

Učestalost i težina autonomnih poremećaja u bolesnika sa idiopatskom cervikalnom distonijom

Beblje, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:201678>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Dora Beblje

UČESTALOST I TEŽINA
AUTONOMNIH POREMEĆAJA U
BOLESNIKA SA IDIOPATSKOM
CERVIKALNOM DISTONIJOM

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Diplomski rad je ostvaren na Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta Osijek, u sastavu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor: doc. dr. sc. Svetlana Tomić, prim. dr. med.

Diplomski rad ima 27 listova, 5 tablica i 1 slika.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija i etiologija	1
1.2. Klasifikacija	2
1.3. Klinička slika	3
1.3.1. Poremećaji autonomne funkcije	3
1.4. Dijagnoza	4
1.5. Liječenje	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	8
4. REZULTATI	9
5. RASPRAVA	14
6. ZAKLJUČCI	17
7. SAŽETAK	18
8. SUMMARY	19
9. LITERATURA	20
10. ŽIVOTOPIS	27

1. UVOD

Cervikalna distonija je poremećaj pokreta u kojem nevoljne mišićne kontrakcije rezultiraju zauzimanjem abnormalnog položaja glave i vrata i/ili njihovim abnormalnim pokretanjem poput uvijanja, naginjanja i trzanja. Nerijetko je praćena tremorom. Motorički simptomi se liječe izazivanjem pareze zahvaćenih mišića koja se postiže primjenom botulinum toksina (1, 2, 3). Bolesnici oboljeli od cervikalne distonije mogu imati i pridružene nemotoričke simptome uključujući bol i psihičke poremećaje kao najčešće (4, 5), koji doprinose onesposobljenju i smanjenju kvalitete života ovih bolesnika (5, 6, 7). Iako još nedovoljno istraženi, u rutinskoj praksi se prepoznaje važnost dijagnosticiranja i zbrinjavanja nemotoričkih simptoma zajedno uz one motoričke (7, 8).

1.1. Epidemiologija i etiologija

Primarna distonija je nakon esencijalnog tremora i Parkinsonove bolesti, treći najčešći poremećaj pokreta (9), te je cervikalna distonija najčešća fokalna distonija. Prevalencija se procjenjuje na 20 – 4100/1000000 slučajeva. Prosječna dob pojave prvih simptoma iznosi 42 godine. Žene češće obolijevaju od muškaraca u omjeru 2 : 1 (10, 11).

Etiologija distonija nije u potpunosti jasna. Distonije mogu biti nasljedne, stečene ili nepoznatog uzroka (12). Naziv „primarna“ još se uvijek koristi za distonije koje imaju genetski poremećaj u podlozi ili su idiopatske, bez jasnog uzroka (13). Simptomi distonije pripisuju se disfunkciji bazalnih ganglija koja dovodi do dezinhibicije talamusa i posljedično povećane aktivnosti talamo-kortikalnih putova (14). Neka istraživanja predlažu promatranje cervikalne distonije kao poremećaja integracije neuralnih mreža zbog opisanih abnormalnosti i u drugim područjima mozga: cerebelumu, prefrontalnom korteksu, srednjem mozgu, motoričkom i somatosenzoričkom korteksu (15, 16). Ove spoznaje mogle bi pridonijeti i razumijevanju nekih nemotoričkih manifestacija cervikalne distonije (17). Sekundarni oblici cervikalne distonije mogu nastati uslijed perinatalne ozljede glave (18), infekcija (19), autoimunih uzroka (20), primjene lijekova (21, 22), vaskularnih uzroka (ishemija, krvarenje, aneurizma) (23), ozljeda glave (24) i kirurških ozljeda (25).

1.2. Klasifikacija

Distonije se klasificiraju prema dvije osi – kliničkoj i etiološkoj (12, 13). Kroz etiološku os se definira nasljednost, stečenost ili nepoznati uzrok distonije. Nasljedne distonije se dijele prema genskom poremećaju na autosomno dominantne, autosomno recesivne, X-vezane i mitohondrijske; stečene s obzirom na urođeni uzrok distonije; dok distonije nepoznatog uzroka mogu biti sporadične ili familijarne. Kliničke značajke koje se opisuju su dob početka bolesti, tijek bolesti, topografska zahvaćenost tijela te udruženost s drugim stanjima. Prema dobi kada su započeli simptomi, razlikujemo distonije koje se pojavljuju u ranom djetinjstvu (od rođenja do 2. godine), djetinjstvu (3. – 12. godine), adolescenciji (13. – 20. godine), ranoj odrasloj dobi (21. – 40. godine) ili kasnoj odrasloj dobi (nakon 40. godine). Distonije mogu imati statičan ili progresivan tijek bolesti s obzirom na promjene u proširenosti i težini simptoma tijekom vremena, te su ovisno o varijabilnosti fenotipa perzistentne (simptomi distonije su konstantni kroz dan), paroksizmalne (distonične tegobe su najčešće izazvane određenim okidačem), diurnalne (težina i pojavnost simptoma nisu postojani preko dana) ili radnja – specifične (simptomi se pojavljuju prilikom izvođenja specifične radnje). Distonije se prema anatomske zahvaćenosti tijela dijele na one koje pogađaju jednu regiju tijela (fokalne), dvije ili više susjednih regija (segmentalne), dvije ili više regija tijela koje nisu kontinuirane (multifokalne), te koje zahvaćaju trup i minimalno još dvije regije (generalizirane) i koje zahvaćaju više regija jedne strane tijela (hemidistonije). Dodatno, uz navedene kliničke karakteristike, distonije se mogu javiti samostalno (izolirane) ili biti udružene s drugim stanjima (kombinirane i kompleksne) (12).

Cervikalna distonija je vrsta fokalne distonije. Prema dobi pojave simptoma se dijeli na ranu i kasnu, ovisno jesu li se simptomi pojavili prije ili nakon 26. godine života, a etiološki na primarnu (idiopatsku) ili sekundarnu (stečenu) (26). Cervikalna distonija je najčešće idiopatska (10, 27) što znači da joj se ne nalazi jasno definirani uzrok u fizikalnom pregledu, povijesti bolesti ili anamnezi bolesnika (28, 29). Prema Col-Cap konceptu, skraćeno od *collis – caput*, podjela cervikalne distonije se vrši s obzirom na to kako zahvaćeni mišići mijenjaju položaj vratne kralježnice ('*collum*' tip), glave ('*caput*' tip) ili oboje, te je opisano 11 podtipova: tortikolis, tortikaput, laterokolis, laterokaput, retrokolis, retrokaput, anterokolis, anterokaput, lateralni pomak te prednji i stražnji sagitalni pomak (30, 31). Definiranje cervikalne distonije po Col-Cap konceptu pridonosi olakšanom izboru mjesta apliciranja botulinum toksina i time boljem terapijskom odgovoru (32).

