

Utjecaj bolnog sindroma na osjećaj umora i smetnje sna u bolesnika sa cervikalnom distonijom

Marinčić, Lovro

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:152:806752>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-18**



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

Lovro Marinčić

**UTJECAJ BOLNOG SINDROMA NA
OSJEĆAJ UMORA I SMETNJE SNA U
BOLESNIKA SA CERVIKALNOM
DISTONIJOM**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U

OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Lovro Marinčić

**UTJECAJ BOLNOG SINDROMA NA
OSJEĆAJ UMORA I SMETNJE SNA U
BOLESNIKA SA CERVIKALNOM
DISTONIJOM**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na klinici za neurologiju.

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

Rad ima: 30 listova, 4 tablice i 5 slika.

Zahvale

Želim zahvaliti svojoj mentorici doc. dr. sc. Svetlani Tomić, prim. dr. med., na uloženom trudu, predanosti i strpljenju prilikom izrade diplomskog rada. Također, želim izraziti zahvalnost na svom trudu i predanosti u prenošenju znanja i vještina prilikom izvoženja vježbi iz neurologije. S ponosom zahvaljujem svojoj obitelji, roditeljima Marinu i Snježani te bratu Relji i sestri Lari koji su pružali podršku i ljubav tijekom cijelog školovanja. Zahvaljujem i svojoj djevojci Ani i njenoj obitelji koja je bila uz mene tijekom studiranja. Zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama uz koje sam postao bolja i uspješnija osoba.

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Distonija..... | 1 |
| 1.1.1. Klasifikacija | 1 |
| 1.2. Cervikalna distonija..... | 1 |
| 1.2.1. Etiologija | 2 |
| 1.2.2. Terapija | 2 |
| 1.2.3. Bolni sindrom u bolesnika s CD | 3 |
| 1.3. Umor u bolesnika s CD | 4 |
| 1.4. Poremećaji spavanja u bolesnika s CD..... | 4 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 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..... | 18 |
| 6. ZAKLJUČAK | 22 |
| 7. SAŽETAK..... | 23 |
| 8. SUMMARY | 24 |
| 9. LITERATURA | 25 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 30 |

1. UVOD

1.1. Distonija

Distonija pripada u bolestima poremećaja pokreta te je karakterizirana nevoljnim kontrakcijama antagonističkih mišića koji uzrokuju nevoljni pokret, posturu ili oboje. Osnova patofiziologije leži u disfunkciji bazalnih ganglija, gdje dolazi do poremećaja unutar kortiko-strijato-talamo-kortikalnog neuronskog kruga (1).

1.1.1. Klasifikacija

Distonija se klasificira po etiologiji, dobnoj strukturi te po zahvaćenoj regiji tijela. Klasifikacija po dobnoj strukturi označava pojavu simptoma distonije u određenoj dobi, gdje se simptomi mogu pojaviti od novorođenačke dobi pa sve do kasne odrasle dobi. Bolest se može pojaviti u periodu: rođenje do 2 godine (novorođenačka dob), 3 do 12 godina (djetinjstvo), 13 do 20 godina (adolescencija), 21 do 40 godina (rana odrasla dob), > 40 godina (kasna odrasla dob). Dijelovi tijela koji mogu biti zahvaćeni distonijom jesu gornji ili donji udovi, trup, grkljan, cervikalna i kranijalna regija. S obzirom na kombinacije zahvaćenosti regija tijela, distonija se dijeli na fokalnu, gdje je zahvaćena jedna regija tijela; segmentalnu, gdje su zahvaćene dvije ili više regija; multifokalnu, gdje su zahvaćene dvije nesusjedne ili više regija tijela, generaliziranu, gdje je zahvaćen trup s dvije ili više različitih regija i hemidistoniju, gdje je zahvaćena jedna polovica tijela. Klasifikacija po etiologiji dijeli pacijente u dvije skupine: idiopatska (primarna) i sekundarna distonija. Idiopatska distonija može biti sporadična i genetska ovisno o tome postoji li u podlozi nasljedni genski lokus koji uzrokuje pojavnost distonije kroz generacije. Sekundarna distonija posljedica je oštećenja središnjeg živčanog sustava određenom patologijom ili se javlja kao nuspojava lijekova (2).

1.2. Cervikalna distonija

Cervikalna distonija pripada fokalnim distonijama. Nevoljnim kretnjama zahvaćeni su mišići glave i vrata, rijetko i ramena. Najčešće započinje u odrasloj dobi, a može biti primarna

(idiopatska) i sekundarna (3). Klinički se cervikalna distonija manifestira nevoljnim kontrakcijama mišića glave i vrata, što uzrokuje nevoljno zakretanje glave i vrata s posljedičnom nepravilnom posturom istih. Simptomi variraju od blagih do teških. Treća je najučestalija bolest poremećaja pokreta, s prevalencijom 16.43 na 100 000 pojedinaca te češće pogađa osobe ženskoga spola (4). Osim motoričkih simptoma, cervikalna distonija uključuje i nemotoričke simptome (NMS) kao što su: bol, osjetni poremećaji, psihijatrijski poremećaji, umor, kognitivne smetnje i poremećaji spavanja (5). Studije su pokazale da su nemotorički simptomi prisutni u čak 95% pacijenata s cervikalnom distonijom (6).

1.2.1. Etiologija

Patofiziologija cervikalne distonije leži u promjenama u signalnim putovima dopamina u bazalnim ganglijima (7). Studija pokazuje da kod idiopatske cervikalne distonije dolazi do disorganizacije u strijatalnoj dopaminergičnoj neurotransmisiji u području bazalni gangliji-talamo-kortikalnom neuronskom krugu koji je zadužen za motornu kontrolu zahvaćenog dijela tijela (8). Druge studije ističu da uz bazalne ganglije postoje i poremećaji u aferentnim živčanim nitima propriorepcije, cerebelumu i somatosenzornom korteksu koji prenose nepravilne povratne informacije iz zahvaćenog dijela tijela (9,10).

Sekundarne cervikalne distonije mogu biti izazvane središnjim ili perifernim živčanim oštećenjem, a mogu nastati zbog korištenja određenih lijekova (7). U posttraumatskoj CD, kao i u primarnoj, bol je važan faktor u patofiziologiji bolesti koja povezuje bazalne ganglije s moždanim centrima nocicepcije (11,12). Tardivna distonija (lijekovima uzrokovana distonija) je koja je uzrokovana psihofarmacima koji inhibiraju učinke dopamina u središnjem živčanom sustavu (13). Tu pripadaju: antipsihotici (izuzev klozapina i kvetiapina), metoklopramid, proklorperazin, antidepresiv amoksapin te cinarizin i antiemetici (7). Ovi lijekovi blokiraju D2 receptore u putamenu, caudatu i globusu pallidusu te tako dovode do pojave simptoma cervikalne distonije (14).

1.2.2. Terapija

Liječenje je cervikalne distonije simptomatsko. Za liječenje su dostupne različite terapijske opcije te se terapija mora individualizirati. Plan liječenja svodi se na to da štetni učinci budu

minimalni uz očuvanje učinaka terapije. Od terapijskih opcija dostupne su potporne intervencije, farmakoterapija, fizikalna terapija i kirurško liječenje - duboka mozgovna stimulacija i selektivna periferna denervacija. Oralni lijekovi: benzodiazepini, antikolinergici i antispazmodici neučinkoviti su u liječenju te imaju više neželjenih štetnih učinaka (15,16,17). Studije diljem svijeta pokazuju da je trenutno najučinkovitija terapija, s najmanje neželjenih štetnih učinaka, intramuskularna injekcija botulinum toksina A (17-21). Smjesa botulinum toksina sastoji se od netoksičnih proteina, pomoćne tvari i neurotoksina koji ima kliničku važnost. Netoksični proteini onemogućuju apsorpciju lijeka, a pomoćne tvari stabiliziraju spoj (22). Neurotoksin dovodi do cijepanja SNARE proteina te tako sprječava stapanje mjehurića ispunjenih acetilkolinom s membranom sinapse. Posljedično, dolazi do inhibicije otpuštanja acetilkolina u sinaptičku pukotinu i relaksacije mišića (23).

