

# Farmakoterapijske mogućnosti u liječenju distonija

---

**Klasić, Nikola**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:700520>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-06**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Nikola Klasić**

**Farmakoterapijske mogućnosti u liječenju  
distonija**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky

*Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnoj pomoći, smjernicama i strpljenju tijekom pisanja ovog rada. Također, veliko hvala mojim roditeljima, sestri i prijateljima što su mi bili ogromna podrška tijekom pisanja ovog rada, a i čitavog školovanja.*

## SADRŽAJ

1.UVOD .....	1
1.1.Definicija .....	1
1.2. Patofiziologija .....	1
1.3. Epidemiologija .....	3
1.4. Klasifikacija.....	4
1.5. Dijagnoza .....	7
1.6. Ostali simptomi i kvaliteta života .....	8
2.OBRAZLOŽENJE TEME .....	9
3.MATERIJALI I METODE .....	10
4.REZULTATI .....	11
4.1. Botulinum toksin .....	11
4.2. Baklofen.....	15
4.3. Oralni lijekovi .....	17
4.3.1. Antikolinergici .....	17
4.3.2. Dopaminergici.....	18
4.3.3. Tetrabenazin.....	20
4.3.4.Ostali oralni lijekovi .....	21
4.4. Kirurški zahvati .....	23
4.4.1. Duboka mozgovna stimulacija.....	23
4.4.2. Periferna denervacija .....	25
4.4.3. Ablativne metode.....	26
4.5. Fizikalna i suportivna terapija .....	27
5.RASPRAVA .....	29
6.ZAKLJUČAK.....	31
7.POPIS KRATICA,OZNAKA I SIMBOLA.....	32
8.LITERATURA .....	35
9.SAŽETAK/SUMMARY .....	43
10.TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA .....	45

# 1.UVOD

## 1.1. Definicija

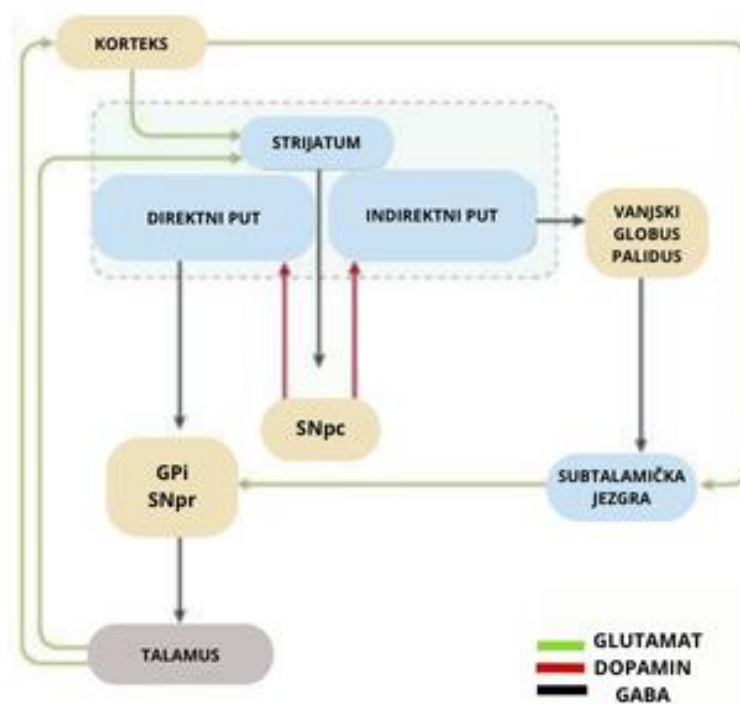
Distonija je poremećaj pokreta karakteriziran trajnim ili povremenim mišićnim kontrakcijama, koje dovode do abnormalnih ponavljajućih kretnji i položaja tijela (Albanese i sur., 2013). Osnovna značajka distonije je pretjerana mišićna aktivnost koja se manifestira kao prekomjerna sila u primarnim mišićima zaduženim za pokret, odnosno može se manifestirati i kao prelijevajuća aktivacija drugih mišića koji ne sudjeluju u pokretu ili ko-aktivacija mišića koji se suprotstavljaju djelovanju primarnih mišića za pokret (Jinnah, 2015).

Pojam distonija uveo je Oppenheim prije stotinjak godina opisujući 4 pacijenta sa stanjem *dystonia musculorum deformans*. To stanje je bilo ponekad karakterizirano smanjenim, dok u drugim prilikama povećanim mišićnim tonusom i najčešće je bilo uzrokovano voljnim pokretom (Skogseid, 2014).

## 1.2. Patofiziologija

Distonija je heterogena bolest te danas njezina etiologija nije u potpunosti razjašnjena. Prije desetak godina smatralo se da je distonija posljedica isključivo oštećenja neurona bazalnih ganglija, no pokazalo se da je distonija posljedica oštećenja bazalnih ganglija, malog mozga, talamusa i korteksa mozga. Striatum bazalnih ganglija prima dopaminergički podražaj iz regije *substantia nigra pars compacta* (SNpc) te dolazi do aktivacije dva puta: indirektnog i direktnog. Indirektnim putem preko vanjskog globusa palidusa (GPe) i subtalamičke jezgre (STN) dolazi do eksitacije unutarnjeg globusa palidusa (GPi) i regije *substantia nigra pars reticulata* (SNpr). GPi i SNpr putem neurotransmitera  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (GABA) inhibiraju talamičke neurone i samim time dovode do smanjenja pokreta. Direktnim putem dolazi do inhibicije GPi i SNpr, pri čemu se sprečava njihovo inhibitorno djelovanje na talamičke neurone i samim time olakšava se izvođenje pokreta. Također, postoji i „hiperdirektan“ put koji uključuje direktnu eksitaciju subtalamičke jezgre iz korteksa. Još jedan dio signalnog puta čine neuroni ventralnog tegmentalnog područja koji šalju inhibitorne signale prema SNpc i na taj način moduliraju dopaminski signal SNpc na striatum (Thomsen i sur.,2023).

Dopamin nastaje iz tirozina u presinaptičkim neuronima SNpc i egzocitozom se otpušta u sinaptičku pukotinu, pri čemu se djelomično veže za receptore na postsinaptičkoj membrani neurona striatuma, a djelomično se ponovno preko dopaminskih transportera vraća u presinaptičke neurone SNpc-a. U striatumu postoje dva tipa dopaminskih receptora - D1 receptori koji sudjeluju u direktnom putu i D2 koji sudjeluju u indirektnom putu modulacije. Osim dopamina, neurotransmitter GABA također ima značajnu ulogu u modulaciji, pošto je prisutan u GABAergicnim neuronima striatuma, a i u vanjskom i unutarnjem globus palidusu te je odgovoran za inhibiciju talamičkih neurona. Smatra se da je i acetilkolin preko muskarinskih receptora na neuronima striatuma uključen u patofiziologiju distonije, no točan mehanizam i dalje nije poznat (Termsarasab i sur., 2016). Uz prethodno opisani mehanizam ekscitacije i inhibicije GPi i SNpr, ulogu u patofiziologiji distonije i abnormalnosti pokreta imaju privremeni obrasci aktivnosti u samim neuronima. Novija istraživanja su pokazala kako su privremeni abnormalni obrasci ekscitacije i inhibicije neurona prisutni i kod osoba s distonijom i Parkinsonovom bolesti. Niske vrijednost frekvencije električnih impulsa u neuronima dovode do njihovog međusobnog povezivanja, te je time spriječena njihova normalna aktivnost i normalno izvođenje pokreta (Balint i sur., 2018).



**Slika 1.** Signalni put bazalnih ganglija (prilagođeno prema Balint i sur., 2018)

GABA,  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina; GPi, unutarnji globus palidus; SNpr, Substantia nigra pars reticulata; SNpc, Substantia nigra pars compacta

### 1.3. Epidemiologija

Distonija je uz Parkinsonovu bolest i esencijalni tremor najučestaliji poremećaj pokreta. Na procjenu prevalencije utječu čimbenici poput definicije distonije, klasifikacije i dijagnoze distonije, ali također i veličina uzorka populacije i tip populacije koji je uzet za procjenu prevalencije (Dressler i sur.,2022).

Meta analizom iz 2010. godine nastojala se odrediti prevalencija distonije na način da se uključe sve studije nakon 1985. godine na tu temu. Na temelju 15 studija određena je prevalencija izolirane distonije od 16,4 na 100 tisuća ljudi, dok je prevalencija segmentalne i fokalne distonije bila 15,36 na 100 tisuća ljudi. Utvrđena je 1,53 puta viša prevalencija kod žena u odnosu na muškarce ( Steeves i sur., 2012).

Na području Finske rađena je epidemiološka studija od 2007. do 2016. godine, kojom se ispitala prevalencija izolirane idiopatske i nasljedne distonije u dvije finske regije. Analizirano je 2865 pacijenata kod kojih postoji sumnja na distoniju i više od 3 posjeta liječničkoj ustanovi te je kod njih 1673 utvrđena distonija. Ovom studijom prevalencija svih oblika distonije iznosila je 405 po milijunu stanovnika, pri čemu je fokalna cervikalna distonija imala najveću prevalenciju (304 osobe po milijunu stanovnika). Uočena je veća učestalost distonija kod žena za sve oblike distonija. Također je uočeno da je najveća prevalencija u dobi od 50. do 79. godine života (Ortiz i sur., 2018).

Epidemiološkom studijom iz 2014. godine na području grada Hannovera u Njemačkoj nastojalo se ispitati prevalenciju distonija u tom njemačkom gradu i usporediti ju s prevalencijom dotad dostupnih epidemioloških studija. Grad Hannover je izabran zbog svog razvijenog zdravstvenog sustava koji omogućuje rano prepoznavanje, visoku svijest o distoniji i besplatan pristup liječenju te se na taj način smanjila mogućnost neprepoznatih i neliječenih slučajeva distonija. Distonija se klasificirala na temelju lokalizacije na cervikalnu distoniju, blefarospazam, fokalnu distoniju šake, tardivnu distoniju, glazbeničku distoniju, segmentalnu distoniju, generaliziranu distoniju, distoniju ruke, distoniju noge i oromandibularnu distoniju. Ukupan broj slučajeva distonija na tadašnjoj populaciji Hannovera od 525 tisuća stanovnika bio je 316. Na temelju tog broja i tadašnjeg broja stanovnika Njemačke procijenjena je prevalencija od 601,1 po milijun stanovnika, odnosno da bi na području Njemačke trebalo biti 48 806 pacijenata sa distonijom. Utvrđeno je kako je cervikalna distonija najčešći oblik distonije. Kako je svijest o distoniji izrazito porasla, a i kako se sama metodologija epidemioloških istraživanja promijenila, tako se i procjena

prevalencije značajno promijenila kroz godine. Zlatni standard za određivanje bi bio tzv. *door to door survey*, no on bi zahtijevao ispitivanje velikog udjela populacije, kako bi se statističke greške smanjile na minimum, što je teško za postići u stvarnosti (Dressler i sur., 2022).