1.3. Klinička slika

Klinička slika je varijabilna među oboljelim od cervikalne distonije ovisno o načinu prezentiranja motoričkih simptoma i prisutnosti nemotoričkih. Bolesnicima se motorički simptomi mogu u početku pojaviti kao osjećaj „povlačenja“ vrata i nevoljnog kretanja glave poput naginjanja, izvijanja ili trzanja (28, 33). Te kretnje, kao i abnormalni položaji, glave i/ili vrata se mogu događati u frontalnoj, sagitalnoj i transverzalnoj ravnini (34). Prema Col-Cap konceptu razlikuje se 11 položaja, a nevoljne kretnje se u većini slučajeva prezentiraju kao kombinacija podtipova (30). Najčešće se manifestiraju tortikaput i laterokaput (34). Motoričkim obilježjima pripada i tremor glave koji može biti prisutan (35 – 38). Senzoričkim trikom tzv. antagonističkom gestom (39), primjerice dodirivanjem područja lica rukom, neki oboljeli mogu reducirati ili u potpunosti umiriti svoje motoričke simptome (40, 41). Ovaj se neobičan fenomen može kroz godine izgubiti ili bolesnici moraju potražiti novi “trik“ za ublažavanje simptoma (42). Bol u 67 – 75 % slučajeva prati motoričke simptome (43) te se češće javlja u bolesnika koji imaju devijacije položaja glave (*caput* tip cervikalne distonije) (44). Među nemotoričkim simptomima, osim boli (45 – 48), navode se psihički poremećaji – depresija, anksioznost (7, 43, 49 – 53) i socijalna fobija (54), poremećaji spavanja (55 – 57), kognitivni poremećaji (58 – 60), seksualna disfunkcija (61, 62), autonomna disfunkcija (63) i drugi. Nemotorički komorbiditeti značajno utječu na smanjenje kvalitete života bolesnika s cervikalnom distonijom (7, 52, 64) te su razlog ranijeg umirovljenja oboljelih (8).

1.3.1. Poremećaji autonomne funkcije

Bolesnici oboljeli od cervikalne distonije mogu imati autonomne simptome poput smanjenog znojenja, ortostatske hipotenzije, suhoće usta, disfagije, konjunktivalne iritacije, zamagljenog vida i konstipacije, a koji su povezani s primjenom terapije botulinum toksina (65, 74). Navedene smetnje češće su zabilježene kod bolesnika koji su primali terapiju botulinum toksinom tip B (65, 66). O utjecaju botulinum toksina na autonomnu disfunkciju oboljelih od cervikalne distonije studije imaju podijeljene rezultate. Neka istraživanja ukazuju na postojanje i udaljenih učinaka botulinum toksina od mjesta aplikacije na autonomnu regulaciju srčane aktivnosti (67, 68), dok druga istraživanja opovrgavaju te iste učinke (69, 70). Ipak, jedna talijanska studija navodi umjerene promjene u autonomnoj regulaciji kardiovaskularnog sustava koje su prisutne kod bolesnika oboljelih od primarne cervikalne distonije neovisno o izlaganju terapiji botulinum toksinom (63). Ove spoznaje mogle bi dovesti do ograničavanja terapijske primjene botulinum toksina kod rizičnih skupina bolesnika (63). Unatoč ovim spoznajama, kliničko značenje, patofiziologija i uzroci

poremećaja autonomne funkcije kod bolesnika oboljelih od cervikalne distonije, izvan poznatih nuspojava botulinum toksina, do sada su još uvijek nedovoljno opisani i istraženi.

Heterogena etiologija i anatomska podloga različitih tipova distonije otežava istraživanje i razumijevanje etiologije nemotoričkih simptoma (6, 71). Promjene u raspoloženju, spavanju, kogniciji i autonomnoj funkciji ne mogu se objasniti kao sekundarna posljedica motoričkih simptoma (6). Prema dosadašnjim spoznajama, zasnovanim na različitim tehnikama neuroslikovnog prikazivanja, poznato je da kod pacijenata s cervikalnom distonijom postoje ultrastrukturne promjene koje zahvaćaju striatum, corpus callosum, pallidum, motorički korteks te cerebelarni korteks. Pretpostavlja se da su poremećaji autonomne funkcije kod bolesnika s primarnom cervikalnom distonijom posljedica složenih veza između ovih struktura i ostalih dijelova bazalnih ganglija te jezgara srednjeg mozga (63).

1.4. Dijagnoza

Dijagnoza cervikalne distonije oslanja se na kliničku sliku i pregled (72) te dosada nisu ustanovljeni jasni markeri i smjernice koji bi pojednostavili dijagnostički postupak i potvrdu dijagnoze (73). Grupa istraživača iz Italije predlaže algoritam koji bi poslužio kao pomoć u dijagnozi cervikalne distonije (73), a koji se temelji na kliničkoj prezentaciji cervikalne distonije, ispitivanju prisutnosti senzornih trikova te odsutnosti znakova koji nisu tipični za cervikalnu distoniju na način da se isključe stanja koja 'oponašaju' cervikalnu distoniju, u literaturi opisana kao pseudodistonije (73 – 75). Najprije je potrebno prepoznati tipične karakteristike distoničnih pokreta, odnosno utvrditi da se radi o ponavljajućim pokretima koji pokazuju stereotipni obrazac ili prepoznati stavove glave i/ili vrata, nastale spontano ili izazvane voljnom radnjom, koji uzrokuju odstupanje glave i vrata od neutralnog položaja (69). Ovaj korak je važan kako bi se fokalna distonija razlikovala od drugih poremećaja pokreta poput koreje, tikova i mioklonusa (72, 73). Prisutnost tremora je moguća (69). Sljedeći korak je utvrditi pojavnost senzoričkog trika te bi on bio dostatan za dijagnozu cervikalne distonije (69). Ukoliko bolesnik nema senzoričkih trikova moraju se istražiti stanja koja mogu dovesti do abnormalnosti nalik onima u cervikalnoj distoniji. U takva se stanja ubrajaju mišićno-koštane bolesti – najčešće ortopedske i reumatske koje dovode do nevoljno fiksiranog stava (skolioza, subluksacije, deformacije zglobova i druge), zatim bolesti koje dovode do oštećenja osjetilnog ili motoričkog živčanog puta (siringomijelija, polineuropatije, mijelopatije, tetanus i druge) ili bolesti i stanja, poput diplopije, u kojima neprirodni položaj