1.2.3. Bolni sindrom u bolesnika s CD

Bolni sindrom čest je nemorotički simptom cervikalne distonije. Pojavljuje se u obliku difuzne boli u području ramena i vrata te ima sklonost širenju prema strani lateralne rotacije glave (24). Pacijenti bol opisuju kao iscrpljujuću, šireću, trzajuću ili kao senzaciju povlačenja (25). U 85% pacijenata bol se pojavljuje u leđima., vratu i ramenima (26). Najčešće su zahvaćeni mišići trapezius i sternocleidomastoid. Jačina boli povezana je s jačinom mišićne napetosti i jačinom devijacije glave (27). Neke studije pokazuju da čak 90% pacijenata s CD-om osjeća bol (28, 29). Etiologija boli kod bolesnika s CD-om je nepoznata. Smatralo se da je bol posljedica jačine distonije, hiperaktivnosti ili mišićnog spazma, no ne osjećaju svi bolesnici sa sličnim razinama distonije istu jačinu boli. Smatra se da je prag boli u CD snižen, što bi objasnilo visoku prevalenciju boli u bolesnika s CD (30). Uvidjelo se da trauma često prethodi pojavi distonije, što objašnjava ulogu senzorijske u etiologiji (31). Studije pokazuju da kod bolesnika s CD-om postoji smanjena intrakortikalna inhibicija u motoričkom i somatosenzornom korteksu (32) Bol kod bolesnika s CD-om ima negativan utjecaj na QoL. Također, veći je postotak invaliditeta kod bolesnika s umjerenom do jakom boli i čest je uzrok prekida radnog odnosa (29). Intenzitet boli varira ovisno o bolesniku, no čak 2/3 bolesnika treba analgetike za ublažavanje boli (33). Glavobolju osjeća više od polovine bolesnika s CD-om, a karakteristike ove boli ne razlikuju se od glavobolje u općoj populaciji. Kroničnu glavobolju osjeća 10% do 20% bolesnika s CD-om, no samo 1,3% bolesnika ima glavobolju uzrokovanu CD-om prema kriterijima postavljenim od

Internacionalnog društva za glavobolju (33). Terapija izbora za bolni sindrom je botulinum toksin. Antinociceptivni učinak botulinum toksina ostvaruje se dekompresijom živčanih nastavaka uz pomoć inhibicije otpuštanja acetilkolina i posljedične relaksacije mišića. Zbog poboljšanja oksigenacije i metabolizma mišića i smanjenja kortikalne aktivnosti terapiranog mišića smanjuje se i osjetljivost (34,35). Osim djelovanjem na distoni mišić, dokazano je da botulinum toksin utječe na bolni sindrom inhibicijom otpuštanja neurotransmitera i medijatora upale iz osjetnih živaca. Prema nekim istraživanjima, postoje dokazi i o središnjem antinociceptivnom učinku koji se postiže retrogradnim aksonalnim transportom (36).

1.3. Umor u bolesnika s CD

Umor i poremećaji spavanja, uz bol, najčešći su nemotorni simptomi CD-a. Umor, kao nemotorni simptom, bio je prisutan u polovine pacijenata s cervikalnom distonijom u dvama odvojenim istraživanjima. Studije su pokazale da je umor imao značajan utjecaj na kvalitetu života ispitanika, mjereno SF-36 upitnikom (37,38). Učestalost umora opisana je u 63% pacijenata s CD-om te je također zamijećeno značajno smanjuje HR-QoL (39). Etiologija umora u ovih se bolesnika pokušava objasniti disfunkcionalnošću supkortikalnih i frontalnih neuronskih krugova (40). Teza o središnjoj etiologiji umora podržana je činjenicom da je umor bio prisutan i nakon aplikacije botulinum toksina s dobrim terapijskim odgovorom na simptome cervikalne distonije (37).

1.4. Poremećaji spavanja u bolesnika s CD

Poremećaji spavanja opisani su u 61% ispitanika s cervikalnom distonijom i to primarno u domeni latence usnivanja. Unatoč poremećenu noćnom snu, u bolesnika nije opisana povećana dnevna pospanost (Hertstein, Klingelhofer). Etiologija smetnji sna nije razjašnjena. Dosadašnje studije nisu pokazale da simptomi cervikalne distonije utječu na san, i tijekom spavanja uočeni su manje izraženi simptomi distonije. Važno je istaknuti da se nakon liječenja botulin toksinom, koji značajno poboljšava motorne simptome CD-a, kvaliteta noćnog spavanja nije popravila (6, 39,41),i tako da je slaba kvaliteta sna više vezana uz poremećaj depresije koji

prati bolesnike s cervikalnom distonijom. Poremećaji spavanja također značajno smanjuju HR-QoL (39). Liječenje poremećaja spavanja trebalo bi biti usmjereno na liječenje depresivnih simptoma. Nova vrsta bihevioralne terapije - terapija prihvatanja i zalaganja za poboljšanje kvalitete života, opisana je u studiji Hersteina i suradnika (41).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi su ovog rada:

- Ispitati učestalost i težinu bolnog sindroma u ispitanika s fokalnom cervikalnom distonijom.
- Ispitati prisutnost simptoma umora u bolesnika.
- Ispitati prisutnost smetnji noćnog sna u bolesnika.
- Ispitati utjecaj bolnog sindroma na osjećaj umora i smetnje sna u bolesnika s fokalnom cervikalnom distonijom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija je uspostavljena kao presječno istraživanje (42).

3.2. Ispitanici

Analizirali smo 48 pacijenata koji su oboljeli od cervikalne distonije. Ispitivanje se provodilo telefonskim putem zbog pandemije koronavirusom u periodu od 01. 04. do 31.04. 2020. godine. Studiju je odobrilo Povjerenstvo za etiku i dobiven je informirani pristanak usmenim putem svih pacijenata u studiji.

3.3. Metode

Demografski podatci (dob, spol, dužina trajanja cervikalne distonije, prisutnost i težina bolnosti) prikupljeni su pomoću samostalno napravljena upitnika. Podatke o Tsui skali dobili smo iz medicinske dokumentacije. Za težinu bolnog sindroma koristila se VAS (Visual Analog Scale), pomoću koje je ispitanik na skali 0-10 diferencirao svoj bolni sindrom (0- nema bolova, 10- najjača maksimalna bol) (43). Za utvrđivanje prisutnih simptoma umora koristila se Fatigue Assessment Scale (FAS). Upitnik umora sastojao se od 10 pitanja. Odgovori su dani na Likertovoj skali (1 – nikada, 2 – ponekad, 3 – redovito, 4 – često, 5 – uvijek). Rezultati upitnika interpretiraju se na način da je minimalni zbroj (10) znak izostanka umora, dok je maksimalan zbroj (50) znak prisutna umora. Osim toga, postoji distribucija težine umora na sljedeći način: 10–21 – nema simptoma umora; 22–50 – u bolesnika su prisutni simptomi umora. Uz ovu podjelu, skupinu s umorom moguće je podijeliti još na 2 podgrupe: 22-34 – umor; ≥ 35 – ekstreman umor (44).