#### **1.4. Klasifikacija**

Klasifikacija distonija temelji se na prepoznavanju poremećaja s distonijskim karakteristikama i njihovom grupiranju. Klasifikacija je izrazito važna kako bi se uspostavila dijagnoza i provelo prikladno liječenje te, s druge strane, kako bi se znanje o dosad poznatim patofiziološkim mehanizmima upotrijebilo za daljnji razvoj lijekova i znanstvena istraživanja. U prošlosti je klasifikacija distonija bila na primarnu i sekundarnu. Ova podjela je napuštena zbog brojnih nedostataka. Jedan od razloga bio je da se termin primarna distonija koristio kako bi se ukazalo na čisti oblik distonija, bez ikakvih pratećih neuroloških i patoloških abnormalnosti, no otkriveno je kako se kod tih oblika distonija javlja tremor i različite prateće neurološke karakteristike te pozadina ovih distonija nije isključivo motorna. Razlog napuštanja ove klasifikacije također bio je dvosmislenost i preklapanje značenja pojmova primarna i sekundarna distonija, što je dovelo do zbunjenosti i nejasnoće. Također, u upotrebi je i sustav klasifikacije nasljednih monogenskih distonija, nazvan DYTn sustav, pri čemu DYTn je kratica za n-ti distonijski gen. Ova klasifikacija je tijekom godina doživjela određene izmjene kako bi što točnije razlikovala gene uzročnike različitih oblika nasljednih distonija (Marras i sur., 2016). Trenutna klasifikacija distonija predložena je 2013. godine od strane Udruženja za poremećaje pokreta (engl. *Movement Disorder Society*). Predloženo je da se distonije klasificiraju na temelju kliničkih karakteristika, odnosno etiologije (Biase i sur., 2022).

Klasifikacija na temelju kliničkih karakteristika provodi se na temelju 4 faktora: dob, zahvaćen broj regija tijela, obrasci poremećaja pokreta i prateće značajke. Na temelju prvog faktora, odnosno dobi, distonija se dijeli na: distoniju ranog djetinjstva (od rođenja do 2. godine života), distoniju djetinjstva (od 3. do 12. godine života), distoniju adolescencije (od 13. do 20. godine života), distoniju rane odrasle dobi (od 21. do 40. godine života) i distoniju odrasle dobi (stariji od 40 godina). Potreba za ovom podjelom uočena je zbog toga što dotadašnja podjela na distoniju djetinjstva i distoniju odrasle dobi s dobnom granicom od 26 godina nije dobro opisivala sve dobne skupine unutar tog starosnog raspona. Primjer toga je distonija koja se javlja tijekom prve godine života kod koje postoji velika vjerojatnost da je



posljedica nasljednog metaboličkog sindroma (Albanese i sur., 2013). Klasifikacija na temelju dobi važna je za uspostavljanje dijagnoze te pravilne skrbi i ishoda liječenja, posebice zbog toga što kod djece postoji veća vjerojatnost da je uzrok distonije poznat i da ona prijeđe u generaliziranu. S druge strane, kod odraslih postoji veća vjerojatnost da distonija ostane fokalna (Grütz i Klein, 2021).

Distonija može zahvatiti lubanju, cervikalnu regiju, grkljan, trup, gornje i donje udove. Ove regije tijela mogu biti samostalno zahvaćene ili u različitim kombinacijama. Kako bi se odabrala prikladna terapija i uspostavila točna dijagnoza važno je klasificirati distonije prema zahvaćenoj regiji i njihovom broju. Podjela distonija s obzirom na taj čimbenik je na fokalnu, segmentalnu, multifokalnu, generaliziranu i hemidistoniju. Kod fokalne distonije samo jedna regija tijela je zahvaćena i primjeri ovog oblika distonije su profesionalne distonije poput distonije kod pisaca i glazbenika, zatim cervikalna distonija, oromandibularna distonija i blefarospazam. Segmentalna distonija obuhvaća dvije ili više tjelesnih regija koje graniče jedna drugoj. Najčešći oblik segmentalne distonije je kranijalna distonija koja je kombinacija distonije mišića kapka oka (blefarospazma) sa zahvaćenim jezikom i čeljusti. Za razliku od segmentalne, multifokalna distonija zahvaća dvije ili više tjelesnih regija koje ne graniče. Generalizirana distonija pak zahvaća trup i barem još dvije regije tijela, a hemidistonija zahvaća jednu stranu tijela i najčešće nastaje zbog nastanka lezija u mozgu (Albanese i sur., 2013).

Simptomi i intenzitet distonije variraju kroz vrijeme, a sama distonija se može proširiti, pri čemu s obzirom na tijek bolesti ona može biti statička ili progresivna. Također, s obzirom na obrasce pokreta, odnosno prirodu pokreta, distonija se još može podijeliti na perzistentnu, specifičnu za određene radnje, dnevnu fluktuirajuću i paroksizmalnu. Perzistentna distonija je sličnog intenziteta tijekom dana, dok kod dnevne fluktuirajuće distonije intenzitet varira tijekom dana i prati cirkardijalni ritam. Distonija specifična za određene pokrete javlja se tijekom obavljanja točno određene radnje. Paroksizmalna distonija je uzrokovana obično nekim podražajem. Ova podjela distonija omogućuje razlikovanje distonija koje se uvijek događaju pod istim uvjetima ili u isto vrijeme dana, što omogućuje bolji izbor terapije (Grütz i Klein, 2021).

Posljednji klinički čimbenik na temelju kojeg se klasificira distonija su prateće karakteristike, odnosno prateća stanja koja se javljaju uz distoniju. Na temelju toga, distonija se dijeli na izoliranu kod koje ne postoje dodatni simptomi/stanja te kombiniranu distoniju koja se javlja u kombinaciji s drugim poremećajima pokreta, kao što su na primjer mioklonus,

parkinsonizam, diskinezija. Pojam kompleksna distonija se također uveo i koristi se kad se distonija javlja s drugim sistemskim ili neurološkim poremećajima. Neki od tih su poremećaji metabolizma teških metala, poremećaj neurodegeneracije i nakupljanja željeza u mozgu, poremećaji skladištenja lipida, mitohondrijski poremećaji, poremećaji metabolizma tiamina (Grütz i Klein, 2021). Kada se javlja u kombinaciji s drugim poremećajem pokreta, distonija ne mora nužno biti dominantna komponentna.

Uz klasifikaciju po kliničkim karakteristikama, predložena je i druga klasifikacija na temelju etiologije. Etiološki se distonija dijeli na nasljednu, stečenu, idiopatsku i distoniju uzrokovanu patološkim promjenama živčanog sustava (Albanese i sur., 2013).

Otkriveni su mnogi geni koji su povezani sa pojavom distonije, no najvažniji zasad su se pokazali oni uključeni u signaliziranje i sintezu dopamina u bazalnim ganglijima. Geni uključeni u sintezu i metabolizam dopamina su *GCHI*, *PTS*, *SPR*, *QDPR*, *TH*, *DDC*. Pojedini geni su također uključeni i u homeostazu kalcija (*TORIA*, *ANO3*, *HPCA*) i otpuštanje sinaptičkih vezikula (*PRRT2*, *PNKD*, *TSOAPI*) koji su važni za neuralnu aktivnost, a patogene varijante ovih gena uočene su kod osoba s distonijom (Thomsen i sur., 2023). Genske varijante koje su se pokazale da uzrokuju nasljednu distoniju mogu se naslijediti autosomalno dominantno, autosomalno recesivno, X-vezano recesivno ili s mutacijom u genomu za mitohondrije (Albanese i sur., 2013). Neke od najvažnijih autosomalno dominantnih distonija su: *DYT-TORIA*, *DYT-THAPI*, *DYT-SGCE*. Autosomalno recesivne distonije uključuju Wilsonovu bolest ili *DYT-ATP7B* i *DYT-PANK2*. Najzastupljenije X-vezane recesivne distonije su Lesch-Nyhan sindrom i Mohr-Tranebjaerg sindrom. Većina recesivnih oblika i mitohondrijskih oblika klasificiraju kao kompleksne distonije, dok se autosomalno dominantni oblici klasificiraju kao izolirane distonije (Grütz i Klein, 2021).

Određene distonije imaju točno specifičan uzrok te se one nazivaju stečene distonije. Uzrokom stečenih distonija mogu biti: traume mozga, lijekovi, toksini, infekcije, vaskularni i neoplastični uzroci. Lijekovi koji su povezani s pojavom distonije su uglavnom dopaminski antagonisti poput antipsihotika, antiemetika, litij te triciklički antidepresivi i antidepresivi iz skupine selektivnih inhibitori ponovne pohrane serotonina. Infekcije koje mogu uzrokovati distonije su: *encefalitis lethargica*, tuberkuloza, infekcija HIV-om, sifilis. Uzrokom mogu biti i toksini poput: ugljikovog disulfida, cijanida, metanola, disulfirama, 3-nitropropionske kiseline, kobalta. Vaskularni uzroci su ishemija, hemoragija i arteriovenska malformacija, dok su neoplastični uzroci tumor mozga i paraneoplastični encefalitis (Grütz i Klein, 2021).

Distonija također može biti i nepoznatog uzroka, odnosno idiopatska. Idiopatska distonija se može podijeliti na sporadičnu i familijarnu. Idiopatski oblici distonija se mogu reklasificirati kao nasljedni, kako se otkrivaju novi geni povezani s distonijom (Albanese i sur., 2013).