glave i/ili vrata predstavlja kompenzacijski mehanizam. Također, važno je utvrditi ima li bolesnik primarnu ili sekundarnu distoniju (26). Primarna, idiopatska je bez jasnog uzroka bolesti u anamnezi i statusu, te u kojoj bolesnici imaju uredan perinatalni i rani razvoj, nemaju drugih neuroloških poremećaja niti uzimaju lijekove koji mogu dovesti do stečene distonije (28, 29). Lijekovi na koje treba obratiti pažnju su agonisti dopamina, levodopa, neuroleptici, antikonvulzivni lijekovi, blokatori kalcijevih kanala (12). Nadalje, primarna fokalna distonija gotovo uvijek započinje u odrasloj dobi, ne zahvaća noge i nije udružena s genskim mutacijama (26). Gensku analizu je potrebno učiniti bolesnicima mlađim od 26. godina ili starijim od 26. godina, a koji imaju srodnika s ranom distonijom (26). U slučaju dvojbe oko sekundarne distonije radi se neuroradiološka obrada kako bi se isključila strukturna oštećenja (infarkt, hematoma, tumori ili arteriovenske malformacije) ili dodatne pretrage ovisno o pridruženim simptomima (specifične medicinsko-biokemijske pretrage, citološke analize, genetička testiranja) (26).

1.5 Liječenje

Prva linija liječenja je intramuskularna primjena botulinum toksina (76 – 78). Ovim neurotoksiom se reduciraju ili u potpunosti sprječavaju nevoljne mišićne kontrakcije odgovorne za simptome distonije. Zbog toga je važno ispravno odrediti mišić pažljivim pregledom te ako je potrebno, aplikaciju toksina obaviti pod kontrolom ultrazvuka ili elektromiografije (77, 79). Zadovoljavajući odgovor na terapiju botulinum toksinom se procjenjuje na 85 % (78). Pored uspješnog uklanjanja motoričkih simptoma, sve se veća pažnja pridaje prepoznavanju i zbrinjavanju nemotoričkih komorbiditeta posebno depresije, boli i poremećaja spavanja, koji i dalje utječu na onesposobljenost i smanjenje kvalitete života ovih bolesnika (32, 49, 53). Nuspojave terapije botulinum toksinom su najčešće disfagija, pretjerana slabost vratnih mišića i suhoća usta (80), ali neka istraživanja navode i moguće udaljene učinke uključujući i promjene autonomne funkcije (81). Druge terapijske opcije čine lijekovi – antikolinergici i mišićni relaksansi, kojima je uporaba ograničena zbog manje učinkovitosti i nuspojava; fizikalna terapija te kirurški zahvati – periferna denervacija i duboka moždana stimulacija (75, 82, 83).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- ispitati učestalost i težinu poremećaja autonomnih funkcija u bolesnika sa cervikalnom distonijom
- ispitati povezanost težine autonomnih simptoma sa težinom motoričkih simptoma
- ispitati povezanost težine autonomnih simptoma sa težinom bolnog sindroma.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječno istraživanje (84).

3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 30 bolesnika s dijagnosticiranom idiopatskom cervikalnom distonijom koji se liječe i kontroliraju u Ambulanti za botulinum toksin Kliničkog bolničkog centra Osijek. Ispitivanje oboljelih provedeno je u obliku telefonske ankete te su njihovi kontakti pribavljeni iz registra ambulante. Ispitivanje je provedeno prije primjene terapije botulinum toksinom u razdoblju od veljače do travnja 2021. godine. Iz medicinske dokumentacije ispitanika su preuzeti podaci o težini motoričkih simptoma s njihovog zadnjeg neurološkog pregleda. Ispitanici uključeni u istraživanje su dali usmenu suglasnost za sudjelovanje. Istraživanje je odobrilo etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek.

3.3. Metode

Telefonsko ispitivanje bolesnika sastojalo se od upitnika konstruiranog za provedeno istraživanje kojim su se ispitali dob, spol i dužina trajanja bolesti ispitanika, zatim od pitanja o prisutnosti simptoma autonomne disfunkcije te pitanja kojima se procjenjuje težina bolnog sindroma. Upitnik koji se koristio za procjenu autonomne disfunkcije je *Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS)*. Upitnikom se procjenjuje raspodjela autonomnih simptoma te kvantitativno mjeri njihova težina. Sastoji se od 31 pitanja koja su podijeljena u 6 skupina. Svaka skupina sadrži određeni broj pitanja kojima se ispituje jedan segment autonomne disfunkcije – ortostatska intolerancija, vazomotorna, sekretomotorna, gastrointestinalna i pupilomotorna funkcija te funkcija mokraćnog mjehura. Za svaku se specifičnu skupinu izračunavaju pojedinačni rezultati, a zatim se u konačnici zbrajaju rezultati svih 6 skupina s mogućim ostvarivim rezultatom od 1 do 100. Dio *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)* kojim se ispituje težina bolnog sindroma (engl. *TWSTRS - pain*) se koristio radi procjene boli kod ispitanika. Skala se sastoji od ispitanikove samoprocjene težine i trajanja boli, te onesposobljenja tijekom bolnosti. Iz medicinske

dokumentacije su se uzeli rezultati dobiveni Tsui skalom kako bi se dobio uvid u težinu motoričkih simptoma ispitanika. Tsui skalom se boduje A – tip distonije (tortikolis, nagib ili antero/retrokolis), B – trajanje simptoma (povremeno, konstantno), C – prisutnost elevacije ramena i stupanj elevacije te D – težina i trajanje tremora ukoliko postoji. Ukupan rezultat se izračunava prema formuli $(A \times B) + C + D$.

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 normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Ocjena povezanosti prikazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $p = 0,05$. Za statističku analizu koristio se statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 30 ispitanika s idiopatskom cervikalnom distonijom među kojima je 23 ispitanika (76,7 %) ženskog spola i 7 ispitanika (23,3 %) muškog spola. Medijan (središnja vrijednost) dobi ispitanika je 59,5 (interkvartilnog raspona od 49 do 68 godina). Središnja vrijednost dužine trajanja simptoma iznosi 6 (interkvartilnog raspona od 4 do 10) (Tablica 1).

