. Objective assessment of cervical dystonia: a pilot study. Acta Neurol Scand 2005: 112: 248–253.
41. Simon RP, Greenberg D, Aminoff MJ, Lange Clinical Neurology, 10. Izd, USA,

McGraw Hill, 2015.

42. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, Duzynski W, Khatkova S, Marti MJ, i sur. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. J Neurol. 2015 Oct;262(10):2201-13.
43. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, Hanschmann A, Grafe S; U.S. XEOMIN Cervical Dystonia Study Group. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN®, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. J Neurol Sci. 2011 Sep 15;308(1-2):103-9.
44. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-Term Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Dystonia. Toxins (Basel). 2013 Feb 4;5(2):249-66.
45. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, i sur.; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2008 May 6;70(19):1699-706.
46. Truong D, Brodsky M, Lew M, Brashear A, Jankovic J, Molho E, i sur.; 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.
47. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, i sur. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013 Jun 15;28(7):863-73
48. Pagan FL, Harrison A. A guide to dosing in the treatment of cervical dystonia and blepharospasm with Xeomin®: a new botulinum neurotoxin A. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jun;18(5):441-5.
49. Evidente VG, Truong D, Jankovic J, Comella CL, Grafe S, Hanschmann A. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) injected for blepharospasm or cervical dystonia according to patient needs is well tolerated. J Neurol Sci. 2014 Nov 15;346(1-2):116-20.
50. Evidente VG, Fernandez HH, LeDoux MS, Brashear A, Grafe S, Hanschmann A, i sur. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin(®)) in cervical dystonia. J Neural Transm (Vienna). 2013 Dec;120(12):1699-707.
51. Dressler D, Tacik P, Saberi FA. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: duration of therapeutic effects. J Neural Transm (Vienna). 2015 Feb;122(2):297-300.
52. Sethi KD, Rodriguez R, Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-

sectional survey of patients with cervical dystonia. J Med Econ. 2012;15(3):419-23.

53. Jabbari B, Machado D.Treatment of refractory pain with botulinum toxins--an evidence-based review. Pain Med. 2011 Nov;12(11):1594-606
54. Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, van Weerden TW, Brunt ER, i sur. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. Neurology. 1996 Apr;46(4):1066-72.
55. Ornella Rossetto, Marco Pirazzini & Cesare Montecucco. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. Nat Rev Microbiol. 2014 Aug;12(8):535-49.
56. Marco Pirazzini, Ornella Rossetto, Roberto Eleopra, and Cesare Montecucco. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. Pharmacol Rev. 2017 Apr;69(2):200-235.
57. Lacy DB[1], Tepp W, Cohen AC, DasGupta BR, Stevens RC. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. Nat Struct Biol. 1998 Oct;5(10):898-902.
58. Duarte GS, Castelão M, Rodrigues FB, Marques RE, Ferreira J, Sampaio C, i sur. Botulinum toxin type A versus botulinum toxin type B for cervical dystonia. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 26;10:CD004314. Review.
59. Han Y, Stevens AL, Dashtipour K, Hauser RA, Mari Z . A mixed treatment comparison to compare the efficacy and safety of botulinum toxin treatments for cervical dystonia. J Neurol. 2016 Apr;263(4):772-80.
60. Frevert J. Content of botulinum neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. Drugs R D. 2010;10(2):67-73.
61. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, i sur. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013 Jun 15;28(7):863-73.
62. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. J Neural Transm (Vienna). 2013 Feb;120(2):275-90.
63. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S., i sur. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. Neurology. 2005 Jun 14;64(11):1949-51.
64. Sharova AA . Comparison of different consensuses of BTXA in different countries. J Cosmet Dermatol. 2016 Dec;15(4):540-548.
65. Finsterer J, Maeztu C, Revuelta GJ, Reichel G, Truong D. Collum-caput (COL-CAP) concept for conceptual anterocollis, anterocaput, and forward sagittal shift. J Neurol Sci. 2015 Aug 15;355(1-2):37-43.

66. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Apr;20(4):405-8.
67. Avanzino L, Martino D, Marchese R, Aniello MS, Minafra B, Superbo M, i sur. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. Eur J Neurol. 2010 Apr;17(4):576-81
68. Trotti LM, Esper CD, Feustel PJ, Bliwise DL, Factor SA. Excessive daytime sleepiness in cervical dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2009 Dec;15(10):784-6.
69. Moraru E, Schnider P, Wimmer A, Wenzel T, Birner P, Griengl H, Auff E. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: implications for clinical management. Depress Anxiety. 2002;16(3):100-3.
70. Müller J, Kemmler G, Wissel J, Schneider A, Voller B, Grossmann J, i sur. ; Austrian Botulinum Toxin and Dystonia Study Group. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. J Neurol. 2002 Jul;249(7):842-6.
71. Smit M, Kuiper A, Han V, Jiawan VC, Douma G, van Harten B, i sur. Psychiatric co-morbidity is highly prevalent in idiopathic cervical dystonia and significantly influences health-related quality of life: Results of a controlled study. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Sep;30:7-12.
72. Tomic S, Petkovic I, Pucic T, Resan B, Juric S, Rotim T. Cervical dystonia and quality of life. Acta Neurol Belg. 2016 Dec;116(4):589-592.
73. Ostrem JL, Racine CA, Glass GA, Grace JK, Volz MM, Heath SL, i sur. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. Neurology. 2011 Mar 8;76(10):870-8.
74. Wang J, Li J, Han L, Guo S, Wang L, Xiong Z, i sur. Selective peripheral denervation for the treatment of spasmodic torticollis: long-term follow-up results from 648 patients. Acta Neurochir (Wien). 2015 Mar;157(3):427-33; discussion 433.
75. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
76. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
77. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-term efficacy, safety, and side effect profile of botulinum toxin in dystonia: a 20-year follow-up. Toxicon. 2014 Nov;90:344-8.
78. Evidente VG, Pappert EJ. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia: the science of dosing. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2014 Nov 12;4:273.
79. Wissel J. Towards flexible and tailored botulinum neurotoxin dosing regimens for focal

dystonia and spasticity – Insights from recent studies . Toxicon. 2018 Jun 1;147:100-106.