## 1.5. Dijagnoza

Distonije su izrazito složeni poremećaj i zbog toga ne postoji jedinstven način za njihovu dijagnozu. Suvremena strategija za postavljanje dijagnoze sastoji se od nekoliko koraka. Nakon sumnje na distoniju na temelju kliničkih znakova, isključuje se mogućnost drugih poremećaja sličnih distoniji zvanih pseudodistonije. Nakon toga se na temelju faktora kao što su godine, tjelesna lokalizacija, obrasci pokreta i prisutnost drugih simptoma klasificira distonija (Jinnah, 2015). Procjena intenziteta simptoma i njihove lokalizacije provodi se distonijskim ljestvicama. Svaki tip distonije ima razvijenu vlastitu specifičnu distonijsku ljestvicu. Intenzitet simptoma i invalidnost generalizirane distonije procjenjuje se Burke-Fahn-Marsden distonijskom ljestvicom u 9 regija tijela: očima, ustima, trupu, nogama, rukama, vratu te se procjenjuje sposobnost gutanja i govora. Procjena pacijenata sa cervikalnom distonijom najčešće se provodi ljestvicom spazmodičnog tortikolisa Toronto Western (engl. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale). Ova ljestvica procjenjuje sposobnost obavljanja dnevnih aktivnosti poput vožnje i čitanja, ali također i intenzitet boli i intenzitet simptoma u vratu i glavi. Indeks invalidnosti blefarospazma procjenjuje sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti poput vožnje automobila, hodanja, gledanja televizora, čitanja i drugih aktivnosti koje su obično ograničene blefarospazmom. Od ostalih ljestvica procjene u praksi se koristi još i upitnik kranio-cervikalne distonije koji uzima u obzir stigmu, mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, emocionalno stanje, bol i socijalni život. Ove ljestvice osim što su važne prilikom postavljanja dijagnoze od iznimne važnosti su i kod procjene učinkovitosti i stanja pacijenata nakon provedene terapije (Albanese i sur., 2014). Kod pacijenata s izoliranom distonijom dijagnoza ovisi o godinama, tjelesnoj lokalizaciji i pozitivnoj obiteljskoj anamnezi. Kod pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom provode se genska ispitivanja *TORIA* i *THAPI* gena (Jinnah, 2015). Genotipizacija *TORIA* gena se provodi kod osoba mlađih od 30 godina kod kojih je zahvaćen neki od udova, ali također i kod osoba starijih od 30 godina ukoliko imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na ranu pojavu distonije. To testiranje se ne bi trebalo provoditi kod asimptomatskih pojedinaca. Testiranje na *THAPI* gen se preporuča kod obiteljske distonije s kranio-cervikalnom lokalizacijom ili nakon isključenja mogućnosti

postojanja distonije uzrokovane *TOR1A* genom. Genetska testiranja nisu dovoljna da se postavi dijagnoza, ako ne postoje klinički simptomi (Albanese i sur. 2013). Kod odraslih s generaliziranom distonijom od velikog značaja su metode oslikavanja mozga (*neuroimaging*) jer omogućuju otkrivanje strukturalnih uzroka (Jinnah, 2015).

## **1.6. Ostali simptomi i kvaliteta života**

Uz abnormalne kretnje i položaje tijela do kojih dolazi u distoniji kontrakcijom mišića, vidljivi su i neki simptomi koji nisu motorički. To su simptomi poput bolova, poremećaja spavanja, umora, depresije i anksioznosti. Motorički simptomi kroz ograničavanje kretanja, govora, pisanja i drugih radnji znatno narušavaju kvalitetu života bolesnika, ali isto tako i ne-motorni simptomi. Depresija i anksioznost mogu se javiti kao posljedica niskog samopouzdanja i srama zbog nemogućnosti obavljanja svakodnevnih radnji, no također mogu se javiti kao neovisna manifestacija distonije. Smatra se da pacijenti oboljeli od distonije imaju predispoziciju za poremećaje raspoloženja zbog narušavanja putova u striatumu koji su povezani s regulacijom raspoloženja. Većina studija navodi da se depresija i anksioznost javljaju čak u 25 do 50 % distonija. Uz depresiju i anksioznost kao ne-motorne čimbenike koji najviše narušavaju kvalitetu života, bol je idući najteži čimbenik. Bol je u korelaciji s težinom i progresijom bolesti. Javlja se najviše kod cervikalne distonije i to u 75 % pacijenata. Izravna posljedica boli je narušavanje kvalitete i strukture spavanja i umor. Umor i pospanost tijekom dana znatno može narušiti kvalitetu života, a smatra se da je jedan od uzroka primjena antikolinergičkih lijekova. Umor također može biti i posljedica potrošnje energije na velik broj abnormalnih pokreta tijekom dana. Ovi svi čimbenici znatno utječu na pacijentovu sposobnost za rad, kao i obavljanje drugih svakodnevnih aktivnosti poput hodanja, vožnje i pisanja (Kuyper i sur., 2011; Balint i sur., 2018).

## **2.OBRAZLOŽENJE TEME**

Distonija, kao jedan od najučestalijih poremećaja pokreta, znatno narušava kvalitetu života oboljelih. Manifestira se nevoljnim mišićnim kontrakcijama koje kroz abnormalne pokrete i položaje tijela uzrokuju bol i nemogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti poput hodanja, pisanja i govora. Rano dijagnosticiranje distonije omogućuje pravovremeni početak terapije i smanjenje progresije simptoma i bolesti.

Cilj ovog rada je dati pregled terapijskih mogućnosti koje su trenutno dostupne za liječenje distonije. Također, budući da je većina terapije i dalje simptomatska, cilj je i naglasiti važnost daljnjeg istraživanja i razvoja novih terapijskih mogućnosti kako bi se povećala učinkovitost liječenja i poboljšala kvaliteta života oboljelih.

### 3.MATERIJALI I METODE

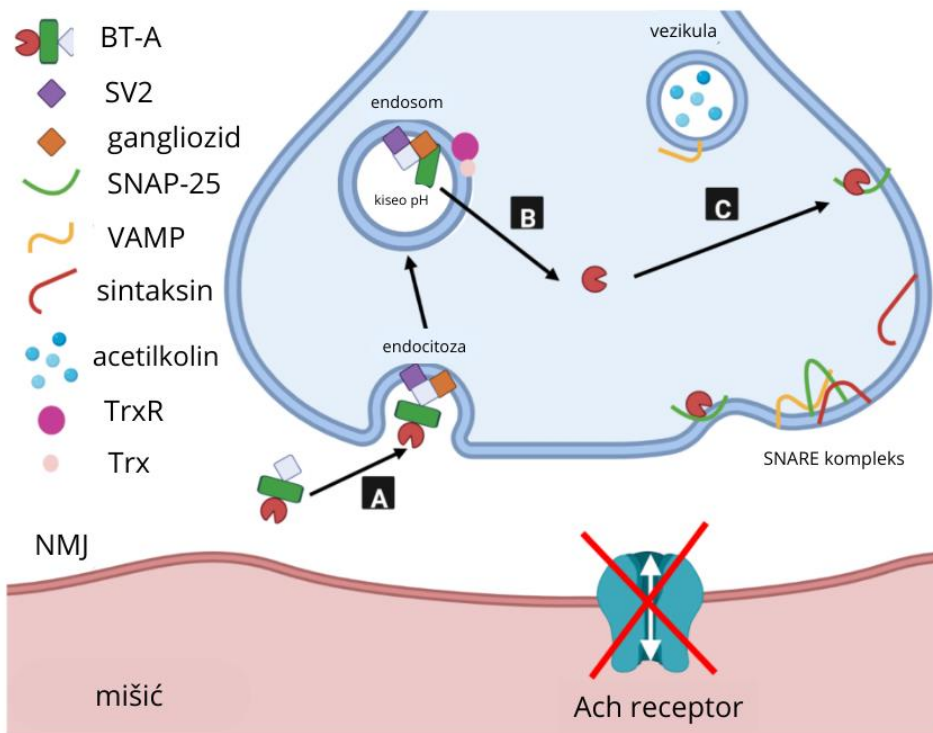
Za izradu ovog preglednog diplomskog rada korištena je stručna i znanstvena literatura na temu distonija i mogućnosti njihova farmakološkog i nefarmakološkog liječenja. Pretraživane su baze podataka (Pubmed, Cochrane, ResearchGate), baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA) te internetske stranice organizacija koje se bave tematikom distonija, poput *Dystonia Medical Research Foundation Canada* i *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. Pretraživanje je rađeno prema ključnim riječima: *dystonia, pathophysiology, quality of life, diagnosis, botulinum toxin, anticholinergics, dopaminergics, benzodiazepines, oral pharmacotherapy, GABA agonists, deep brain stimulation ,pallidotomy, physical therapy*.

## 4.REZULTATI

Liječenje distonija može biti farmakološko i nefarmakološko, a najčešće je kombinacija jednog i drugog, ovisno o dobi bolesnika, vrsti distonija, progresiji bolesti, nuspojavama lijekova, psihosocijalnom stanju pojedinca i mnogim drugim čimbenicima. Nefarmakološke mjere uključuju savjetovanje i edukaciju, fizikalne i potporne terapije, a od invazivnih se metoda mogu primijeniti određeni neurokirurški postupci. Farmakološka terapija je ograničena na lijekove s miorelaksirajućim djelovanjem koji se mogu primjenjivati oralnim putem ili intramuskularnim injekcijama (kod fokalnih distonija), a uglavnom djeluju simptomatski.