Tablica 1. Medijan i prosječne vrijednosti za dob, dužinu trajanja bolesti, skalu boli (TWSTRS), skalu težine motoričkih simptoma (Tsui) te skalu autonomnih funkcija (COMPASS – ukupni zbir i pojedinačne subskale)

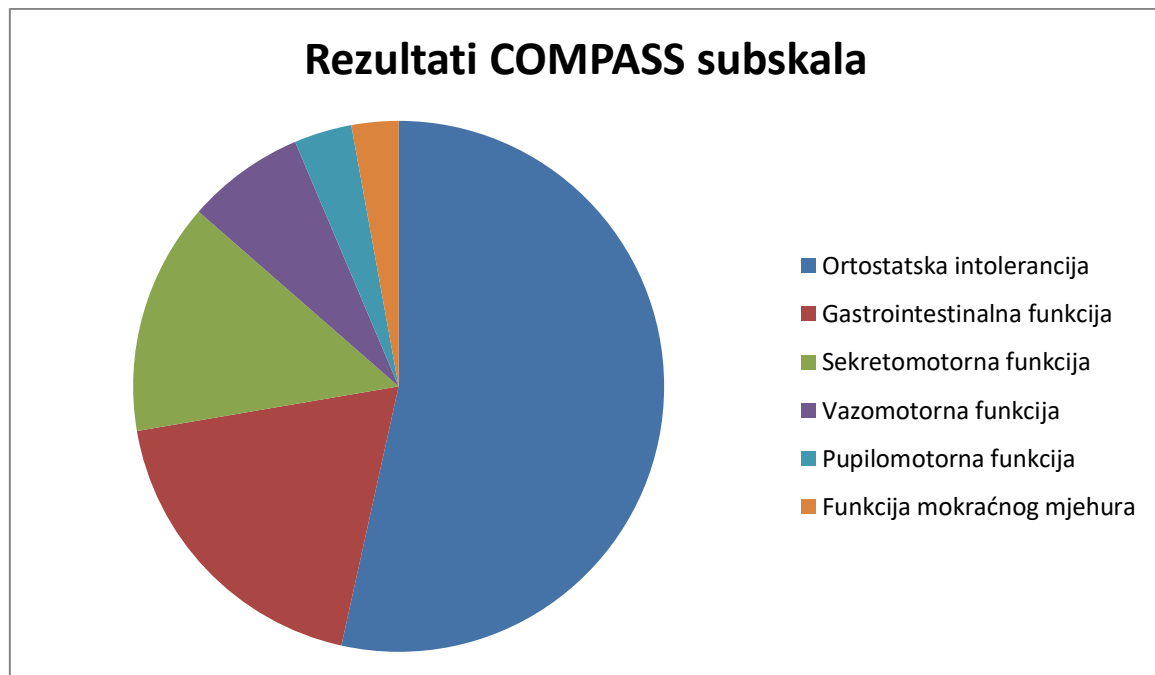
	Medijan (*IQR)/prosječna vrijednost (†SD)
Dob	59,5 (49 – 68)
Dužina trajanja bolesti	6 (4 – 10)
Tsui (skala motorike)	6 (4 – 9)
‡TWSTRS (skala boli)	6,86 (4,13)
§COMPASS ukupno	18,19 (13,06)
COMPASS ortostatska intolerancija	12 (0 – 17)
COMPASS vazomotorna funkcija	0 (0 – 2,49)
COMPASS sekretomotorna funkcija	2,14 (0 – 4,28)
COMPASS gastrointestinalna funkcija	3,12 (0 – 6,47)
COMPASS funkcija mokraćnog mjehura	0 (0 – 1,11)
COMPASS pupilomotorna funkcija	0 (0 – 1,33)

*IQR – interkvartilni raspon

†SD – standardna devijacija

‡TWSTRS – *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*

§COMPASS – *The Composite Autonomic Symptom Scale*



Slika 1. Raspodjela rezultata pojedinačnih COMPASS subskala.

Ispitanici su ostvarili najveći broj bodova u COMPASS subskalama koje procjenjuju ortostatsku intoleranciju, te poremećaje gastrointestinalne i sekretomotorne funkcije (Tablica 1, Slika 1).

Tablica 2. Povezanost skale boli (TWSTRS) sa skalom autonomnih funkcija (COMPASS skala – ukupni zbir i pojedinačne subskale)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)	
	Rho	<i>P</i>
*COMPASS ukupno	- 0,030	0,99
COMPASS ortostatska intolerancija	0,108	0,57
COMPASS vazomotorna funkcija	0,022	0,91
COMPASS sekretomotorna funkcija	0,111	0,56
COMPASS gastrointestinalna funkcija	- 0,262	0,16
COMPASS funkcija mokraćnog mjehura	- 0,014	0,94
COMPASS pupilomotorna funkcija	- 0,091	0,63

*COMPASS – *The Composite Autonomic Symptom Scale*

Nije uočena povezanost težine bolnog sindroma bodovanog TWSTRS skalom boli sa disfunkcijom autonomnog sustava procijenjenu COMPASS skalom niti sa pojedinačnim domenama autonomnog sustava koje su bodovane pojedinačnim COMPASS subskalama (Tablica 2).

Tablica 3. Povezanost skale motorike (Tsui) sa skalom autonomnih funkcija (COMPASS skala – ukupni zbir i pojedinačne subskale)

	Spearmanov koeficijent korelacije (<i>P</i> vrijednost)	
	Rho	<i>P</i>
*COMPASS ukupno	0,091	0,63
COMPASS ortostatska intolerancija	- 0,052	0,79
COMPASS vazomotorna funkcija	0,042	0,83
COMPASS sekretomotorna funkcija	0,296	0,11
COMPASS gastrointestinalna funkcija	0,275	0,14
COMPASS funkcija mokraćnog mjehura	0,213	0,26
COMPASS pupilomotorna funkcija	- 0,147	0,44

*COMPASS – *The Composite Autonomic Symptom Scale*

Nema statistički značajnih korelacija između Tsui skale niti sa ukupnim zbirom COMPASS skale niti sa pojedinačnim COMPASS subskalama (Tablica 3).

Tablica 4. Povezanost dobi sa skalom autonomnih funkcija (COMPASS skala - ukupni zbir i pojedinačne subskale)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)	
	Rho	<i>P</i>
*COMPASS ukupno	- 0,108	0,57
COMPASS ortostatska intolerancija	- 0,015	0,94
COMPASS vazomotorna funkcija	- 0,080	0,68
COMPASS sekretomotorna funkcija	- 0,168	0,38
COMPASS gastrointestinalna funkcija	- 0,067	0,73
COMPASS funkcija mokraćnog mjehura	- 0,146	0,44
COMPASS pupilomotorna funkcija	0,028	0,88

*COMPASS – *The Composite Autonomic Symptom Scale*

Nije uočen utjecaj dobi bolesnika na ukupni rezultat COMPASS skale niti utjecaj na pojedine COMPASS subskale (Tablica 4).