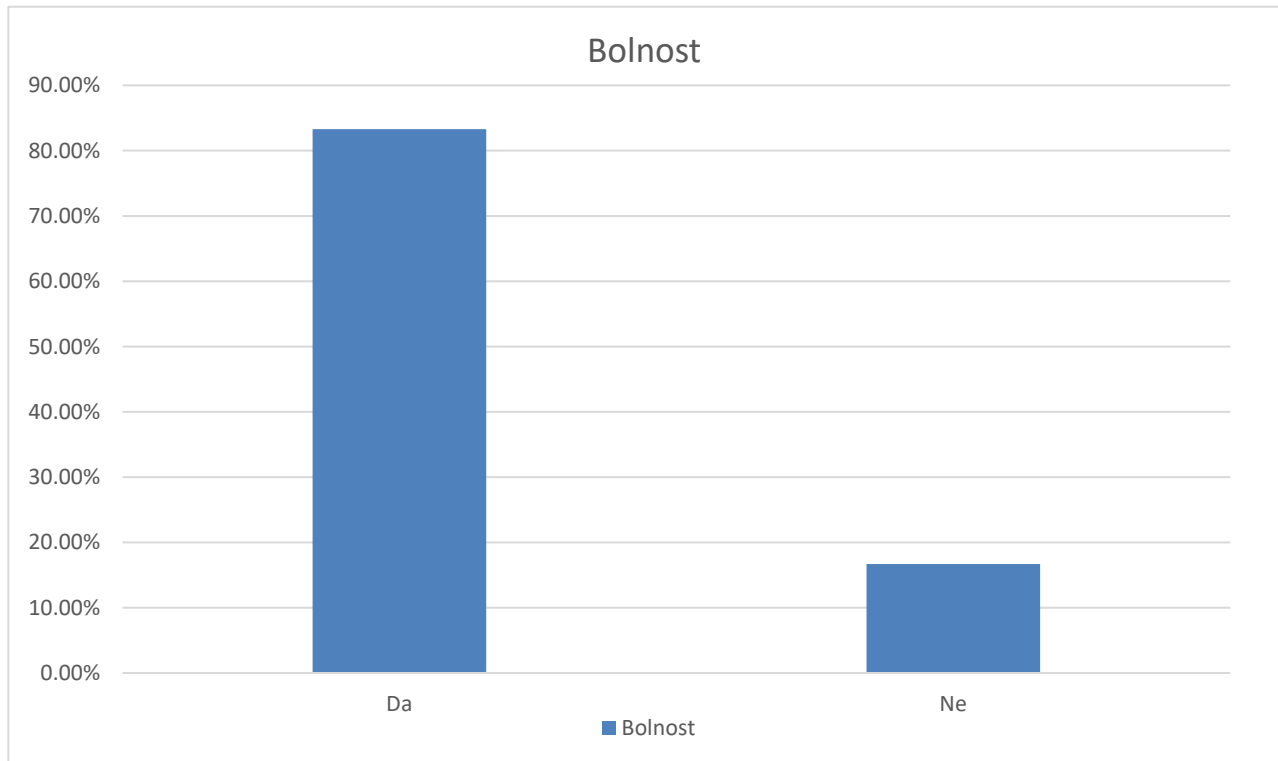
Standardizirana Pittsburgova skala kvalitete sna (PSQI – The Pittsburgh Sleep Quality Index) služila je za mjerenje kvalitete i obrazaca spavanja. Skala razlikuje „dobru“ od „slabe“ kvalitete spavanja mjerenjem sedam čestica: subjektivna kvaliteta sna, latentna usnivanja, trajanje sna, navike vezane uz spavanje, što remeti san, korištenje lijekova za spavanje i dnevno funkcioniranje unazad mjesec dana. Ocjenjuje se svaka zasebna stavka ovisno o prisutnosti te učestalosti tijekom tjedna. Ukupan zbroj bodova „5“ i više indikativan je za slabu kvalitetu sna (45).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirane su Shapiro-Wilk testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele, Mann-Whitneyjevim U testom. U testom korelacije će se testirati korištenjem Spearmanova ili Pearsonova testa korelacije, ovisno o normalnosti raspodjele. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $p=0,05$ (46). Za statističku analizu koristio se statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

4. REZULTATI

U radu smo analizirali 48 ispitanika s cervikalnom distonijom, od toga je bio 31 (64,6%) ispitanik ženskog spola te 17 (35,4%) ispitanika muškog spola. Medijan dobi iznosio je 57,50 (44,0-68,50) godina, a medijan dužine trajanja simptoma cervikalne distonije iznosio je 10,00 (6,00-17,75) godina.



Slika 1. Frekvencija bolnog sindroma

Većina pacijenata (83,3%) imala je bolni sindrom, a tek manji broj bolesnika bio je bez bolnosti. U većine spitanika bolnost se pojavila istovremeno s pojavom motoričkih simptoma (70,0%), dok se u 17,5% javila nakon pojave motoričkih simptoma, a kod 12,5% prethodila je pojavi motoričkih simptoma.

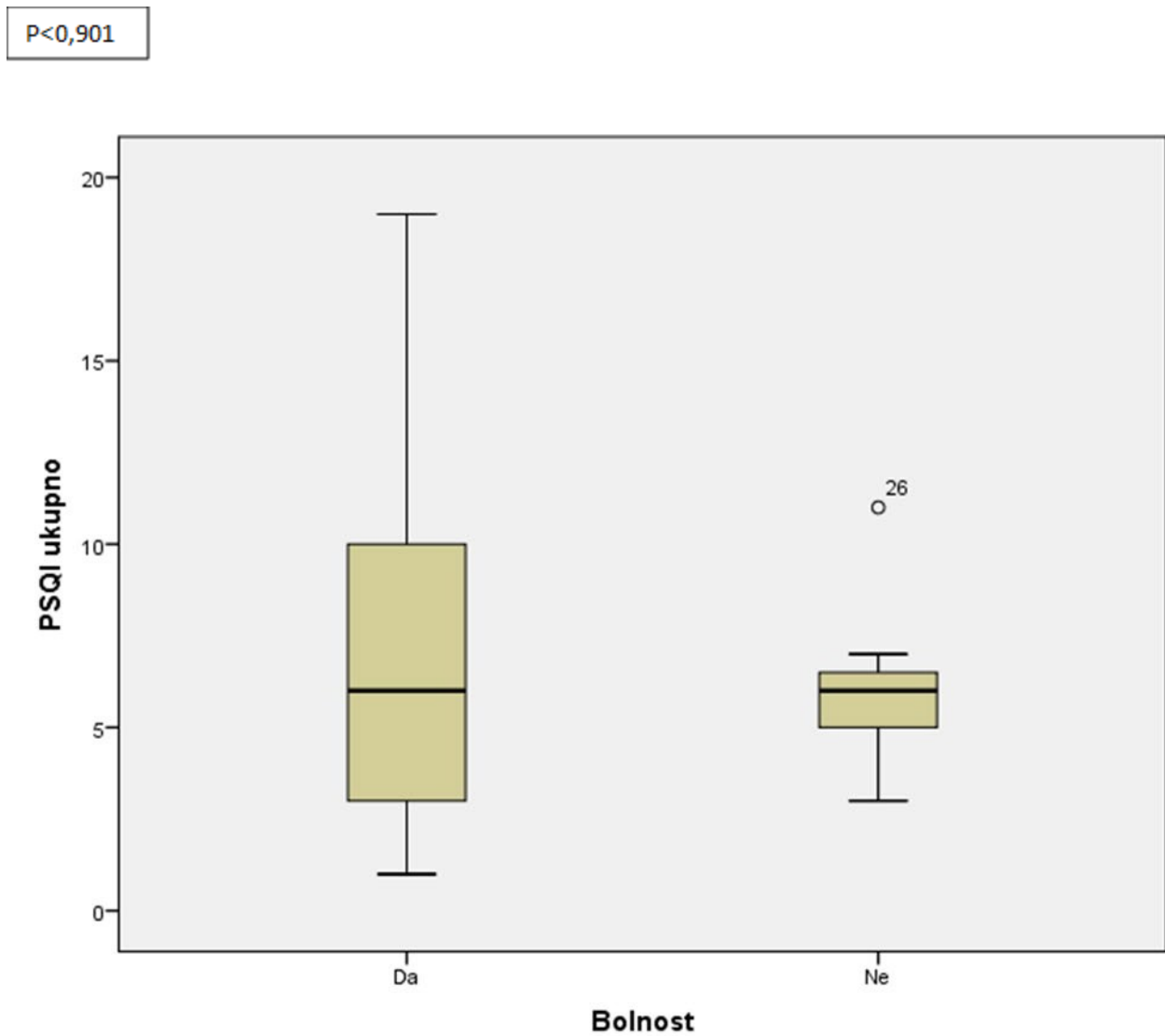
Tablica 1. Težina bolnog sindroma

| | VAS minimalno medijan (IQR) | VAS prosječno medijan (IQR) | VAS maksimalno medijan (IQR) |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| težina bolnosti | 3,00 (2,00-4,00) | 5,00 (5,00-6,00) | 8,00 (6,00-10,00) |

VAS – Visual Analogue Scale

Bolesnici su prosječno bolnost na VAS skali procjenjivali s 5/10; najmanja bolnost bila je 3/10, a najjača 8/10.