### 4.1. Botulinum toksin

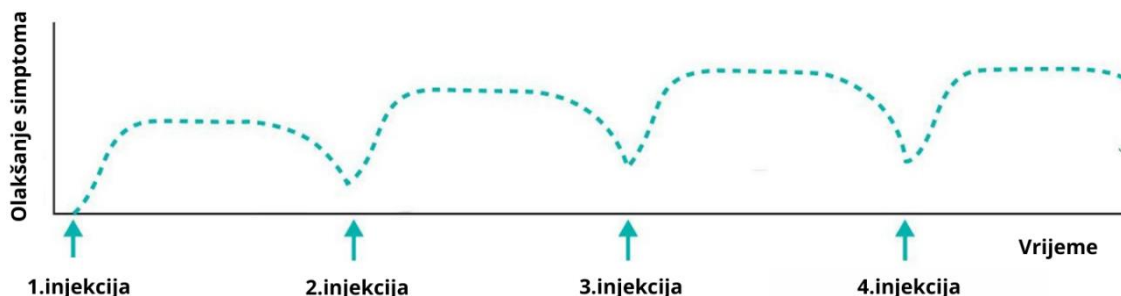
Botulinum toksini su veliki proteini proizvedeni od anaerobne bakterije *Clostridium botulinum*. Postoji 7 serotipova botulinum toksina koji se označavaju slovima od A do G i svaki od njih se sastoji od 100 kDa teškog lanca (HC) i 50 kDa lakog lanca (LC). Serotipovi A i B se jedini koriste u kliničkoj praksi, pri čemu serotip A (BT-A) ima puno širi spektar primjene, koji između ostalog uključuje i poremećaje hiperkontraktilnosti mišića, tj. različite vrste fokalnih distonija. BT-A interferira s fuzijom sinaptičke vezikule s presinaptičkom membranom motoneurona i inhibira otpuštanje acetilkolina u neuro-mišićnoj spojnici (NMJ) (Jankovic, 2017). Prvi korak u inhibiciji je vezanje C domene teškog lanca (HC-C) na polisijalogangliozidni receptor (PSG) na presinaptičkoj membrani motoneurona te vezanje na jedan od proteina sinaptotagmin (Syt) ili SV2 (Slika 2). Botulinum toksin potom endocitozom ulazi u vezikulu presinaptičkog neurona. Laki lanac se nakon zakiseljavanja vezikule oslobađa od N domene teškog lanca (HN) nakon što enzim tioreduksin reduktaza (Trx) pokida disulfidnu vezu (S-S), te se translocira u citosol. LC je o cinku-ovisna proteaza koja cijepa jedan od proteina SNARE kompleksa koji su ključni za proces egzocitoze neurotransmitora. LC BT-A kida protein SNAP-25, dok ostali serotipovi botulinum toksina, osim serotipa E koji također kida SNAP-25, ulaze u interakciju s drugim proteinima SNARE kompleksa. Serotipovi B, D,F,G cijepaju protein sinaptobrevin (VAMP), a serotip C cijepa i SNAP 25 i presinaptički protein sintaksin (Rossetto i sur., 2014).



**Slika 2.** Mehanizam djelovanja BT-A u neuro-mišićnoj spojnici (preuzeto i prilagođeno prema Gregory i Acharya, 2023)

Slika prikazuje vezanje C domene teškog lanca na PSG na Syt ili SV2 (A) nakon čega dolazi do ulaska endosoma s BT-A u presinaptički završetak. Uslijed zakisljevanja endosoma, laki lanac (LC) se oslobađa N domene HC cijepanjem disulfidne veze uz Trx te se translocira u citosol (B). LC BT-A kida SNAP-25, te tako sprječava otpuštanje neurotransmitora iz vezikule u sinaptičku pukotinu (C).

Nakon primjene botulinum toksina u mišić, dolazi do lokalne periferne pareze koja maksimalni učinak ima nakon 1 do 2 tjedna i traje 4 do 6 tjedana (Slika 3), nakon čega postupno slabi (Dressler i sur., 2015).



**Slika 3.** Ovisnost olakšanja simptoma o vremenu, tijekom ponavljane primjene botulinum toksina tipa A u liječenju distonija (preuzeto i prilagođeno prema Sadnicka i sur., 2022).



Učinak BT-A obično počinje nakon 2-3 dana, a traje otprilike 3 mjeseca. Optimalni razmak između injekcija ovisi o vrsti distonije i individualnom odgovoru. Početno ponovljene injekcije mogu imati kumulativni učinak.

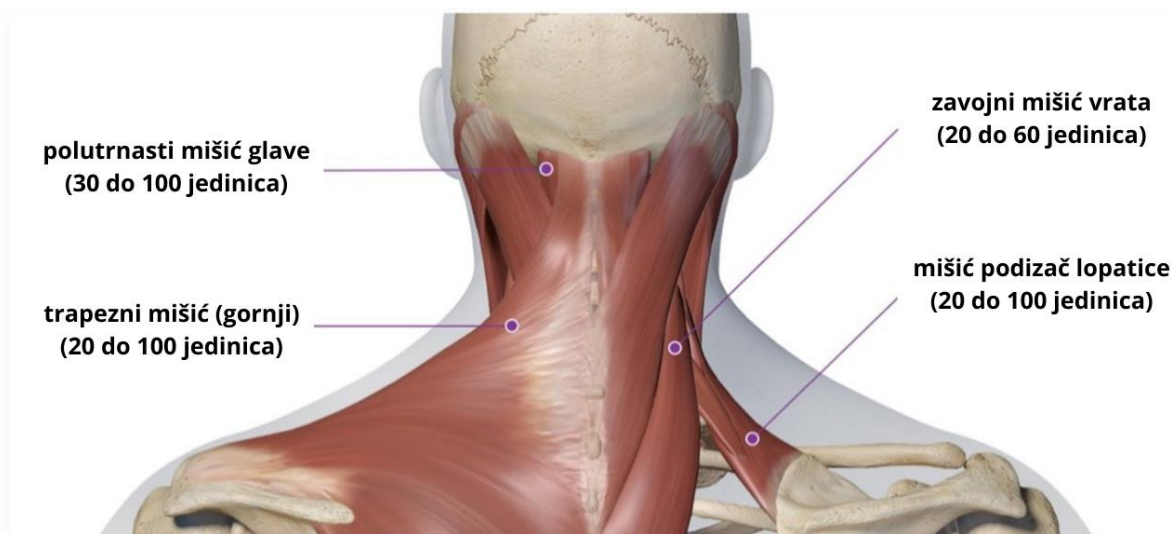
Lijekovi razvijeni na temelju botulinum toksina su: onabotulinumtoksinA (OnaA), abobotulinumtoksinA (AboA), incobotulinumtoksinA (IncoA) i rimabotulinumtoksinB (RimaB). Svi osim RimaB su razvijeni iz serotipa A, dok je RimaB razvijen iz serotipa B botulinum toksina i znatno se razlikuje u svojstvima od ostalih dobivenih iz serotipa A. Terapija s BT-A preporuča se već u ranim stadijima distonije jer može usporiti daljnji razvoj komplikacija. Uz terapiju s BT-A potrebno je i provođenje fizikalne terapije. Pravilno doziranje i primjena BT-A ključno je za njegovu učinkovitost i sigurnost, a ono ovisi o nekoliko faktora. Prvi faktor je spol, pri čemu bi se kod žena trebala primijeniti manja doza u odnosu na muškarce. Uz spol jedan od faktora je i dob, pri čemu se s povećanjem dobi doza treba smanjiti. Osim toga, na doziranje može utjecati i tjelesna težina i veličina (masa) zahvaćenog mišića, gdje se proporcionalno njihovom povećanju treba povećati doza BT-A (Dressler i sur., 2015). Američka neurološka akademija (engl. *American Academy of Neurology*) je 2016. godine donijela smjernice prema kojima su se svaki od 4 trenutno odobrena botulinum toksina zasebno analizirala. Kod cervikalne distonije učinkovitima su proglašeni AboA i RimaB, dok su ostali proglašeni vjerojatno učinkovitima. S druge strane, kod blefarospazma onaA i incoA su proglašeni vjerojatno učinkovitima, a aboA je proglašen moguće učinkovit, odnosno dobio je razinu C preporuke za terapiju blefarospazma. Uz lokalne nuspojave, kao što su bol, edem, eritem, oticanje, svrbež na mjestu injiciranja, vrlo rijetko se mogu javiti i sistemske nuspojave, kao što su alergijske reakcije, slabost, simptomi slični gripi. U meta analizi 36 kliničkih studija u kojima je primijenjen BT-A na 1425 pacijenata nisu zabilježene jake nuspojave. U odnosu na kontrolnu placebo skupinu, nuspojave, najčešće u obliku lokalne slabosti mišića javile su se češće (25 % vs. 15 %). Zaključeno je da je i.m. primjena BT-A sigurna terapijska opcija u liječenju poremećaja hiperkontraktilosti mišića (Janković i Naumann, 2004). Imunogeničnost, odnosno stvaranje protutijela na BT, je također bila velika briga u prošlosti, no ona se smanjila s početnih 10 % tijekom početka primjena prvog komercijalno dostupnog BT-A na trenutnih 1 do 5 %. Protutijela se stvaraju na vezujuću regiju BT-A ili na epitope, što onemogućuje ulazak kompleksa protutijelo-botulinum toksin u presinaptičku stanicu. Rezultati nekih ispitivanja ukazuju na to primjena u učestalijim intervalima ili u višim dozama mogu dovesti do veće incidencije stvaranja protutijela.

Upotreba botulinum toksina za liječenje započela je 1985. godine, kad je uočena učinkovitost u liječenju strabizma, nakon čega je dokazana učinkovitost i u terapiji blefarospazma i hemifacijalnog spazma (Kraft i Lang, 1988). U današnje vrijeme BT-A se koristi za liječenje brojnih poremećaja pokreta, no distonije su i dalje jedna od njegovih glavnih indikacija. Koristi se za liječenje gotovo svih oblika fokalnih i segmentalnih distonija.