Nije uočena povezanost dužine trajanja bolesti sa autonomnom disfunkcijom procijenjenu COMPASS skalom – ukupni zbir niti sa pojedinačnim segmentima COMPASS skale (Tablica 5).

Tablica 5. Povezanost dužine trajanja bolesti sa skalom autonomnih funkcije (COMPASS skala – ukupni zbir i pojedinačne subskale)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)	
	Rho	<i>P</i>
*COMPASS ukupno	0,033	0,86
COMPASS ortostatska intolerancija	0,014	0,94
COMPASS vazomotorna funkcija	- 0,106	0,58
COMPASS sekretomotorna funkcija	- 0,018	0,93
COMPASS gastrointestinalna funkcija	0,243	0,20
COMPASS funkcija mokraćnog mjehura	0,043	0,82
COMPASS pupilomotorna funkcija	- 0,029	0,88

*COMPASS – *The Composite Autonomic Symptom Scale*

5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju smo na 30 ispitanika sa idiopatskom cervikalnom distonijom analizirali učestalost i težinu autonomnih simptoma te njihovu povezanost s bolnošću, težinom motoričkih simptoma, dobi bolesnika i dužinom trajanja bolesti.

Ispitanici su prema COMPASS 31 skali ostvarili najveće rezultate u kategorijama ortostatske intolerancije, gastrointestinalne funkcije i sekretomotorne funkcije, te bi rezultati ukupnog zbira COMPASS 31 skala odgovarali umjerenj disfunkciji autonomnog sustava ispitanika.

Provedenim istraživanjem nije uočen utjecaj težine motoričkih simptoma i bolnosti kao ni utjecaj dužine trajanja bolesti na autonomnu funkciju kod bolesnika s cervikalnom distonijom. To može upućivati na različitu etiologiju boli, te motoričke i autonomne komponente cervikalne distonije. Kod još nekih nemotoričkih simptoma uočeno je da dužina trajanja bolesti kao i težina bolesti ne utječu na njihovu pojavnost (7, 49, 64, 85, 86, 87) te da neki nemotorički simptomi ne popuštaju nakon uspješne terapije motoričkih simptoma (88). Također, neka istraživanja pokazuju da ni dob bolesnika ne utječe na pojavu nemotoričkih simptoma poput depresije (64, 87).

Iako se autonomna disfunkcija navodi u nekim radovima pod nemotoričke manifestacije bolesti, dosada nije dovoljno istražen njezin značaj. Istraživanjem iz 2008. provedenom u Rimu na 12 ispitanika s primarnom cervikalnom distonijom (63), uočeno je da pacijenti s primarnom cervikalnom distonijom imaju subkliničke izmjene u autonomnoj regulaciji kardiovaskularnog sustava i osjetljivosti kardiopulmonalnog barorefleksa. Opisana je smanjena parasimpatička aktivnost, uz očuvanu normalnu aktivnost simpatikusa, ali uzroci ovih promjena nisu jasni (63). Također, mjerenja koja su provedena u istraživanju su napravljena prije primjene terapije botulinum toksinom i nakon primjene te nije uočeno da je došlo do pogoršanja navedenih promjena u autonomnom sustavu. Budući da ispitanici unutar istraživanja provedenog u Rimu kronično primaju terapiju botulinum toksinom, ostaje otvoreno pitanje jesu li poremećaji u autonomnom sustavu posljedica dugoročne terapije i utjecaja botulinum toksina ili postoje kao dio primarnog fenotipa osoba oboljelih od cervikalne distonije. Kako bi se otklonilo to pitanje bilo bi potrebno provesti mjerenja na onim pacijentima koji prethodno nisu bili izloženi terapiji. Spoznaje o postojanju umjerenih promjena u autonomnoj regulaciji kardiovaskularnog sustava ukazuju da bi dodatne

kardiovaskularne obrade bile korisne onim pacijentima koji trebaju primiti visoke doze botulinum toksina, a koji imaju već prisutnu kardiološku bolest ili rizik za razvoj iste (63).

U nekim istraživanjima su dokumentirani udaljeni učinci botulinum toksina (81) na mišićima u čijoj blizini nije apliciran botulinum toksin i učinci na autonomne kardiovaskularne reflekse u obliku promjena u varijabilnosti srčane aktivnosti. Spomenuti učinci su bili vidljivi nakon druge aplikacije botulinum toksina što ukazuje na moguće kumulativne učinke botulinum toksina na autonomnu funkciju i na ovisnost učinka o dozi. Pretpostavlja se da je uzrok tome djelovanje toksina koji je završio u krvotoku na neuromišićnim spojnica koje se nalaze na udaljenim mjestima od aplikacije (63, 81).

Poznato je da botulinum toksin sprječava oslobađanje acetilkolina iz motoričkih živčanih završetaka i to se svojstvo iskoristilo kako bi se liječili motorički simptomi cervikalne distonije i zaustavile nevoljne kontrakcije mišića. Uz pozitivan učinak neuromuskularne blokade, poznate su i nuspojave kao što su slabost mišića, smetnje gutanja, suhoća usta te disfagija. Dosada postoje nejednaki stavovi i rezultati o utjecaju terapijski primijenjenog botulinum toksina na autonomni živčani sustav bolesnika. Za dobivanje uvida u kardiovaskularnu regulaciju autonomnog živčanog sustava u istraživanjima se često koristila neinvazivna metoda mjerenja varijabilnosti srčane aktivnosti (engl. *heart rate variability*; HRV). Varijabilnost srčane aktivnosti je neinvazivna tehnika kojom se nastoji procijeniti funkcioniranje autonomnog živčanog sustava. Radi se o mjerenju i analizi vremenskih oscilacija između R-R intervala od kojih svaki predstavlja period između dva otkucaja srca. Oscilacije intervala između srčanih otkucaja su pod utjecajem aktivnosti simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava.

Dva istraživanja opisuju promjene u varijabilnosti srčane aktivnosti koje su posljedica primjene terapije. Prema jednom istraživanju se pretpostavlja da do promjena dolazi zbog djelovanja toksina na kardijalni plexus radeći presinaptičku blokadu acetilkolina što implicira na precipitirajući učinak botulinum toksina (67). U drugom istraživanju je ispitivan učinak botulinum toksina tipa A na 29 ispitanika i tipa B na 26 ispitanika te je uočeno da dolazi do smanjenja varijabilnosti srčane aktivnosti podjednako kod obje vrste toksina (68). S druge strane, dvije studije nisu dobile podjednake rezultate (69, 70). U dvostruko slijepoj, randomiziranoj studiji se također proučavala razlika u pojavi autonomnih simptoma prilikom primjene različitih tipova botulinum toksina te nisu uočene ozbiljnije kardiovaskularne nuspojave niti ortostatska hipotenzija kao ni značajnije promjene u R-R intervalima. Bolesnici

koji su primili botulinum toksin tip B su imali izraženiju suhoću usta i konstipaciju, što se pripisuje većem doziranju ovog toksina (69).