Medijan smetnji sna (Pittsburg sleep scale) iznosio je 6,00 (3,25-10,00), što govori u prilog lošoj kvaliteti sna ispitanika. Medijan skale umora (FAS) iznosio je 28,50 (17,00-36,75), što govori u prilog prisutnosti umora u ispitanika s cervikalom distonijom.

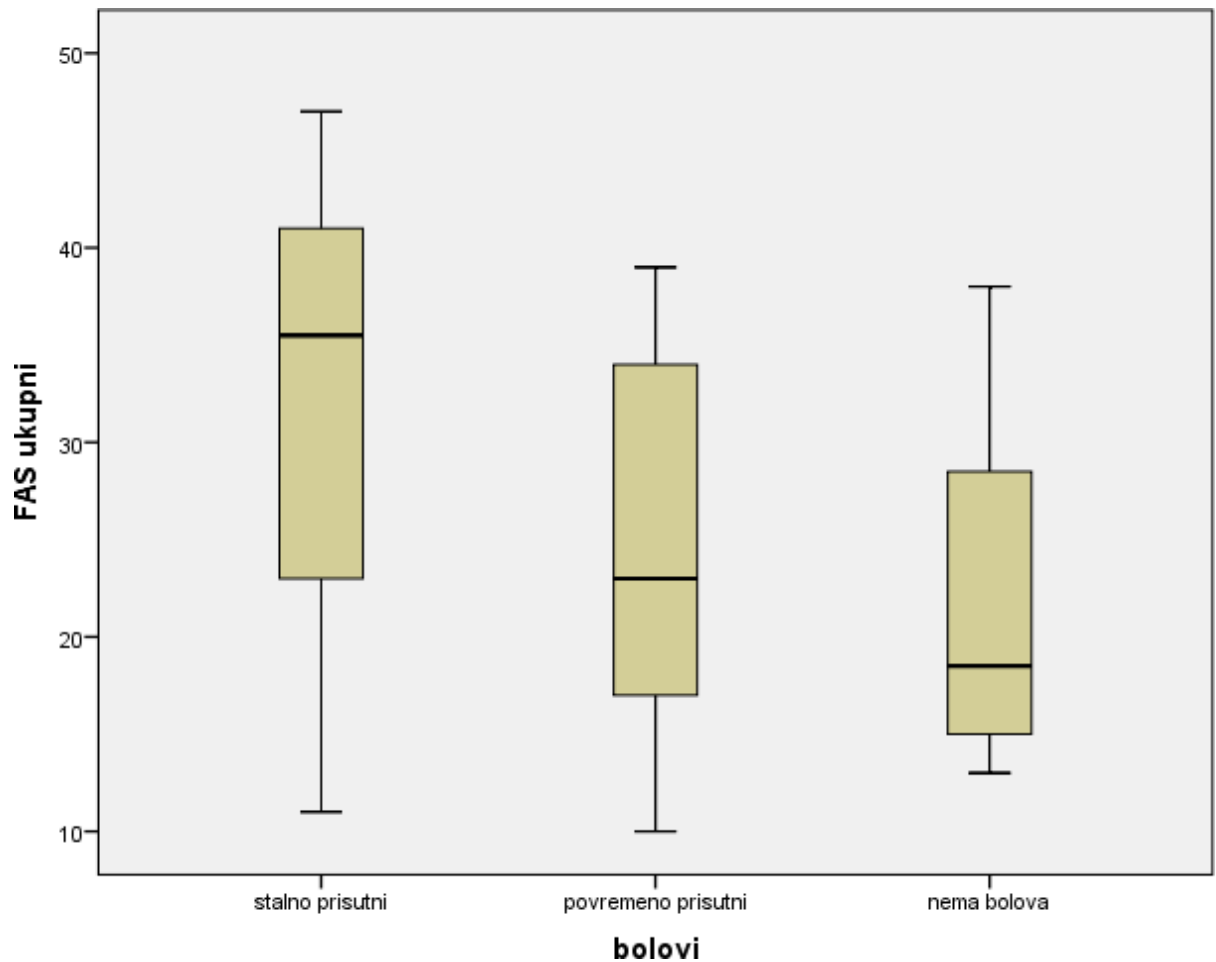


Mann Whitney test; PSQI – Pittsburg Sleep Scale Inventory

Slika 2. Utjecaj bolnosti na kvalitetu sna ispitanika

Nismo uočili statistički značajnu razliku u kvaliteti noćnog sna u ovisnosti o bolnom sindromu.

$P < 0,006$

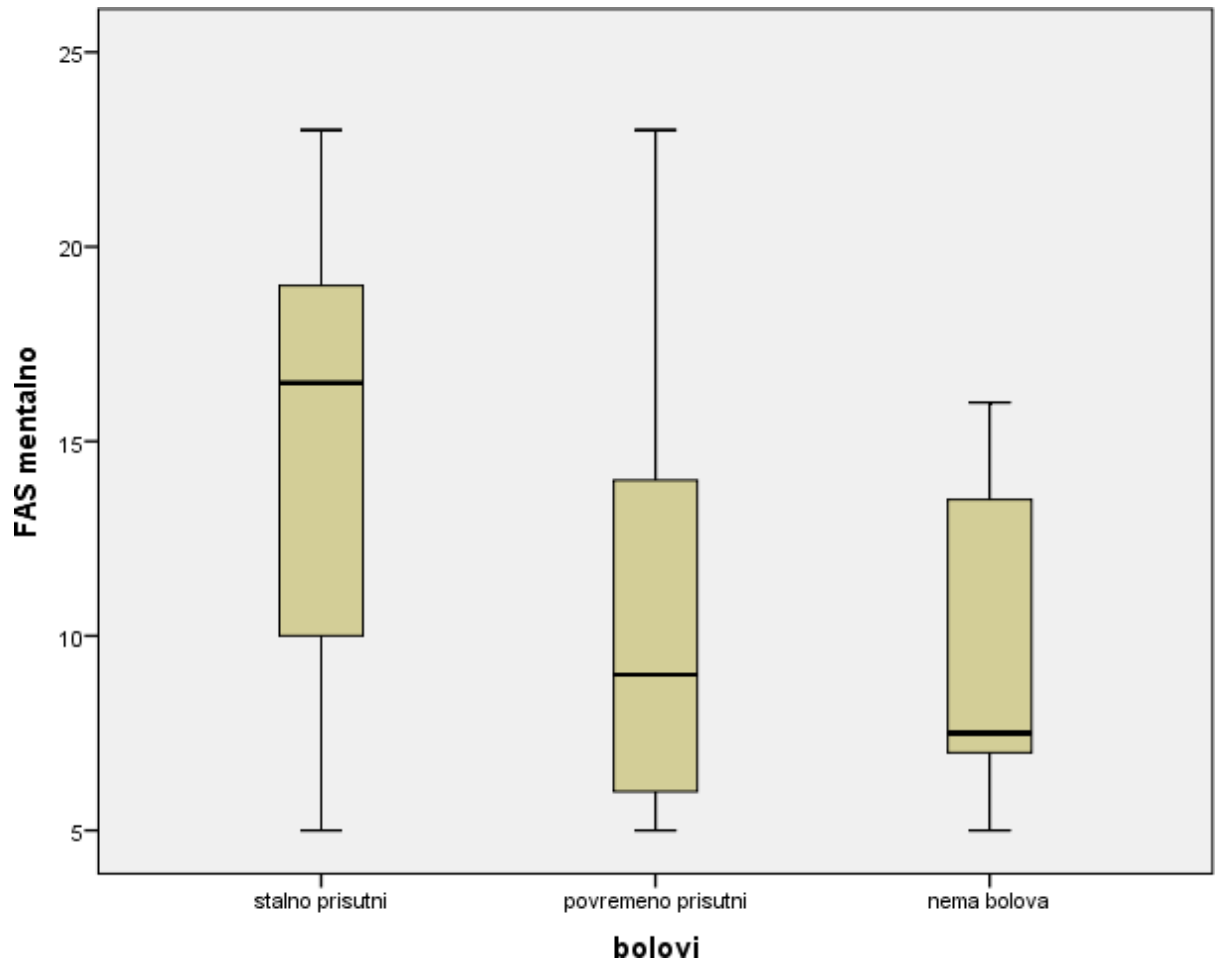


Kruskal-Wallis test; FAS – Fatigue Assessment Scale

Slika 3. Utjecaj bolnosti na osjećaj umora u ispitanika s cervikalnom distonijom

Uočili smo razliku u težini simptoma umora u bolesnika u ovisnosti o prisutnosti bolova te u ovisnosti o prisutnosti i kontinuitetu bolova. Post hoc analiza, nakon Bonfferonijeve korekcije ($p < 0,016$), pokazala je statistički značajnu razliku između skupine koja je imala stalno prisutne