Temeljem dokaza o učinkovitosti, primjena BT-A danas je odobrena za simptomatsko liječenje fokalnog spasticiteta: gležnja i stopala u ambulantnih pedijatrijskih bolesnika s cerebralnom paralizom u dobi od 2 godine i starijih kao dodatak rehabilitacijskoj terapiji; ručnog zgloba i šake, gležnja i stopala u odraslih bolesnika nakon moždanog udara. Primjenjuje se i kod blefarospazma, hemifacijalnog spazma i povezanih fokalnih distonija, te kod cervikalne distonije (spazmodični tortikolis) ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Kranijalna distonija koja zahvaća periokularne, mandibularne i perioralne mišiće može biti tretirana s BT-A, neovisno dolazi li do zahvaćenosti samo jednog od njih ili njihove kombinacije. Kod periokularne distonije koja se klinički manifestira kao blefarospazam, BT-A se injicira u mišić *orbicularis oculi* koji je zadužen za zatvaranje kapka. Kod perioralne distonije botulinum se injektira u mišić *orbicularis oris*, dok se kod mandibularne distonije primjenjuje u mišić *pterygoideus lateralis* (lateralni krilasti mišić glave). Uz kranijalnu distoniju, botulinum toksin koristi se i kod cervikalne distonije (Dressler i sur., 2015). Cervikalna distonija kao jedna od najučestalijih fokalnih distonija, a zahvaća najčešće glavu, vrat i rame (Slika 4). Manifestira se kroz abnormalno držanje, spazam, tremor i popraćena je bolovima u vratu i ramenu. Kliničke studije su pokazale učinkovitost BT-A u smanjenju spazma, bolova, invalidnosti, što u konačnici dovodi do većeg zadovoljstva pacijenta terapijom i povećane kvalitete života, uz vrlo dobru podnošljivost (Rodrigues i sur., 2020). Botulinum toksin pokazao se učinkovitim i kod faringolaringealne distonije koja zahvaća grkljan i ždrijelo te često dovodi do disfagije i dispneje. Injekcije BT-A primjenjuju se transoralno u stražnji dio ždrijela ili mišić *thyroarytenoideus* (tiroartenoidni mišić) i dovode do značajnih poboljšanja, uz čak mogućnost povratka normalnog govora u velikom broju slučajeva, s otežanim gutanjem kao najčešćom nuspojavom (Dressler i sur., 2015).

Važno je napomenuti da dostupni komercijalni oblici BT-A nisu međusobno zamjenjivi, odnosno razlikuju se po potentnosti, načinu dobivanja BT-A, stabilnosti, a na kraju i prema kliničkim indikacijama u kojima su ispitani i za koje je primjena odobrena (Dressler i sur., 2015).



**Slika 4.** Primjena BT-A (Botox®) kod cervikalne distonije (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.botoxone.com/cervical-dystonia/dosing>).

Prikazani su mišići te doze BT-A koje se injiciraju intramuskularno. Prosječna maksimalna doza koja se primjenjuje je 236 i.j. (jedna bočica Botoxa sadrži 100 internacionalnih jedinica BT-A; 1 i.j. odgovara količini od oko 50 pg čistog BT-A).

Zaključno, primjena BT-A u liječenju lokaliziranih distonija i dalje predstavlja terapijsku opciju izbora, s obzirom na više od 30 godina iskustva i dokazanu učinkovitost, uz prihvatljiv sigurnosi profil, posebice u odnosu na sistemska oralna terapija (Zakin i Simpson,2021).

## 4.2. Baklofen

Baklofen je agonist  $GABA_B$  receptora, čija učinkovitost je pokazana u liječenju dječjih distonija, dok odrasli većinom nisu pokazali odgovor na terapiju baklofenom. Iako je mehanizam miorelaksirajućeg djelovanja baklofena na razini leđne moždine poznat (aktivacijom s G-proteinom spregnutih receptora dolazi do smanjenog izlučivanja glutamata, hiperpolarizacije tijela motoneuona i njegove slabije podražljivosti), mehanizam djelovanja u bazalnim ganglijima, što je važno u kontekstu djelovanja kod distonije, ostaje nejasan. Baklofen se može primijeniti oralno, ali osim toga može se i intratekalno i intraventrikularno. Oralno primijenjen baklofen u studiji Greena i suradnika (1988) pokazao se učinkovitim u dozama od 25 do 120 mg, pri čemu je od 20 % od 108 ispitivanih pacijenata odgovorilo na

terapiju baklofenom. Također, pokazano je kako primjena baklofena u ranoj fazi bolesti pospješuje vjerojatnost da će pacijenti odgovoriti pozitivno na terapiju (Termasarasab i sur. 2016). Iako je oralna primjena pokazala učinkovitost kod nekih pacijenata, njezin najveći nedostatak je potrebna primjena relativno visokih doza. Samim time veća je i vjerojatnost nuspojava baklofena, poput umora, vrtoglavice, mučnine, povraćanja, nesаницe, smetenosti i dr. Ukoliko oralna primjena nema učinka ili su nuspojave preteške, može se pokušati s intratekalnom primjenom baklofena. Za početak ove primjene nužno je da se pumpa ugradi u abdominalnu stjenku te se pomoću katetera baklofen direktno dostavlja u cerebrospinalnu tekućinu, zbog čega su potrebne niže doze ([www.dystoniacanada.org](http://www.dystoniacanada.org) ; [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Prije ugradnje pumpe, nužna je procjena reagira li pacijent na baklofen te procjena učinkovite doze i duljine trajanja terapije. Ovo testiranje provodi se pomoću injekcije bolusa 50 µg baklofena preko lumbalne punkcije direktno u cerebrospinalnu tekućinu. Prvi učinak vidljiv je nakon 1 do 3 sata, a maksimalni učinak postiže se 4 sata nakon primjene. Uz ovu tehniku koristi se i tehnika infuzije baklofena preko intratekalnog katetera, koji se ugrađuje u spinalni kanal na području L2-L3 ili L3-L4 kralješka. Ovom tehnikom postiže se bolja procjena doze i postoji mogućnost kontroliranja brzine infuzije u odnosu na primjenu bolusa (Francisco i sur., 2009). Najveći ograničavajući faktor intratekalne primjene pokazale su se komplikacije koje se javljaju uz samu pumpu, kateter ili primijenjeni lijek. Pojava komplikacija ovisi o dobi, težini i progresiji bolesti. Infekcije, najčešće sa *Staphylococcus aureus*, a moguće i s bakterijama *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* se većinom javljaju tijekom prvog mjeseca primjene te su češće kod djece, pacijenata s fekalnom i urinarnom inkontinencijom i pacijenata s ugrađenim gastrostomskim cijevima. Još jedna od komplikacija je i curenje cerebrospinalne tekućine koje, zatim mogu nastati kao posljedica disfunkcije, pomaka ili okretanja pumpe, ali također pomaka i odvajanja katetera. Posljedica ovih komplikacija je javljanje simptoma prekida terapije baklofenom, koji se očituju kroz povećanje spastičnosti, anksioznost, hipertermiju, vrtoglavicu, insomniju, komu, otkazivanje organa i smrt. Nužno je da se intratekalna terapija što prije ponovno uspostavi ili, ukoliko to nije moguće, uvodi se oralna terapija baklofenom. Komplikacije vezane za sam lijek javljaju se u slučaju poddoziranja ili predoziranja, a očituju se kroz izostanak učinka ili nuspojave. Najčešće nuspojave su konstipacija, urinarna retencija, glavobolja, mučnina, povraćanje, uz to rjeđe se javljaju i respiratorna depresija, konfuzija i narušavanje mentalnog statusa (Woolf i Baum, 2017). Intraventrikularna primjena pokazala se kao adekvatnom zamjenom za intratekalnu primjenu, posebice u pacijenata kod kojih nije moguća ugradnja intratekalnog katetera zbog anatomskih anomalija. Studijom Brandona i sur. (2012) uspoređivana je intratekalna i

intraventrikularna primjena baklofena na grupi od 63 pacijenta. 30 pacijenata je primalo baklofen intraventrikularno, a 33 intratekalno. Ovom studijom se pokazalo da se učinkovitost intraventrikularne primjene, a i pojavnost komplikacija javlja u gotovo jednakom broju pacijenata (Brandon i sur., 2017).

### **4.3.Oralni lijekovi**

#### **4.3.1. Antikolinergici**

Distonija se povezuje s pretjeranom aktivnošću kolinergičkog sustava, odnosno kolinergičkih interneurona (kolinergički interneuroni čine svega 1- % stanica u striatumu)u striatumu. To dovodi do neravnoteže između dopaminskog i kolinergičkog sustava, odnosno do hiperaktivacije kolinergičkog sustava i nekontroliranih distoničnih reakcija. Nakon otpuštanja u sinaptičku pukotinu, acetilkolin se veže za muskarinske ili nikotinske receptore. Antikolinergici, kao što su triheksfenidil, benztropin, biperiden i difenhidramin (koji blokira i histaminske H1 receptore) djeluju kao antagonisti postsinaptičkih muskarinskih M1 receptora, a biperiden djeluje antagonistički i na nikotinske receptore. Ovim mehanizmima antikolinergici sprečavaju vezanje acetilkolina za receptore i postreceptorsku signalizaciju. Najveća učinkovitost uočena je kod primjene triheksfenidila, dok su ostali antikolinergici pokazali manju učinkovitost i klinički značaj (Termasarasab i sur., 2016).

Učinkovitost triheksfenidila potvrđena je i studijom koju su proveli Burke i suradnici. Primjenom doze triheksfenidila od 30 miligrama kroz 36 tjedana uočeno poboljšanje kod 71 % pacijenata s torzijskom distonijom (Burke i sur., 1986). Nedostatak ove studije je što je uključivala samo 31 pacijenata te su pacijenti bili starosti do 19 godina. Pokazalo se da djeca bolje podnose visoke doze triheksfenidila te da su odrasli osjetljiviji na njegove nuspojave (Cloud i Jinnah, 2010). Ovo ne ograničava primjenu antikolinergika jer su djelomično učinkoviti u različitim tipovima distonije i koristi primjene prevladavaju rizike, odnosno nuspojave. Učinkovita doza triheksifenidila varira od 6 do 40 miligrama (Jinnah, 2015). Doze od 41 miligram pokazale su se učinkovitima za djecu, dok su se doze od 24 miligrama pokazale učinkovitim za odrasle. Liječenje treba započeti niskim dozama od 1 miligram dnevno kako bi se smanjio rizik od nuspojava. Doza se svakih 3 do 5 dana povećava za 1 do 2 miligrama, dok se ne postigne konačna učinkovita doza (Cloud i Jinnah, 2010).

Difenhidramin i benztropin se koriste za liječenje akutnih distonija uzrokovanih primjenom antipsihotika (Thalner i Agrawal, 2023).