Objašnjene za nepravilnosti varijabilnosti srčane aktivnosti neki pronalaze u komorbiditetima cervikalne distonije (89). Psihijatrijski poremećaji, prije svega depresija, su uz bol najčešći nemotorički komorbiditeti. Kod depresije je pronađena pojačana aktivnost simpatičkog živčanog sustava (90). Od 85 ispitanika jednog njemačkog istraživanja 21 % je imalo poremećenu varijabilnost srčane aktivnosti, 14 % ortostatsku hipotenziju te 30 % simptome depresije. Uočeno je da smanjenu varijabilnost srčane aktivnosti češće imaju pacijenti s prisutnim poremećajem raspoloženja (89).

Unatoč tome što nemotorički simptomi zauzimaju sve veću pozornost istraživača te su se pokazali bitnim odrednicama kvalitete života oboljelih od cervikalne distonije, u kliničkoj praksi još nema jasnih smjernica za njihovu dijagnostiku i liječenje. Zbog potrebe za ranim prepoznavanjem te pravodobnim liječenjem nemotoričkih simptoma, uključujući i poremećaje autonomne funkcije, te poradi boljeg razumijevanja kliničkog značenja promjena u autonomnoj funkciji kod cervikalne distonije, kao i njihove etiologije i patofiziologije, potrebno je provesti dodatna istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata izvode se sljedeći zaključci:

- ispitanici su pokazali prisutnost blagog oštećenja autonomne funkcije
- najzastupljeniji poremećaji autonomne funkcije prisutni među ispitanicima su ortostatska intolerancija, te poremećaji gastrointestinalne i sekretomotorne funkcije
- težina motoričkih simptoma nema utjecaja na težinu poremećaja autonomne funkcije
- težina bolnog sindroma nema utjecaja na težinu poremećaja autonomne funkcije
- dob ispitanika ne utječe na autonomnu disfunkciju
- dužina trajanja bolesti nije povezana s težinom autonomnih simptoma.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: ispitati težinu i učestalost poremećaja autonomne funkcije kod bolesnika s cervikalnom distonijom te ispitati postojanje utjecaja boli i težine motoričkih simptoma sa autonomnom disfunkcijom.

Nacrt studije: presječna studija.

Ispitanici i metode: istraživanje se provelo na 30 bolesnika koji boluju od idiopatske cervikalne distonije liječenih u KBC-u Osijek u Ambulanti za botulinum toksin. Ispitanici su telefonski anketirani o prisutnosti autonomnih disfunkcija putem COMPASS 31 upitnika, za procjenu težine bolnosti upotrijebljen je dio *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale – Pain* (TWSTRS), a za demografske podatke je u svrhu istraživanja konstruiran upitnik. Podaci o težini motoričkih simptoma dobivenih modificiranom Tsui skalom preuzeti su iz medicinske dokumentacije bolesnika.

Rezultati: najviši rezultati dobiveni COMPASS 31 skalom su u okviru ortostatske intolerancije, gastrointestinalne i sekretomotorne funkcije. Provedenim istraživanjem je uočeno da ne postoji povezanost između boli ocjenjene TWSTRS skalom, težine motoričkih simptoma ocjenjene Tsui skalom, dobi te duljine trajanja bolesti sa težinom autonomnih simptoma.

Zaključak: Težina bolnog sindroma i motoričkih simptoma, kao ni dob i duljina trajanja bolesti ne utječu na autonomnu disfunkciju bolesnika oboljelih od cervikalne distonije.

Ključne riječi: *autonomna disfunkcija; bolni sindrom; cervikalna distonija; nemotorički simptomi*

8. SUMMARY

Frequency and severity of autonomic dysfunction in patients with idiopathic cervical dystonia

Objectives: To quantify the frequency and severity of autonomic dysfunction in patients diagnosed with idiopathic cervical dystonia and to determine the impact of motor symptoms, pain, age and the duration of the disease on autonomic function in these patients.

Study design: cross-sectional study

Participants and methods: Thirty patients diagnosed with idiopathic cervical dystonia, enrolled in the Neurology Clinic of Clinical Hospital Centre in Osijek, participated in the study. The patients were asked about their demographic characteristics through a questionnaire constructed for this research. Also, the COMPASS 31 questionnaire was used to assess autonomic symptoms and a subscale of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) was used to evaluate pain. The modified Tsui scale was applied to estimate the severity of motor symptoms.

Results: Most prominent scores in COMPASS 31 questionnaire were orthostatic intolerance, gastrointestinal and secretomotor dysfunction. In this study, neither the severity of motor symptoms nor pain were in any correlation with the autonomic function in patients with cervical dystonia. Furthermore, no relation was found between age and the duration of the disease and autonomic dysfunction.

Conclusion: Motor symptoms, pain, age and the duration of cervical dystonia have no effect on autonomic function in patients with idiopathic cervical dystonia.

Keywords: *autonomic dysfunction; cervical dystonia; nonmotor symptoms; pain*

9. LITERATURA

1. Rodrigues FB, Duarte GS, Marques RE, Castelão M, Ferreira J, Sampaio C, i sur. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(11):CD003633.
2. Bledsoe IO, Comella CL. Botulinum toxin treatment of cervical dystonia. *Semin Neurol*. 2016;36(1):47–53.
3. Tintner R, Jankovic J. Botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(12):1985–94.
4. Novaretti N, Cunha ALN, Bezerra TC, Pena Pereira MA, de Oliveira DS, Macruz Brito MMC, i sur. The prevalence and correlation of non-motor symptoms in adult patients with idiopathic focal or segmental dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9:596.
5. van den Dool J, Tijssen MAJ, Koelman JHTM, Engelbert RHH, Visser B. Determinants of disability in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:48–53.
6. Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review: Nonmotor Manifestations of Dystonia. *Mov Disord*. 2011;26(7):1206–17.
7. Han V, Skorvanek M, Smit M, Turcanova Koprusakova M, Hoekstra T, van Dijk JP, i sur. Prevalence of non-motor symptoms and their association with quality of life in cervical dystonia. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(6):613–22.
8. Ortiz RM, Scheperjans F, Mertsalmi T, Pekkonen E. Comorbidity and retirement in cervical dystonia. *J Neurol*. 2019;266(9):2216–23.
9. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives: Epidemiology of dystonia. *Eur J Neurol*. 2010;17 Suppl 1:9–14.
10. Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013;3.
11. LaHue SC, Albers K, Goldman S, Lo RY, Gu Z, Leimpeter A, i sur. Cervical dystonia incidence and diagnostic delay in a multiethnic population. *Mov Disord*. 2020;35(3):450–6.
12. Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(4):395–404.

13. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VSC, i sur. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863–73.
14. Galardi G, Perani D, Grassi F, Bressi S, Amadio S, Antoni M, i sur. Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand*. 1996;94(3):172–6.
15. Shaikh AG, Zee DS, Crawford JD, Jinnah HA. Cervical dystonia: a neural integrator disorder. *Brain*. 2016;139(Pt 10):2590–9.
16. Corp DT, Joutsa J, Darby RR, Delnooz CCS, van de Warrenburg BPC, Cooke D, i sur. Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions. *Brain*. 2019;142(6):1660–74.
17. Herr T, Hummel T, Vollmer M, Willert C, Veit B, Gamain J, i sur. Smell and taste in cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(3):347–54.
18. Jona JZ. Posterior cervical torticollis caused by birth trauma. *J Pediatr Surg*. 1995 Oct;30(10):1526-7.
19. Pizzol A, Bramuzzo M, Pillon R, Taddio A, Barbi E. Torticollis as the presenting sign of cervical spondylodiscitis. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(12):863–4.
20. Deitiker PR, Oshima M, Jankovic J, Duane DD, Aoki KR, Atassi MZ. Association of HLA Class II alleles and haplotypes with cervical dystonia: HLA DR13-DQ6 (DQB1*0604) homozygotes are at greatly increased risk of cervical dystonia in Caucasian Americans. *Autoimmunity*. 2011;44(3):167–76.
21. Godeiro-Júnior C, Felício AC, Aguiar PC, Borges V, Silva SMA, Ferraz HB. Neuroleptic-induced tardive cervical dystonia: clinical series of 20 patients. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(2):222–6.
22. Tso G, Kolar U. Quetiapine-induced cervical dystonia. *Australas Psychiatry*. 2018;26(3):311–2.
23. Samdani AF, Williams RC, Danish S, Betz R. Torticollis manifest after a minor fall with underlying bony anomalies and a hypoplastic vertebral artery. *J Pediatr Orthop B*. 2009;18(5):271–4.
24. Drake ME Jr. Spasmodic torticollis after closed head injury. *J Natl Med Assoc*. 1987;79(5):561–3.
25. Karnik V, Del Gamba C, Jesuthasan A, Latorre A. Cervical dystonia following injury to the cerebellar pontine angle: An instructive case: Cervical dystonia following CPA injury. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(6):659–60.

26. Vesna Brinar i sur. Neurologija za medicinare, 1. izd, Zagreb, Medicinska naklada, 2009.
27. Reichel G. Cervical dystonia: A new phenomenological classification for botulinum toxin therapy. *Basal Ganglia*. 2011;1(1):5–12.
28. Stacy M. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of cervical dystonia. *Neurol Clin*. 2008;26:23–42.
29. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord*. 1991;6(2):119–26.
30. 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;355(1–2):37–43.
31. Reichel G, Stenner A, Jahn A. The phenomenology of cervical dystonia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009;77(5):272–7.
32. Tyślerowicz M, Kiedrzyńska W, Adamkiewicz B, Jost WH, Sławek J. Cervical dystonia - improving the effectiveness of botulinum toxin therapy. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(3):232–42.
33. Patel S, Martino D. Cervical dystonia: from pathophysiology to pharmacotherapy. *Behav Neurol*. 2013;26(4):275–82.
34. Jost WH, Tatu L, Pandey S, Sławek J, Drużdż A, Biering-Sørensen B, i sur. Frequency of different subtypes of cervical dystonia: a prospective multicenter study according to Col-Cap concept. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(1):45–50.
35. Vu JP, Lee HY, Chen Q, Cisneros E, Barbano RL, Goetz CG, i sur. Head tremor and pain in cervical dystonia. *J Neurol*. 2021;268(5):1945–50.
36. Pandey S, Kreisler A, Drużdż A, Biering-Sørensen B, Sławek J, Tatu L, i sur. Tremor in idiopathic cervical dystonia - possible implications for botulinum toxin treatment considering the Col-Cap classification. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2020;10(1):13.
37. Chen Q, Vu JP, Cisneros E, Benadof CN, Zhang Z, Barbano RL, i sur. Postural Directionality and Head Tremor in Cervical Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2020;10(0).
38. Merola A, Dwivedi AK, Shaikh AG, Tareen TK, Da Prat GA, Kauffman MA, i sur. Head tremor at disease onset: an ataxic phenotype of cervical dystonia. *J Neurol*. 2019;266(8):1844–51.
39. Poisson A, Krack P, Thobois S, Loiraud C, Serra G, Vial C, i sur. History of the “geste antagoniste” sign in cervical dystonia. *J Neurol*. 2012;259(8):1580–4.

40. Pandey S, Soni G, Sarma N. Sensory tricks in primary blepharospasm and idiopathic cervical dystonia. *Neurol India*. 2017;65(3):532–6.
41. 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;85(8):882–4.
42. Benadof CN, Cisneros E, Appelbaum MI, Stebbins GT, Comella CL, Peterson DA. Sensory tricks are associated with higher sleep-related quality of life in cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9.
43. Ray S, Pal PK, Yadav R. Non-motor symptoms in cervical dystonia: A review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(4):449–57.
44. Marciniak M, Szczepańska-Szerej A, Popek-Marciniak S, Rejdak K. Pain incidence in cervical dystonia is determined by the disease phenotype. *J Clin Neurosci*. 2020;79:133–6.
45. 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;54:17–24.
46. Marciniak M, Szczepańska-Szerej A, Kulczyński M, Sapko K, Popek-Marciniak S, Rejdak K. Pain in cervical dystonia and the antinociceptive effects of botulinum toxin: what is currently known? *Rev Neurosci*. 2019;30(7):771–9.
47. Morgante F, Matinella A, Andrenelli E, Ricciardi L, Allegra C, Terranova C, i sur. Pain processing in functional and idiopathic dystonia: An exploratory study. *Mov Disord*. 2018;33(8):1340–8.
48. Tinazzi M, Squintani GM, Bhatia KP, Segatti A, Donato F, Valeriani M, i sur. Pain in cervical dystonia: Evidence of abnormal inhibitory control. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;65:252–5.
49. Yang J, Shao N, Song W, Wei Q, Ou R, Wu Y, i sur. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav*. 2017;7(2):e00592.
50. Zoons E, Tijssen MAJ, Dreissen YEM, Speelman JD, Smit M, Booij J. The relationship between the dopaminergic system and depressive symptoms in cervical dystonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(8):1375–82.
51. 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;40(4):725–31.
52. Tomic S, Petkovic I, Pucic T, Resan B, Juric S, Rotim T. Cervical dystonia and quality of life. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(4):589–92.