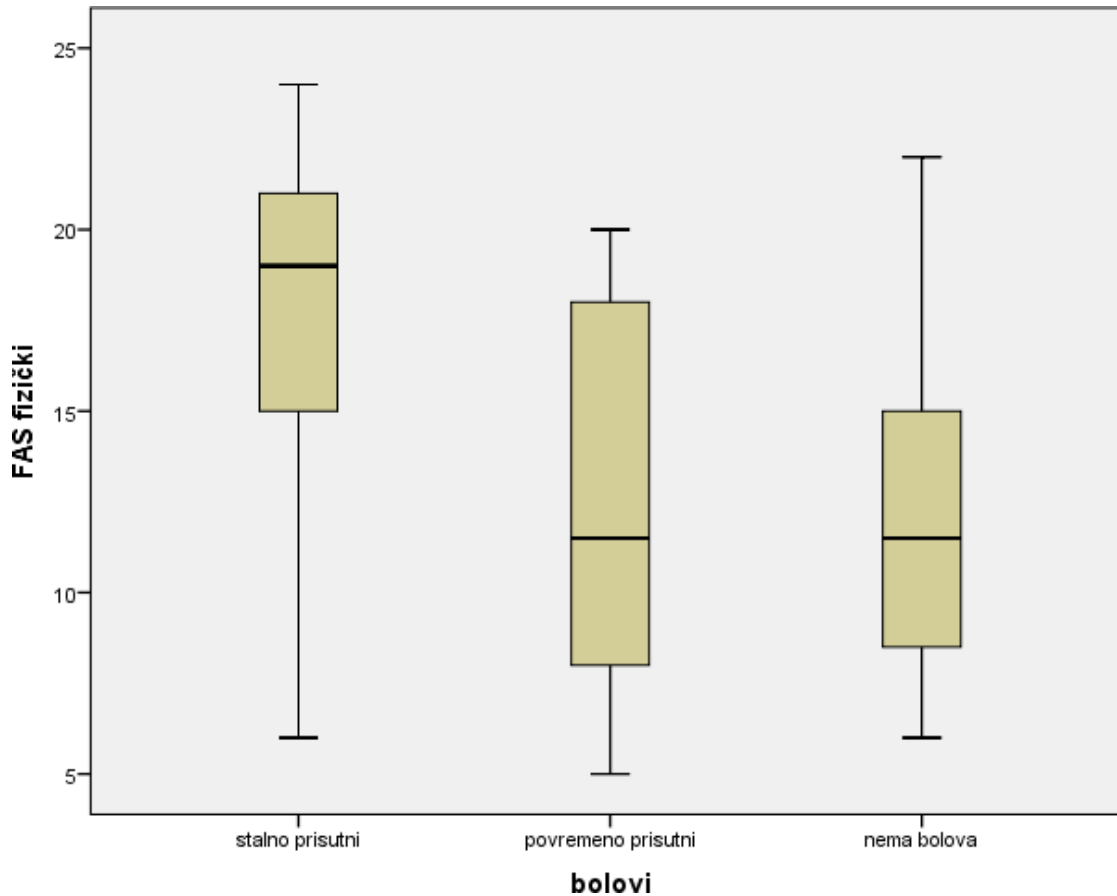
bolove u odnosu na skupinu s povremeno prisutnim bolovima ($p < 0,006$) te između skupine sa stalno prisutnim bolovima i one u kojoj nema bolova ($p < 0,013$). U FAS skali nismo uočili razliku između skupine koja ima povremeno prisutne bolove i one koja nema bolove ($p < 0,510$).



Kruskal-Wallis test; FAS – Fatigue Assessment Scale

Slika 4. Razlika u pojavi mentalnog umora u odnosu na prisutnost bolova

Uočili smo razliku u težini mentalnog umora u bolesnika u ovisnosti o prisutnosti i kontinuitetu bolova. Post hoc analiza, nakon Bonfferonijeve korekcije ($p < 0,016$), pokazala je statistički značajnu razliku između skupine koja je imala stalno prisutne bolove u odnosu na skupinu s povremeno prisutnim bolovima ($p < 0,014$) te između skupine sa stalno prisutnim bolovima i one koja nema bolova ($p < 0,012$). U FAS skali nismo uočili razliku između skupine koja ima povremeno prisutne bolove i one koja nema bolove. ($p < 0,723$).



Kruskal-Wallis test; FAS – Fatigue Assessment Scale

Slika 5. Razlika u pojavi fizičkog umora u odnosu na prisutnost bolova.

Uočili smo razliku u težini tjelesnog umora u bolesnika u ovisnosti o prisutnosti bolova i kontinuitetu bolova. Post hoc analiza, nakon Bonfferonijeve korekcije ($p < 0,016$), pokazala je statistički

značajnu razliku između skupine koja je imala stalno prisutne bolove u odnosu na skupinu s povremeno prisutnim bolovima ($p < 0,014$) te između skupine sa stalno prisutnim bolovima i one koja nema bolova ($p < 0,012$). U FAS skali nismo uočili razliku između skupine koja povremeno ima prisutne bolove i one koja nema bolove ($p < 0,723$).

Tablica 2. Korelacija između bolnosti, smetnji sna, težine umora (ukupnog, tjelesnog i mentalnog) i težine motoričkih simptoma

| | VAS (prosječno) | |
|--------------|-----------------|--------------|
| | Rho | P |
| PSQI | 0,126 | 0,395 |
| FAS ukupno | 0,038 | 0,019 |
| FAS mentalno | 0,315 | 0,029 |
| FAS tjelesno | 0,362 | 0,011 |
| Tsui | 0,006 | 0,965 |

Spearman koeficijent korelacije; Tsui – skala težine motornih simptoma; PSQI – Pittsburg Sleep Scale Inventory; FAS – Fatigue Assessment Scale; VAS – Visual Analogue Scale.

Uočili smo pozitivnu korelaciju između skale bolnosti (prosječna bol) i skale umora (FAS) kako za ukupan zbroj, tako i za pojedinačan zbroj mentalnog i tjelesnog umora. Nismo uočili korelaciju između bolnog sindroma i smetnji sna niti između bolnosti i težine motoričkih simptoma.

U ispitanika smo uočili postojanje pozitivne korelacije smetnji sna s ukupnim zbrojem na skali umora (Rho 0,372; $P < 0,009$), sa zbrojem na skali mentalnog umora (Rho 0,388; $P < 0,006$) i sa zbrojem na skali tjelesnog umora (Rho 0,377; $P < 0,008$).

Tablica 3. Razlika u jačini boli u ovisnosti o prisutnom umoru

| | VAS (prosječno) | |
|------------|------------------|--------|
| | median (IQR) | P |
| nema umora | 5,00 (0,00-6,00) | |
| umor | 6,00 (4,50-6,00) | 0,067* |

*Mann Whitney test; VAS – Visual Analogue Scale

Nakon što smo podijelili pacijente u skupine u ovisnosti o umoru, nismo uočili statistički značajnu razliku u težini prosječne bolnosti.