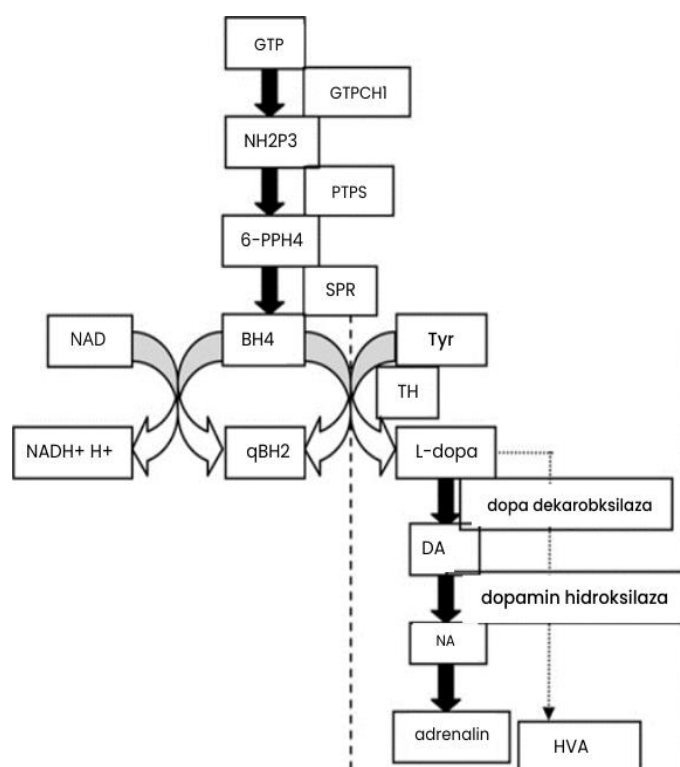
Nuspojave primjene antikolinergika su periferne poput retencije urina, suhoće usta, konstipacije i zamagljenog vida. Uz to može doći do i sistemskih nuspojava poput konfuzije, nesanice, glavobolje, vrtoglavice te problema s pamćenjem u starijih osoba. Nuspojave su najčešće ovisne o dozi i smanjuju se s vremenom (Talha i sur., 2024).

#### **4.3.2. Dopaminergici**

Dopaminergici djeluju na način da povećavaju dopaminergičku transmisiju u striatumu. Pojačavanje dopaminergičke transmisije pokazalo se posebno učinkovitim u liječenju dopa - osjetljive distonije (engl. *dopa-responsive dystonia*, DRD), dok su kod ostalih oblika distonije dokazi o učinkovitosti varijabilni (Jinnah, 2015). DRD je genski poremećaj povezan sa smanjenom sintezom dopamina. Postoji u autosomalno dominantom i recesivnom obliku, a za oba oblika najboljom terapijom se pokazala levodopa. DRD je jedna od najčešćih distonija koja se javlja u djetinjstvu i adolescenciji u obliku fokalne distonije. Uz DRD, u kliničku praksu uveden je i pojam dopa-osjetljiva distonija-plus (DRD-plus) koji obuhvaća one distonije kod kojih se javljaju dodatna obilježja poput iritabilnosti, spastičnosti, kognitivne abnormalnosti, hipotonije, hipertermije. Također, DRD-plus odgovara tek na visoke doze levodope (Cherian i sur., 2021). Autosomalno dominantan oblik DRD-a posljedica je mutacije gena za gvanozin trifosfat ciklohidrolazu 1 (*GTPCHI*). Ova mutacija utječe na biosintezu kofaktora tetrahidrobiopterina koji posljedično dovodi do smanjene sinteze dopamina i drugih katekolamina. Zahvaća donje ekstremitete i popraćena je simptomima parkinsonizma, pri čemu su se simptomi pokazali teži kod ženskog spola. DRD se često može pogrešno dijagnosticirati kao rani parkinsonizam zbog sličnih simptoma i toga što obje bolesti dobro odgovaraju na terapiju levodopom. Glavno obilježje prema kojem se razlikuju je pojava diskinezija. Kod ranog parkinsonizma diskinezije se javljaju kao posljedica terapije levodopom i prisutne su neovisno o dozi, dok kod DRD diskinezije i ako nastaju, sa smanjenjem doze nestaju (Dong i sur., 2020; Fernandez i Sy, 2021). Terapija levodopom provodi se u kombinaciji s inhibitorom periferne dekarboksilaze karbidopom ili benzerazidom, kako bi se inhibirao periferni metabolizam levodope. Terapija započinje s niskim dozama do 25 do 100 miligrama koje se titiraju do visokih doza od 1200 miligrama. Kod većine djece učinak je već vidljiv kod niskih doza. Najčešće nuspojave terapije su konstipacija, hipotenzija i mučnina (Jinnah i Cloud, 2010; [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Autosomalno recesivni oblik DRD-a koji se javlja u rijetkim slučajevima kod djece, posljedica je mutacije gena za enzim tirozin hidroksilazu (TH). Ovaj enzim ključan za prevođenje tirozina u dopamin, zbog čega uslijed defekta dolazi do smanjenog stvaranja dopamina. Obilježja ovog

oblika DRD-a su hipokinezija, rigidnost, encefalopatija, disfunkcija pirimidalnog puta. U istraživanju Dong i sur. (2020) su na temelju 87 pacijenata s ovim tipom DRD-a ustanovili da se u prosjeku javlja oko 13-tog mjeseca života. Terapija se provodila levodopom u dozi od 0,5 do 6 miligrama po kilogramu svaki dan te se levodopa pokazala učinkovita i u niskim dozama, pri čemu je dobar do umjeren terapijski učinak viđen u 60 pacijenata.

Još jedan oblik autosomalno recesivnog DRD-a je uzrokovan nedostatkom sepiapterin reduktaze (SPR). Ovaj enzim važan je za redukciju 6-piruvoil tetrahidropterina do tetrahididrobioterina koji je ključan za sintezu katekolamina (Slika 5). Ova deficijencija manifestira se kroz kašnjenje govora, slabost, poremećaje spavanja, smanjenu kognitivnu funkciju. Terapija se sastoji od kombinacije levodope u dozi od 0,1 do 16 miligrama po kilogramu s 10 do 25 % karbidope. Uz levodopu i karbidopu učinkovitim se pokazala i primjena 5-hidroksitriptofana koji ima povoljni utjecaj na deficijenciju serotonina i poboljšanje kliničke slike. Ukoliko pacijenti ne podnose ovu terapiju, moguća je primjena sertralina, bromokriptina, pramipeksola, melatonina, antikolinergika i metilfenidata. Ovi lijekovi pokazali su se učinkoviti kod pojedinih pacijenata. Oralna terapija također treba biti popraćena govornim vježbama i fizikalnom terapijom (Cherian i sur., 2021).



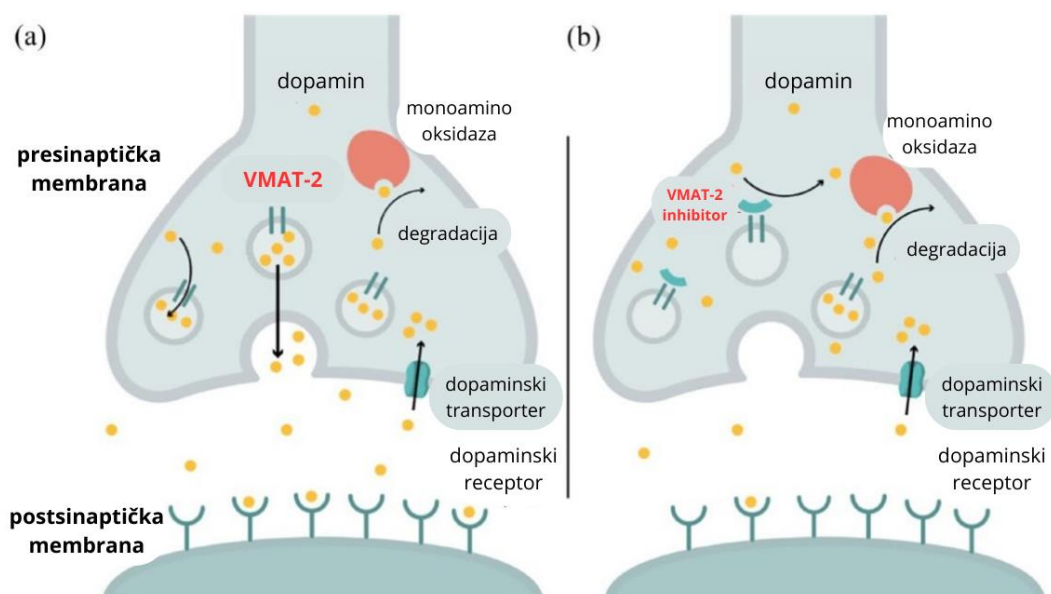
**Slika 5.** Biosinteza tetrahidrobiopterina i katekolamina (preuzeto i prilagođeno prema Dong i sur., 2020)

GTP, gvanozin trifosfat; GTPCH1, gvanozin trifosfat ciklohidrolaza 1;  $\text{NH}_2\text{P}_3$ , dihidroneopterin trifosfat; PTPS, 6-piruvoil tetrahydropterin sintetaza; 6-PPH4, 6-piruvoil-tetrahydropterin; SPR, sepiapterin redukaza; BH4, tetrahidrobiopterin; Tyr, tirozin ;TH, tirozin hidroksilaza; DA, dopamin; NA, noradrenalin ;HVA, homovanilna kiselina

### 4.3.3. Tetrabenazin

Tetrabenazin je benokinolizinski derivat koji je prvotno razvijen s ciljem liječenja shizofrenije, no ispitivanjima se pokazala bolja učinkovitost kod hiperkinetičkih poremećaja pokreta te samim time i učinkovitost u liječenju distonije (Paleacu, 2007).

Tetrabenazin dovodi do deplecije monoamina, prvenstveno dopamina u sinapsama. Tetrabenazin reverzibilno inhibira vezikularni monoaminski transporter 2 (VMAT-2). VMAT-2 se nalazi pretežito u SŽS-u i odgovoran je za pohranu monoamina u vezikule u presinaptičkim neuronima. Njegova inhibicija posljedično dovodi do veće razgradnje monoamina u citosolu djelovanjem monoaminooksidaza te se u konačnici smanjuje egzocitoza neurotransmitora i dolazi do deplecije sinapsi (Slika 6). Tetrabenazin, također, pokazuje i afinitet prema dopaminskim  $\text{D}_2$  receptorima, no taj afinitet je 1000 puta manji u odnosu na afinitet prema VMAT-2 (Yero i Rey, 2008).