80. Kessler KR, Skutta M, Benecke R for the German Dystonia Study Group. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. J Neurol. 1999 Apr;246(4):265-74.
81. Brans JW, Lindeboom R, Aramideh M, Speelman JD. Long-term effect of botulinum toxin on impairment and functional health in cervical dystonia. Neurology. 1998 May;50(5):1461-3.
82. Novak I, Campbell L, Boyce M, Fung VS, Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for cervical dystonia and other causes of hypertonia of the neck: international consensus statement. Eur J Neurol. 2010 Aug; 17 Suppl 2():94-108.
83. Camfield L, Ben-Shlomo Y, Warner TT, Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group. Impact of cervical dystonia on quality of life. Mov Disord. 2002 Jul; 17(4):838-41.
84. Brin M., Brashear A., Mordaunt J. Effect of botulinum toxin type A (BoNT-A) therapy on pain frequency and intensity in patients with cervical dystonia. Cephalalgia. 2003;23:743.
85. Wenzel RG . Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. Am J Health Syst Pharm. 2004 Nov 15;61(22 Suppl 6):S5-10.
86. Pamphlett R. Early terminal and nodal sprouting of motor axons after botulinum toxin. J Neurol Sci. 1989 Sep;92(2-3):181-92.
87. Bonner PH, Friedli AF, Baker RS. Botulinum A toxin stimulates neurite branching in nerve-muscle cocultures. Brain Res Dev Brain Res. 1994 May 13;79(1):39-46.
88. Jiang H, Xiang Y, Hu X, Cai H. Acrylamide inhibits nerve sprouting induced by botulinum toxin type A. Neural Regen Res. 2014 Aug 15;9(16):1525-31.
89. Nigam PK, Nigam A. BOTULINUM TOXIN. Indian J Dermatol. 2010 Jan-Mar; 55(1): 8–14.
90. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. Eur J Pain. 2004 Aug;8(4):283-91.
91. Restani L, Giribaldi F, Manich M, Bercsenyi K, Menendez G, Rossetto O, i sur. Botulinum neurotoxins A and E undergo retrograde axonal transport in primary motor neurons. PLoS Pathog. 2012 Dec;8(12):e1003087
92. Freund B, Schwartz M. Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A. J Pain. 2003 Apr;4(3):159-65.

93. Zychowska M, Rojewska E, Makuch W, Luvisetto S, Pavone F, Marinelli S, i sur. Participation of pro- and anti-nociceptive interleukins in botulinum toxin A-induced analgesia in a rat model of neuropathic pain. Eur J Pharmacol. 2016 Nov 15;791:377-388.
94. Marinelli S, Vacca V, Ricordy R, Uggenti C, Tata AM, Luvisetto S, i sur. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. PLoS One. 2012;7(10):e47977
95. Lackovic Z, Bach-Rojecky L, Drinovac Vlah V. Botulinum toxin: Central or peripheral mechanism of action? Parkinsonism Relat Disord. 2018 Jan Suppl 1:S46 -3

10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

- Ime i prezime: Marko Tomašević
- Datum i mjesto rođenja: 2. lipnja 1992., Zagreb, Hrvatska
- Adresa stanovanja: Jakova Gotovca 2, Našice, Republika Hrvatska
- Telefon: +385 (91) 6132277
- E-mail: markotomasevic1@yahoo.com
- Medicinski fakultet Osijek
- Cara Hadrijana 10E, 31000 Osijek
- Tel: 031/ 512 800
- Sveučilište J .J. Strossmayera u Osijeku

Školovanje:

- Osnovna škola Dore Pejačević, Našice, 1999. – 2007.
- Osnovna glazbena škola Kontesa Dora Pejačević, Našice, 2001. – 2007.
- Srednja škola Isidora Kršnjavoga, Našice, 2007.-2011.
- Fakultet elektrotehnike i računarstva, Osijek, 2011.-2012.
- Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Studij medicine, 2012. – 2018.

Aktivnosti:

- Volonter u Udruzi studenata medicine CroMSIC – asistent lokalnog dužnosnika 2015.-2016., lokalni dužnosnik u odboru za seksualno i reproduktivno zdravlje 2016.-2017.
- Organizacija predavanja i edukativnih štandova u sklopu Svjetskog dana borbe protiv HIV/AIDS-a (eng. World AIDS Day, WAD), 2017.
- Sudjelovanje na manifestaciji Tjedan Mozga u organizaciji SENZOS-a, 2015.
- Sudjelovanje na manifestaciji Tjedan znanja i vještina u organizaciji EMSA-e, 2016.
- Sudjelovanje u bilateralnoj međunarodnoj razmjeni studenata u organizaciji IFMSA-e, Valencija, Španjolska, 2013.
- Sudjelovanje u bilateralnoj međunarodnoj razmjeni studenata u organizaciji IFMSA-e, Lodz, Poljska, 2015.
- Sudjelovanje na ERASMUS+ programu, studijski boravak na Warsaw University of Medicine, Varšava, Poljska, 2017.