Tablica 4. Razlika u stupnju umora i smetnji sna u ovisnosti o učestalosti javljanja bolova

| | Bolovi su svakodnevno | Bolovi su višeputa tjedno | Bolovi su višeputa mjesečno | P |
|------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------|
| FAS ukupno medijan (IQR) | 34,00 (23,00-38,00) | 19,00 (18,00-23,00) | 13,00 (10,50-16,00) | 0,007* |
| FAS mentalno medijan(IQR) | 15,00 (9,25-18,00) | 8,00 (7,00-8,50) | 6,00 (5,00-7,50) | 0,014* |
| FAS fizički medijan (IQR) | 18,00 (12,25-20,00) | 11,00 (11,00-14,50) | 7,00 (5,50-8,50) | 0,012* |
| PSQI ukupno medijan (IQR) | 8,00 (3,25-10,75) | 2,00 (1,50-7,00) | 4,50 (3,00-6,00) | 0,489* |

*Kruskal-Wallis test; FAS – Fatigue Assessment Scale; PSQI – Pittsburg Sleep Scale Inventory

Uočili smo povezanost simptoma umora (i mentalnog i tjelesnog) s učestalošću pojavnosti bolova. Nismo uočili povezanost učestalosti bolova sa smetnjama sna. Post hoc analiza težine simptoma umora, nakon Bonfferonijeve korekcije ($p < 0,016$), pokazala je statistički značajnu razliku između skupine koja je imala svakodnevno prisutne bolove u odnosu na skupinu koja je imala bolove više

puta mjesečno ($p < 0,004$). Nismo uočili razliku u težini simptoma umora između skupine koja ima svakodnevno prisutne bolove u odnosu na one koji bolove imaju više puta tjedno ($p < 0,072$) niti između skupine koja bolove ima više puta tjedno u odnosu na one koji bol osjete više put mjesečno ($p < 0,05$). Što se tiče simptoma mentalnog umora, post hoc analiza, nakon Bonfferonijeve korekcije ($p < 0,016$), pokazala je statistički značajnu razliku između skupine koja je imala svakodnevno prisutne bolove u odnosu na skupinu koja je imala bolove više puta mjesečno ($p < 0,009$). Nismo uočili razliku u težini simptoma umora između skupine koja ima svakodnevno prisutne bolove u odnosu na one koji bolove osjete više puta tjedno ($p < 0,062$) niti između skupine koja ima bolove više puta tjedno u odnosu na one koji bol osjete više puta mjesečno ($p < 0,208$). Što se tiče simptoma tjelesnog umora, post hoc analiza, nakon Bonfferonijeve korekcije ($p < 0,016$), pokazala je statistički značajnu razliku između skupine koja je imala svakodnevno prisutne bolove u odnosu na skupinu koja je imala bolove više puta mjesečno ($p < 0,004$). Nismo uočili razliku u težini simptoma umora između skupine koja ima svakodnevno prisutne bolove u odnosu na one koji bolove imaju više puta tjedno ($p < 0,193$) niti između skupine koja bolove osjeća više puta tjedno u odnosu na one s bolovima više puta mjesečno ($p < 0,032$).

5. RASPRAVA

U radu smo analizirali 48 ispitanika s cervikalnom distonijom, od toga je bio 31 ispitanik ženskog spola te 17 ispitanika muškog spola. Većina pacijenata (83,3%) imala je bolni sindrom, a tek manji broj bolesnika bio je bez bolnosti. U većine ispitanika bolnost se pojavila istovremeno s pojavom motoričkih simptoma (70,0%), dok se u 17,5% javila nakon pojave motoričkih simptoma, a kod 12,5% prethodila je pojavi motoričkih simptoma. Učestalost bolnog sindroma, prema rezultatima istraživanja, opisana je u 43,1% - 90% bolesnika s cervikalnom distonijom (28,29,38,47). Naše istraživanje, kao i druga istraživanja, samo potvrđuje činjenicu da je bol jedan od najčešćih nemotornih simptoma u cervikalnoj distoniji. Moguće objašnjenje različite prevalencije bolnosti između studija leži u razlici percepcije bolnosti u ovisnosti o etničkim skupinama i kulturološkim razlikama. Bolesnici su prosječno bolnost na VAS skali procjenjivali s 5/10, najmanja bolnost bila je 3/10, a najjača 8/10. U jednom istraživanju prosječna bolnost na VAS skali (0-100) bila je 51.2/100, što se podudara s našim rezultatom te potvrđuje da je prosječna bolnost koju pacijenti s CD-om osjete - umjereno do teška bolnost (48).

Većina naših ispitanika (60%) imala je simptome znatnog umora (FAS 22-50). Medijan skale umora (FAS) iznosio je 28,50 (17,00-36,75), što govori u prilog prisutnome umoru u ispitanika s cervikalom distonijom. Slične rezultate objavile su i dvije studije, u kojima je 51% od 102 ispitanika osjećao umor ili manjak energije koji ograničava njihove dnevne aktivnosti, odnosno 46% od 91 ispitanika osjećalo je umor prema FSS (Fatigue severity scale) (6,37). Uočili smo razliku u učestalosti umora u bolesnika u ovisnosti o prisutnosti bolova te u ovisnosti o kontinuitetu bolova (stalno ili povremeno prisutni). Ispitanici koji su imali stalno prisutne bolove osjećali su i izraženije simptome umora, kako fizičkog tako i mentalnog, u odnosu na ispitanike koji su bolove imali povremeno ili ih uopće nisu imali. To govori u prilog da je kontinuitet bolnosti najveći rizični faktor za osjećaj simptoma umora. Uočili smo pozitivnu korelaciju između skale bolnosti (prosječna bol) i skale umora (FAS) kako za ukupan zbroj tako i za pojedinačne zbrojeve

mentalnog i tjelesnog umora. U pregledu znanstvenih radova koji istražuju umor u različitim bolnim sindromima, primijećeno je da postoji značajna povezanost između umora i boli. Pokazalo se da će se umor češće pojaviti ako je bol prisutna duže vrijeme ili ako je intenzivnija. Osim toga, umor se pojavljuje nakon pojave boli, što znači da kronična bol dovodi do pojave umora (49). No, s druge strane, sve je više govora o centralnoj teoriji umora u cervikalnoj distoniji. U patofiziologiji umora poznato je da su supkortikalni i frontalni krugovi nefunkcionalni kao i kod cervikalne distonije. Stoga je moguće da postoji preklapanje u patofiziologiji umora i cervikalne distonije (40). U prilog centralne teorije govore radovi koji su pokazali da umor perzistira i nakon primjene botulinum toksina s dobrim motoričkim odgovorom (37). Bolesti poput multiple skleroze i Parkinsonove bolesti, u kojima je umor kao i u cervikalnoj distoniji čest i važan NMS, govore u prilog tomu da umor nije samo sekundarna pojava, već zasebni entitet nastao iz poremećena neuronskog kruga (50). Disfunkcija u bazalnim ganglijima mogla bi biti temeljna poveznica umora i motoričkih simptoma CD (51).