**Slika 6.** Mehaniizam djelovanja tetrabenazina (preuzeto i prilagođeno prema Takeuchi i sur., 2022)

Slika 6. prikazuje mehanizam djelovanje tetrabenazina koji inhibicijom vezikularnog monoaminskog transpotera 2 (VMAT-2) sprečava pohranu monoamina u vezikulu i njegovo otpuštanje u sinaptičku pukotinu i vezanje za postsinaptički receptor.



Učinkovitost tetrabenazina u liječenju poremećaja pokreta ispitivana je studijom Miguel i sur. (2017). U toj studiji sudjelovalo je 108 pacijenata sa nekim od poremećaja pokreta poput Huntingtonove bolesti, tikova, distonije, oromandibularne diskinezije, tardivnog sindroma i vaskularne kore. U 87 % pacijenata došlo je do poboljšanja kroz period od 40 mjeseci. Doza tetrabenazina uvelike određuje uspješnost liječenja i potrebna je njezina individualna prilagodba svakom pacijentu. Liječenje se započinje dozom od 12,5 miligrama, koja se svakih nekoliko dana povećava do maksimalne doze od 200 miligrama. Bioraspoloživost tetrabenazina je izrazito mala (4,9 do 6 %) te se izrazito metabolizira prvim prolaskom kroz jetru. Glavni metaboliti tetrabenazina su  $\alpha$ -dihidotetrabenazin i  $\beta$ -dihidotetrabenazin te oni nastaju redukcijom djelovanjem enzima CYP2D6 u jetri. Snažni CYP2D6 inhibitori poput fluoksetina, terbinafina, kinidina mogu povećati dozu tetrabenazina te je u tim slučajevima potrebna korekcija doze. Najčešća nuspojava primjene tetrabenazina je sedacija, a mogu se javiti i parkinsonizam, gastrointestinalne nuspojave, ortostatska hipotenzija, akatizija, depresija, nesаница. U pojedinim slučajevima također je opažena pojava malignog neuroleptičkog sindroma koji je okarakteriziran hipertermijom, psihičkim promjenama, znojenjem i povišenom razinom kreatinin fosfokinaze ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

#### **4.3.4. Ostali oralni lijekovi**

Oralni lijekovi poput benzodiazepina, zolpidema, klozapina, dronabinola, deutetrabenazina i valbenazina nemaju široku upotrebu, no manjim studijama uočen je njihov učinak kod pojedinih pacijenata te samim time vrijedni su spomena kao moguća terapija kod pacijenata koji ne odgovaraju na ostalu terapiju.

Točan mehanizam djelovanja benzodiazepina kod distonija nije do kraja jasan poznat, no pokazali su se učinkovitim u liječenju blefarospazma i cervikalne distonije praćene tremorom glave (Jinnah i Cloud, 2010). Benzodiazepini poput klonazepama, diazepama, midazolama i lorazepama vezanjem na benzodiazepinsko mjesto GABA<sub>A</sub> receptora potenciraju inhibitorno djelovanje GABA-e (Fehlings i sur., 2018). GABA je inhibitorni neurotransmiter koji je u velikoj mjeri zastupljen u bazalnim ganglijima, posebice u striatumu (Termsarasab i surr., 2016). Osim toga, GABA receptori su prisutni i u talamusu preko kojih se smanjuje ekscitacija talamičkih neurona, a samim time smanjuje se i prijenos informacije iz talamusa u korteks (Martin i sur., 2023). Klonazepam ima najviše dokaza o učinkovitosti, posebice kod mioklonusa uz distoniju. Ostali benzodiazepini imaju ograničenu upotrebu zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti u ograničenom broju provedenih studija. Terapija se započinje niskim dozama koje se postupno povećavaju sve dok se ne postigne učinkovita doza. Ovaj princip

doziranja se koristi kako bi se izbjegle nuspojave poput umora, sedacije, konfuzije, poremećaja koordinacije. Također, usred dugotrajnog liječenja može doći do razvoja tolerancije te ovisnosti kako na klonazepam, tako i na sve druge benzodiazepine. Prekid terapije ne smije biti nagli, već se treba postepeno smanjivati doza kako bi se zbjegli simptomi ustezanja poput tremora, agitacije, znojenja, anksioznosti, bolova u mišićima i epileptičkih napada. Klonazepam se metabolizira u jetri hidroksilacijom, redukcijom nitro u amino skupinu i potom acetilacijom amino skupine. U metabolizam, odnosno redukciju nitro skupine, uključen je CYP3A4 enzim. Metaboliti s aminom skupinom nisu farmakološki aktivni, već samo polazni spojevi s nitro skupinom. Vrijeme poluživota klonazepama je 30 do 40 sati ( [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Zolpidem je imidazopiridin iz skupine „Z-lijekova“ koji vezanjem na  $\alpha 1$  podjedinicu GABA<sub>A</sub> receptora pojačava inhibitorno djelovanje GABA-e. Dokazan je povećan broj GABA<sub>A</sub> receptora u bazalnim ganglijima i talamusu te se pretpostavlja da je upravo zato zolpidem djelotvoran u liječenju generalizirane distonije, ali i kod nekih fokalnih distonija, poput distonije šake. Prvenstveno ima sedativno i hipnotičko djelovanje, no također pokazuje i anksiolitičko i miorelaksansko djelovanje. Jamora i Badillo (2019) pretraživanjem dotad dostupnih istraživanja o učinkovitosti zolpidema u liječenju distonije, došli su do podataka da u dotad provedenim istraživanjima je u 51 % odraslih pacijenata postignut odgovor na 10 mg zolpidema. Maksimalni učinak ostvaruje se nakon 1 do 2 sata, a zbog kratkog poluvremena eliminacije od 6 sati, potrebna je primjena zolpidema do 4 puta dnevno. Liječenje je potrebno započeti s niskim dozama koje se postepeno titriraju te maksimalne podnošljive doze od 80 do 100 mg. Kako starije osobe imaju smanjen klirens zolpidema, kod njih je potrebno smanjiti dozu. Najčešća nuspojava zolpidema je pospanost, pošto primarno djeluje kao sedativ i hipnotik (Jamora i Badillo 2019).

Klozapin je atipični antipsihotik koji, uz ostale receptore za koje se veže, blokira i postsinaptičke dopaminske D2 receptore. Učinkovitim se pokazao kod pojedinih pacijenata sa generaliziranom i segmentalnom distonijom. Liječenje započinje dozom od 12,5 mg te se doza povećava svaki tjedan do maksimalne doze od 900 mg. Prilikom prekida terapije nužno je postupno smanjivati dozu tijekom 2 tjedna. Nuspojave primjene klozapina brojne, a uključuju: agranulocitozu, konvulzije, vrućicu, sedaciju, tahikardiju, konstipaciju. Ozbiljne nuspojave poput agranulocitoze i kardiomiopatije su ograničavajući čimbenici zbog kojih se primjena klozapina za liječenje distonija koristi samo u rijetkim slučajevima (Cloud i Jinnah, 2015).

Dronabinol je sintetski 9-delta-tetrahidrokanabinol koji djeluje na endokanabinoidne receptore koji su prisutni u bazalnim ganglijima i korteksu te samim time postoji mogućnost njihovog posredovanja u distoniji. Budući da se CB1 receptori nalaze, između ostalog, i na GABA neuronima, njihovom se stimulacijom povećava izlučivanje GABA-e i njegovo inhibitorno djelovanje. Učinkovitost dronabinola u liječenju distonije je nedovoljno poznata te je potrebno provesti dodatna istraživanja kako bi se došlo do konačnog zaključka o učinkovitosti (Koppel, 2015; Dean i Kane, 2020). Studijom Zakidoff i sur. (2011) nije došlo do poboljšanja simptoma cervikalne distonije kroz 3 tjedna primjene dronabinola. S druge strane, Deutsch i sur. (2008) opisali su poboljšanje stanja kod pacijenata s distonijom i multiplom sklerozom. Nuspojave primjene dronabinola su sedacija, slabost, problemi s pamćenjem, konfuzije.

Valbenazin i deutetrabenazin, kao i prethodno opisani tetrabenazin, spadaju u skupinu inhibitora VMAT-2. Koriste se u liječenju tardivnih diskinezija uključujući i tardivne distonije. Deutetrabenazin se pokazao učinkovitim u dnevnoj dozi od 24 do 36 mg, a valbenazin u dozi od 40 do mg dnevno. Uvođenjem deuterija u strukturu tetrabenazina produženo je poluvrijeme eliminacije. Valbenazin je s formuliran kao prolijek koji se hidrolizom valinskog estera prevodi u aktivni metabolit dihidrotetrabenazin. Oba lijeka uzrokuju umor, sedaciju, produljenje QT interavala i akatiziju (Fernandez i Sy, 2021).