53. Smit M, Kuiper A, Han V, Jiawan VCR, 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;30:7–12.
54. Gündel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ceballos-Baumann AO. Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(4):499–504.
55. Samushiya MA, Ragimova AA, Ivolgin AF, Avseitseva TY, Smolentseva IG, Ivannikova EI. Sleep disorders in patients with cervical dystonia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2020;120(12):25–9.
56. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(4):405–8.
57. Paus S, Gross J, Moll-Müller M, Hentschel F, Spottke A, Wabbels B, i sur. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: a controlled study. *J Neurol.* 2011;258(10):1835–40.
58. Scott RB, Gregory R, Wilson J, Banks S, Turner A, Parkin S, i sur. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord.* 2003;18(5):539–50.
59. Romano R, Bertolino A, Gigante A, Martino D, Livrea P, Defazio G. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(2):162–5.
60. Ellement B, Jasau Y, Kathol K, Nosratmirshekarlou E, Pringsheim T, Sarna J, i sur. Social cognition in cervical dystonia: phenotype and relationship to anxiety and depression. *Eur J Neurol.* 2021;28(1):98–107.
61. Perozzo P, Salatino A, Cerrato P, Ricci R. Sexual well-being in patients with blepharospasm, spasmodic torticollis, and hemifacial spasm: A pilot study. *Front Psychol.* 2016;7:1492.
62. Marek M, Grobe-Einsler M, Bedarf JR, Wabbels B, Paus S. Sexual dysfunction in cervical dystonia and blepharospasm. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:2847–52.
63. Tiple D, Strano S, Colosimo C, Fabbrini G, Calcagnini G, Prencipe M, i sur. Autonomic cardiovascular function and baroreflex sensitivity in patients with cervical dystonia receiving treatment with botulinum toxin type A. *J Neurol.* 2008;255(6):843–7.
64. Klingelhofer L, Kaiser M, Sauerbier A, Untucht R, Wienecke M, Mammadova K, i sur. Emotional well-being and pain could be a greater determinant of quality of life compared to motor severity in cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna).* 2021;128(3):305–14.

65. Dressler D, Benecke R. Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol*. 2003;49(1):34–8.
66. 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;10:CD004314.
67. Claus D, Druschky A, Erbguth F. Botulinum toxin: influence on respiratory heart rate variation. *Mov Disord*. 1995;10(5):574–9.
68. Meichsner M, Reichel G. Effect of botulinum toxin a and B on vegetative cardiac innervation. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005;73(7):409–14.
69. Tintner R, Gross R, Winzer UF, Smalky KA, Jankovic J. Autonomic function after botulinum toxin type A or B: a double-blind, randomized trial. *Neurology*. 2005;65(5):765–7.
70. Nebe A, Schelosky L, Wissel J, Ebersbach G, Scholz U, Poewe W. No effects on heart-rate variability and cardiovascular reflex tests after botulinum toxin treatment of cervical dystonia. *Mov Disord*. 1996;11(3):337–9.
71. Jinnah HA, Neychev V, Hess EJ. The anatomical basis for dystonia: The motor network model. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017;7(0):506.
72. Skogseid IM. Cervical dystonia--diagnosis and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2008;128(19):2202–5.
73. Defazio G, Albanese A, Pellicciari R, Scaglione CL, Esposito M, Morgante F, i sur. Expert recommendations for diagnosing cervical, oromandibular, and limb dystonia. *Neurol Sci*. 2019;40(1):89–95.
74. Raju S, Ravi A, Prashanth LK. Cervical dystonia mimics: A case series and review of the literature. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9(0).
75. Berlot R, Bhatia KP, Kojović M. Pseudodystonia: A new perspective on an old phenomenon. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;62:44–50.
76. Pagan F, Mills R. Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:725.
77. Kaymak B, Kara M, Gürçay E, Özçakar L. Sonographic guide for botulinum toxin injections of the neck muscles in cervical dystonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2018;29(1):105–23.
78. Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord*. 2004;19 Suppl 8(S8):S109-15.

79. Fietzek UM, Nene D, Schramm A, Appel-Cresswell S, Košutzká Z, Walter U, i sur. The role of ultrasound for the personalized botulinum toxin treatment of cervical dystonia. *Toxins (Basel)*. 2021;13(5):365.
80. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and treatment of dystonia. *Neurol Clin*. 2015;33(1):77–100.
81. Girlanda P, Vita G, Nicolosi C, Milone S, Messina C. Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(9):844–5.
82. van den Dool J, Visser B, Koelman JH, Engelbert RH, Tijssen MA. Long-term specialized physical therapy in cervical dystonia: Outcomes of a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(8):1417–25.
83. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD012405.
84. Marušić M, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
85. Lewis L, Butler A, Jahanshahi M. Depression in focal, segmental and generalized dystonia. *J Neurol*. 2008;255(11):1750–5.
86. Jahanshahi M, Marsden CD. Depression in torticollis: a controlled study. *Psychol Med*. 1988;18(4):925–33.
87. Klingelhoefer L, Chaudhuri KR, Kamm C, Martinez-Martin P, Bhatia K, Sauerbier A, i sur. Validation of a self-completed Dystonia Non-Motor Symptoms Questionnaire. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(10):2054–65.
88. Berman BD, Junker J, Shelton E, Sillau SH, Jinnah HA, Perlmutter JS, i sur. Psychiatric associations of adult-onset focal dystonia phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(7):595–602.
89. Hentschel F, Dressler D, Abele M, Paus S. Impaired heart rate variability in cervical dystonia is associated to depression. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(2):245–51.
90. Wang Y, Zhao X, O’Neil A, Turner A, Liu X, Berk M. Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):187.

10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

- Ime i prezime: Dora Beblje
- Datum i mjesto rođenja: 1. veljače 1996., Vinkovci, Hrvatska
- Adresa stanovanja: Dubrovačka 81, Županja, Hrvatska
- Telefon: 095 885 1921
- E-mail: dora.bebdje@gmail.com

Školovanje:

- Osnovna škola Mate Lovraka, Županja, 2003. – 2011.
- Osnovna glazbena škola Srećka Albinija, Županja, 2006. – 2012.
- Opća Gimnazija Županja, 2011. – 2015.
- Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Studij medicine, 2015. – 2021.