Medijan smetnji sna (Pittsburg sleep scale) iznosio je 6,00 (3,25-10,00), što govori u prilog lošoj kvaliteti sna ispitanika. U našoj studiji 54% ispitanika imalo je poremećaj spavanja ("poor sleepers"-PSQI>5), dok je u studiji Avanzina i suradnika oko 70% bolesnika imalo lošu kvalitetu sna (50). Veliku učestalost poremećaja sna objasnili su time što su ispitanici imali veći postotak depresivne simptomatologije koja je u korelaciji s lošim spavanjem. Hertenstein i suradnici također ističu da je oslabljena kvaliteta sna bila više povezana s depresivnim simptomima nego s motoričkim simptomima (41). Mi u svojem istraživanju nismo analizirali simptome depresije pa ne možemo komentirati ovu povezanost. Kada smo pokušali naći poveznicu bolnog sindroma i poremećaja sna, nismo uočili statistički značajnu razliku u kvaliteti noćnog sna u ovisnosti o bolnom sindromu. Isto tako, nismo uočili korelaciju između bolnog sindroma i smetnji sna niti između bolnosti i težine motoričkih simptoma. Mnoge studije pokazuju disocijaciju boli i poremećaja spavanja te tako potvrđuju poremećaje spavanja kao zaseban entitet u CD. Polisomnografske studije pokazale su da se u bolesnika s CD-om tijekom spavanja smanjuje nenormalni položaj vrata, a distonični

mišići na EMG-u ne pokazuju pretjeranu aktivnost. Smanjenjem abnormalne cervikalne aktivnosti neugodnost i intenzitet cervikalne boli smanjuje se za 50% preko noći (30). Drugo istraživanje pokazalo je da liječenje botulinum toksinom znatno poboljšava motoričke simptome i bol u vratu, ali da poremećaji sna perzistiraju (52).

PET-sken studija pokazala je povezanost između boli, motornih simptoma, umora i poremećaja spavanja u pacijenata s cervikalnom distonijom s vezanjem serotoninskog transportera u nuclei raphe. Poremećaji u području nucleusa caudatusa i hippocampusa izazivaju smetnje sna, a u području nucleus raphe pojavu umora. Različita serotoninergička ekspresija signala dovodi do različita ispoljavanja motornih simptoma te različite zastupljenosti nemotornih simptoma u pacijenata s cervikalnom distonijom (53). Iz raphe jezgara serotonerģični neuroni pružaju se na limbičku regiju, moždanu koru i bazalne ganglije (2). Serotoninski transporter rasprostranjen je u raphe jezgrama te tako ima ulogu presinaptičkog regulatora serotoninerģičkog sustava. Visoka prisutnost i povezanost serotoninskog transportera u regiji nemotornih simptoma (limbička regija) i regiji motorne kontrole (bazalni gangliji) pokazuje da bi promjene u serotoninerģičkom sustavu mogle dovesti do fenotipa distonije (54).

U istraživanju koje su publicirali Wagle Shukla i suradnici, bol je također bila u korelaciji s umorom, ali ne i s poremećajima spavanja, kao i u našem istraživanju (37). No, Smit i suradnici uočili su da bolesnici s bolnim sindromom i depresivnom simptomatologijom imaju poremećenu kvalitetu sna (39). Bol i depresija dijele zajedničke moždane regije koje uključuju inzularni korteks, prednji cingulatni režanj, talamus, amigdalu i hipokampus (55). Dokazano je da kronična bol može dovesti do depresije, djelovanjem na neuroplastičnost u navedenim regijama (56). Mi smo u svojem istraživanju pokazali da je kronična bolnost u bolesnika dovela do pojave umora. S obzirom na to da je kronična bol povezana s depresivnim poremećajem, umor bi u naših ispitanika mogao biti posljedica depresije. No, nedostaci su našeg rada u tome što nismo analizirali simptome depresije te ne možemo sa sigurnošću potvrditi ovu tezu, stoga bi buduće studije to trebale istražiti.

Nemotorni bi se simptomi kod pacijenata s CD-om, stoga, trebali pratiti i adekvatno liječiti te tako poboljšati kvalitetu života oboljelima. Daljnja istraživanja patofiziologije cervikalne distonije s pridruženim nemotornim simptomima bit će potrebna kako bi se pronašao zajednički patofiziološki uzrok te tako pronašla kauzalna i efektivna terapija.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja može se zaključiti:

- Većina pacijenata (83,3%) imala je bolni sindrom, a tek manji broj bolesnika bio je bez bolnosti.
- Bolesnici su prosječno bolnost na VAS skali procjenjivali s 5/10, najmanja bolnost bila je 3/10, a najjača 8/10.
- Medijan skale umora (FAS) iznosio je 28,50 (17,00-36,75), što govori u prilog prisutnomu umoru u ispitanika s cervikalom distonijom.
- Većina naših ispitanika (60%) imala je simptome znatnog umora (FAS 22-50).
- Medijan smetnji sna (Pittsburg sleep scale) iznosio je 6,00 (3,25-10,00), što govori u prilog lošoj kvaliteti sna ispitanika.
- U našoj studiji, 54% ispitanika imalo je poremećaj spavanja ("poor sleepers"-PSQI>5).
- Ispitanici koji su imali stalno prisutne bolove osjećali su i izraženije simptome umora, kako tjelesnog, tako i mentalnog, u odnosu na ispitanike koji su bolove imali povremeno ili ih uopće nisu imali.
- Uočili smo pozitivnu korelaciju između skale bolnosti (prosječna bol) i skale umora (FAS), kako za ukupan zbroj tako i za pojedinačan zbroj mentalnog i tjelesnog umora.
- Nismo uočili statistički značajnu razliku u kvaliteti noćnog sna u ovisnosti o bolnom sindromu.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj je bio ispitati učestalost i težinu bolnoga sindroma te utvrditi utjecaj istoga na pojavu umora i poremećaje spavanja.

Ispitanici i metode: Analizirali smo 48 pacijenata koji su oboljeli od cervikalne distonije. Za istraživanje se koristio upitnik u koji su se unosili: dob, spol, dužina trajanja cervikalne distonije, prisutnost i težina bolnosti. Za težinu bolnoga sindroma koristila se VAS (Visual Analog Scale) skala. Za utvrđivanje prisutnih simptoma umora koristila se FAS (Fatigue Assessment Scale) skala, za poremećaje spavanja koristila se PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) skala.

Rezultati: Većina pacijenata (83,3%) imala je bolni sindrom. Bolesnici su prosječno bolnost na VAS skali procjenjivali s 5/10, najmanja bolnost bila je 3/10, a najjača 8/10. Medijan skale umora iznosio je 28,50 (17,00-36,75), što govori u prilog prisutnosti umora u ispitanika s cervikalnom distonijom. Medijan smetnji sna iznosio je 6,00 (3,25-10,00), što govori u prilog lošoj kvaliteti sna ispitanika. Uočili smo pozitivnu korelaciju između skale bolnosti i skale umora kako za ukupan zbroj tako i za pojedinačan zbroj mentalnog i fizičkog umora. Kontinuirano javljanje bolova bilo je povezano s pojavom umora. Nismo uočili statistički značajnu razliku u kvaliteti noćnog sna u ovisnosti o bolnom sindromu.

Zaključak: Bol je učestali nemotorni simptom kod pacijenata s cervikalnom distonijom. Ispitanici koji su imali stalno prisutne bolove osjećali su izraženije simptome umora u odnosu na ispitanike koji su bolove imali povremeno ili ih uopće nisu imali. Jačina boli utječe na pojavu simptoma umora. Nismo uočili utjecaj bolnoga sindroma na poremećaje spavanja.

Ključne riječi: Cervikalna distonija, bolni sindrom, poremećaji spavanja, umor

„Influence of pain syndrome on the feeling of fatigue and sleep disturbances in patients with cervical dystonia“

8. SUMMARY

Objective: The aim of this study is to examine the frequency and severity of pain syndrome and to determine the effect of pain syndrome on the occurrence of fatigue and sleep disorders.

Subjects and methods: This study analyzed 48 patients with cervical dystonia. A questionnaire was designed for the purpose of this study including the data on age, sex, and duration of cervical dystonia, presence and the severity of pain. Visual Analog Scale (VAS) was used to measure the severity of pain syndrome. Fatigue Assessment Scale (FAS) was used to determine the symptoms of fatigue, and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to determine sleep disorders.

Results: The majority of the patients (83.3%) reported the presence of pain syndrome. The severity of pain reported on the VAS scale was on average 5/10, the lowest being 3/10, and the highest 8/10. The median of the FAS scale was 28.50 (17.00-36.75), which indicates the presence of the fatigue in patients. The median of the PSQI was 6.00 (3.25-10.00), which indicates the poor quality of sleep of the patients. A positive correlation was observed between the VAS scale and the FAS scale, both for the total fatigue and for the sums of mental and physical fatigue. Statistically significant difference was not found in the quality of night sleep in relation to the pain syndrome.

Conclusion: Pain is a common non-motor symptom in patients with cervical dystonia. This study indicates that patients with persistent pain feel more pronounced symptoms of fatigue in comparison with patients who experience pain occasionally or have no pain at all. A positive correlation was observed between the VAS scale and the FAS scale. The effect of pain syndrome on sleep disorders was not reported in this research.

Key words: cervical dystonia, pain syndrome, sleep disorders, fatigue

9. LITERATURA

1. Chen RS. Pathophysiology of Dystonia. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14(2):84-93.
2. Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K. Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor functions. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(9):1396–400.
3. Patel S, Martino D. Cervical Dystonia: From Pathophysiology to Pharmacotherapy. *Behav Neurol*. 2013; 26(4): 275–282.
4. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, i sur. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863-873.
5. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain* 2012;135:1668–1681.
6. Klingelhofer L, Martino D, Martinez-Martin P, i sur. Non-motor symptoms and focal cervical dystonia: observations from 102 patients. *Basal Ganglia*. 2014;4(3–4):117–120.
7. Singer C, Velickovic M. Cervical dystonia: etiology and pathophysiology. *Neurol Clin*. 2008;26 Suppl 1:9-22.
8. Simonyan K, Cho H, Hamzehei Sichani A, Rubien-Thomas E, Hallett M. The direct basal ganglia pathway is hyperfunctional in focal dystonia. *Brain*. 2017;140(12):3179-3190.
9. Corp DT, Joutsa J, Darby RR, et al. Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions. *Brain*. 2019;142(6):1660-1674.
10. Shaikh AG, Zee DS, Crawford JD, Jinnah HA. Cervical dystonia: a neural integrator disorder. *Brain*. 2016;139(Pt 10):2590-2599. doi:10.1093/brain/aww141
11. Jones AK, Brown WD, Friston KJ, et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc Biol Sci* 1991 ;244:39- 44.
12. de Ceballos ML, Baker M, Rose S, et al. Do enkephalins in basal ganglia mediate a physiological motor rest mechanism? *Mov Disord* 1986;1:223-33.
13. van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophr Bull* 1999;25:741-8.

14. Rupniak NM, Jenner P, Marsden CD. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Bed)* 1986;88:403-19.
15. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006; 5(9):780–790.
16. Brashear A. The botulinum toxins in the treatment of cervical dystonia. *Semin Neurol.* 2001;21(1):85–90.
17. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Sampaio C. Botulinum toxin type A versus anticholinergics for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004312.
18. Walker FO. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003;14(4):749–766.
19. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006;5(10):864–872.
20. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, i sur. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidencebased review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;70(19):1699–1706.
21. Ferreira JJ, Costa J, Coelho M, Sampaio C. The management of cervical dystonia. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(2):129–140.
22. Tater P, Pandey S. Botulinum toxin in movement disorders. *Neurol India* 2018;66, Suppl S1:79-89.
23. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Movement Disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(2):4.
24. Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T, Pain in spasmodic torticollis, *Pain.* 1997;69:279–86.
25. Stacy M. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of cervical dystonia. *Neurol Clin.* 2008;26 Suppl 1:23-42.
26. Chan J, Brin MF, Fahn S, Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics, *Mov Disord.*

- 1991;6:119–26.
27. Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Mov Disord.* 2011;26(7):1206-1217.
 28. 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.
 29. Charles PD, Adler CH, Stacy M, 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;261(7):1309-1319.
 30. Lobbezoo F, Tanguay R, Thon MT, Lavigne GJ. Pain perception in idiopathic cervical dystonia (spasmodic torticollis). *Pain.* 1996;67(2-3):483-491.
 31. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 1991;41:1088-91.
 32. Hallett M. Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):485-488.
 33. Duane DD. Spasmodic torticollis: clinical and biologic features and their implications for focal dystonia. *Adv Neurol.* 1988;50:473-492.
 34. Camargo CH, Cattai L, Teive HA. Pain Relief in Cervical Dystonia with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins (Basel).* 2015;7(6):2321-2335.
 35. Hallett M. Mechanism of action of botulinum neurotoxin: Unexpected consequences. *Toxicon.* 2018;147:73-76.
 36. Matak I, Lacković Z. Botulinum toxin A, brain and pain. *Prog Neurobiol;*2014.
 37. Wagle Shukla A, Brown R, Heese K, i sur. High rates of fatigue and sleep disturbances in dystonia. *Int J Neurosci.* 2015;126:928–935.
 38. Klingelhofer L, Martino D, Martinez-Martin P, Sauerbier A, Rizos A, Jost W et al. Nonmotor symptoms and focal cervical dystonia: Observations from 102 patients. *Basal Ganglia.* 2014 Dec;4(3-4):117-120.
 39. Smit M, Kamphuis ASJ, Bartels AL, i sur. Fatigue, Sleep Disturbances, and Their Influence

- on Quality of Life in Cervical Dystonia Patients. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;4(4):517-523.
40. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 2000;179(S1–2):34–42.
 41. Hertenstein E, Tang NK, Bernstein CJ, Nissen C, Underwood MR, Sandhu HK. Sleep in patients with primary dystonia: a systematic review on the state of research and perspectives. *Sleep Med Rev.* 2016;26:95– 107.
 42. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 6. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
 43. D. Gould et al. Visual Analogue Scale (VAS). *Journal of Clinical Nursing* 2001; 10:697-706.
 44. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res.* 2003;54(4):345-352.
 45. Buysse, DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research* 28:193-213, 1989.
 46. Ivanković D. i sur. *Osnove statističke analize za medicinare.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
 47. Smit M, Bartels AL, Kuiper A, i sur. The Frequency and Self-perceived Impact on Daily Life of Motor and Non-motor Symptoms in Cervical Dystonia. *Movement Disorders Clinical Practice.* 2017 Sep-Oct;4(5):750-754.
 48. Pappert EJ, Germanson T; Myobloc/Neurobloc European Cervical Dystonia Study Group. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia: Randomized, double-blind, noninferiority trial. *Mov Disord.* 2008;23(4):510-517.
 49. Fishbain DA, Cole B, Cutler RB, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Is pain fatiguing? A structured evidence-based review. *Pain Med* 2003;4,51-62.
 50. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses:

- proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013;80:409– 416.
51. Smit M, Bartels AL, van Faassen M, i sur. Serotonergic perturbations in dystonia disorders- a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:264–275.
52. 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):405-408.
53. Smit M, Váñez García D, de Jong BM, i sur. Relationships between Serotonin Transporter Binding in the Raphe Nuclei, Basal Ganglia, and Hippocampus with Clinical Symptoms in Cervical Dystonia: A [¹¹C]DASB Positron Emission Tomography Study. *Front Neurol*. 2018;9:88.
54. Sibille E, Lewis DA. SERT-ainly involved in depression, but when? *Am J Psychiatry*. 2006;163:8.
55. Meerwijk EL, Ford JM, Weiss SJ. Brain regions associated with psychological pain: implications for a neural network and its relationship to physical pain. *Brain Imaging Behav*. 2013;7(1):1-14.
56. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*. 2017;2017:9724371.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Lovro Marinčić

Datum i mjesto rođenja: 18. lipnja 1995., Osijek

Adresa: Mlinska 30, Osijek

Telefon: 099 603 03 06

E-mail: lovro.marincic@gmail.com

Obrazovanje:

2002. – 2010. Osnovna škola Retfala, Osijek

2010. – 2014. III. gimnazija Osijek

2014. - Medicinski fakultet Osijek, Studij medicine

Članstva:

Član Organizacijskog odbora OSCON, Kongres mladih liječnika i studenata biomedicinskih znanosti u Osijeku.

Stručne aktivnosti:

Sudjelovanje na internacionalnom OSCON kongresu studenata translacijske medicine mladih liječnika i studenata 2019. i 2020. godine u Osijeku. Aktivni sudionik s prikazom slučaja pod nazivom: „Neurologic manifestations as a first symptom of lung cancer; Case report of the patient with metastatic NSCLC“.