## **4.4. Kirurški zahvati**

### **4.4.1. Duboka stimulacija mozga**

Duboka stimulacija mozga (engl. *deep brain stimulation*, DBS) je invazivni neurokirurški postupak u kojem se preko ugrađenih elektroda povezanih s neurostimulatorom imitiraju električni impulsi visoke frekvencije. Ovi električni impulsi moduliraju abnormalne neuronske aktivnosti u mozgu. Ovaj zahvat koristi se u liječenju distonije, Parkinsonove bolesti, tremora, depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja i kronične boli ([www.ninds.nih.gov](http://www.ninds.nih.gov)). DBS sustav sastoji se od neurostimulatora koji proizvodi električne impulse, elektrode i tankih žica koje povezuju elektrodu i neurostimulator. Elektroda proizvodi 3 vrste stimulacije: monopolarnu, bipolarnu i tripolarnu, pri čemu je kod monopolarne stimulacije širina stimulacije najveća, a kod bipolarne i tripolarne je uža i omogućuje ograničavanje stimulacije susjednih tkiva (Morel i sur., 2022). Elektrode se preko malog otvora u lubanji dovode do ciljanih dijelova mozga, odnosno subtalamičke jezge

(STN), unutarnjeg globusa palidusa (GPi) i ventralne intermedijarne jezgre talamusa, pri čemu su u distoniji glavne mete GPi i STN. Elektrode mogu biti postavljene samo na jednu stranu mozga ili na obje, ovisno želi li se postići bilateralna ili unilateralna stimulacija. Iako točan mehanizam DBS-a u distoniji i dalje nije poznat, postoje brojne teorije koje ga pokušavaju objasniti. Jedna od njih pretpostavlja da stimulacija visoke frekvencije dovodi do stvaranja reverzibilne funkcionalne lezije na mjestu stimulacije. Reverzibilna lezija inhibira neurone na mjestu stimulacije. Samim time, ukoliko bi došlo do ugradnje elektrode u STN ili GPi, lezija bi inhibitorno djelovala na GPi, što bi trebalo dovesti do smanjenja inhibicije talamusa te povećanja pokreta i olakšanja simptoma. Također, pretpostavlja se da sa stanične razine stimulacija visoke frekvencije inducira depolarizaciju neurona te uzrokuje stvaranje akcijskog potencijala otvaranjem o naponu-ovisnih natrijevih kanala. Aferentni aksoni su cilj stimulacije te ukoliko su aferentni aksoni inhibitorni, njihovom aktivacijom dolazi do suprimiranja aktivnosti ciljnih neurona (Herrington i sur., 2016). Istraživanjima je pokazano ukoliko su GABA aksoni unutar GPi-a aktivirani, dolazi do inhibicije, a ukoliko su glutamatni aksoni unutar STN-a aktivirani dolazi do ekscitacije (Hahn i McIntyre, 2009).

Terapija distonija DBS-om se prakticira ukoliko liječenje oralnom terapijom ili botulinum toksinom ne pokazuje zadovoljavajući odgovor ili ukoliko uz njih dolazi do povratka simptoma bolesti (Albanese i sur., 2013). Nuspojave, kirurške komplikacije i višemjesečni odgođen učinak znatno ograničavaju primjenu DBS-a i zahtijevaju učestalo praćenje pacijenata (Jinnah, 2015). Iako je terapija DBS-om jedna od posljednjih linija liječenja, više studija dokazalo je učinkovitost i sigurnost u liječenju generalizirane, segmentalne i cervikalne distonije (Reese i Volkman, 2017). Fan i sur. (2021) sustavnim pregledom dotad dostupne literature usporedili su učinkovitost i sigurnost DBS-a čija je meta bila GPi s DBS-om čija meta je STN. Također, ispitali su i učinkovitost, kvalitetu života i sigurnost DBS-a kod generalizirane, segmentalne i fokalne, odnosno cervikalne distonije. Pet studija uzeto je u analizu, s ukupno 319 pacijenata s GPi-DBS i 113 sa STN-DBS. Sustavnim pregledom se pokazalo da primjena DBS-a u oba područja pokazuje značajno poboljšanje motornih simptoma i smanjenje invalidnosti, pri čemu su rezultati ipak bolji ukoliko je mjesto stimulacije STN. Studija Lin i sur. (2019) pokazuje kako Burke-Fahn-Marsden ljestvica, koja se koristi za procjenu simptoma distonije, ima za 16 % bolje vrijednosti ukoliko je meta stimulacije STN. Također stimulacija obje regije pokazala je značajno poboljšanje kvalitete života pacijenata. Liječenje fokalnih distonija je pokazalo najbolje rezultate, premda je studijom Ostrem i sur. (2007) dokazano da 6 mjeseci nakon stimulacije cervikalna distonija ima poboljšanje od 72 % na temelju Burke-Fahn-Marsden ljestvice. Učinak i sigurnost DBS-

a u generaliziranoj i segmentalnoj distoniji ispitivan je u nekoliko studija, kojima je pokazano prosječno poboljšanje simptoma od oko 42 %. Pretpostavlja se da je ipak bolji odgovor na terapiju fokalnih distonija posljedica patofiziologije distonije i djelovanja samog DBS-a (Fan i sur., 2021). Dječje distonije također pokazuju vrlo dobar odgovor na DBS, čak i 5 godina nakon zahvata. Međutim, rast djece je ograničavajući čimbenik ove terapije. Naime, s rastom djeteta mijenja se anatomija regije za implantaciju elektrode i samim time dolazi do pomicanja elektrode što smanjuje učinkovitost terapije. Uz to, drugi najveći ograničavajući čimbenik su postoperativne infekcije koje u 10 % djece dovode do potrebe za uklanjanjem uređaja (Mohamed i sur., 2024). Ostale kirurške komplikacije su intrakranijalno krvarenje (0-10 %), moždani udar (0-2 %), erozija elektroda bez infekcija (1-2,5 %), lom elektroda (0-15 %), te smrt pacijenta (0-4,4 %). Ove komplikacije su učestalije sa starijom dobi i kod pacijenata s većim brojem komorbiditeta (Boviatsis i sur., 2010). Nuspojave poput rigidnosti, disfonije, dizatrije, mikrofagije, parestezije koje nastaju kao posljedica djelovanja na susjedne strukture, poput optičkog trakta i hipotalamusa također se učestalo javljaju (Mohamed i sur., 2024). Ove nuspojave mogu se smanjiti vizualizacijom dubokih mozgovnih struktura magnetskom rezonancijom prije samog zahvata, ali i postoperativno kako bi se odredila i potvrdila ispravna lokalizacija elektrode (Morel i sur., 2022). Nuspojave stimulacije susjednih struktura mogu se i smanjiti korištenjem usmjerene (engl. *directional*) DBS-a kod kojeg se struja usmjerava okomito na os same elektrode i omogućuje stimuliranje isključivo ciljanih struktura u mozgu (Steigerwald i sur., 2018).

#### **4.4.2. Periferna denervacija**

Selektivna periferna denervacija, poznata i kao Bertrandov zahvat, je kirurški zahvat kojim se nastoje smanjiti abnormalne kontrakcije u mišićima na način da se precizno određuje koji mišići su zaduženi za kontrakciju te se potom denerviraju živci koji inerviraju te mišiće. Selektivnost je izrazito važna kako ne bi oslabili mišići koji nisu uopće ili su tek neznatno zaduženi za abnormalnost pokreta. Ovaj zahvat koristi se za liječenje cervikalne distonije i generalizirane distonije s izraženim simptomima u vratu. Meta za zahvat su uglavnom spinalni živci uzduž cervikalnih kralježaka ili spinalni pomoćni živac koji opskrbljuje sternokleidomastoidne mišići vrata ([www.dystoniacanada.org](http://www.dystoniacanada.org)). Učinkovitost ovog zahvata i njegove nuspojave pratili su Bergehaim i sur. (2014) na 61 pacijenata. U studiji su sudjelovali pacijenti kod kojih je operacija bila jedina opcija te je u otprilike 45 % došlo do poboljšanja, uz značajno smanjenje boli i poboljšanu kvalitetu života, odnosno mogućnosti ponovnog obavljanja određenih svakodnevnih aktivnosti. Najčešće nuspojave zahvata bile su

otežano gutanje, promuklost i postoperativni hematom (Bergenhaim i sur., 2014). Također i sam Bertrand, po kome je ova metoda dobila i naziv, je proveo istraživanje na 260 ispitanika, pri čemu je u 88 % došlo do smanjenja simptoma i nestanka abnormalnosti pokreta zahvaljujući denervaciji i fizikalnoj terapiji (Bertrand, 1992). Selektivna periferna denervacija nije prva linija liječenja zbog svoje invazivnosti i nuspojava, no koristi se u slučaju nedjelotvornosti na botulinum toksin. Sistemski pregled i meta analiza rezultata 18 kliničkih studija koje su koristile DBS (180 pacijenata) ili perifernu denervaciju (690 pacijenata) za liječenje cervikalne distonije je pokazao slične učinke na smanjenje intenziteta simptoma distonije, ali DBS nije smanjio pridruženu bol (Ravindran i sur., 2019).

#### **4.4.3. Ablativne metode**

Ablativnim metodama nastoje se ukloniti dijelovi pojedinih mozgovnih struktura koji su uključeni u etiologiju distonije. Postoje 2 vrste ablativnih metoda, a to su talamotomija i palidotomija. Samo uklanjanje provodi se pomoću radiofrekvencije, stereotaktične radiokirurgije i magnetske rezonance u kombinaciji s fokusiranim ultrazvučnim zračenjem. Glavni nedostatak ovih metoda zbog koje su u većini slučajeva zamijenjene DBS-om je uzrokovanje ireverzibilne štete, poput oštećenja živaca uključenih u oblikovanje glasa, odnosno dizartije te oštećenje okolnih tkiva i struktura. Ove metode se koriste u slučajevima kada je upotreba DBS-a ograničena, poput prethodnih infekcija ili prethodnih komplikacija sa sustavom za DBS. Magnetska rezonanca s vođenim fokusiranim ultrazvukom se pokazala najprikladnijom tehnikom za provođenje ablativnih zahvata, pošto je oštećenje okolnih tkiva najmanje te je invazivnost najmanja. Ova tehnika dovodi do koagulativne nekroze ciljanog tkiva preko topline koju proizvodi fokusirano ultrazvučno zračenje, dok s druge strane magnetska rezonanca omogućuje precizno određivanje ciljanog tkiva i samim time smanjuje rizik oštećenja okolnog tkiva. Za provođenje uklanjanja radiofrekvencijom potrebno je postavljanje elektrode, što zahtjeva kraniotomiju, odnosno uklanjanje dijela lubanje te ova tehnika ima više nuspojava u odnosu na magnetsku rezonancu s vođenim fokusiranim ultrazvukom. Neke od nuspojava su smetnje u hodu, asimetričnost udova i parestezija (Mohammed i sur., 2024).

Palidotomija je kirurški zahvat kojim se uklanjanju pretjerano aktivni neuroni globulus palidusa bazalnih ganglija. Palidotomija se pokazala učinkovitom u slučaju kada je primjena DBS-a ograničena, ali i kad oralna terapija ne pokazuje učinkovitost. U studiji Horisawe i sur. (2018) kod 47. godišnjeg pacijenta s glazbeničkom distonijom koja se javila kao posljedica sviranja saksofona, odgovor na oralnu terapiju, ali i DBS nije bio zadovoljavajući.

Nakon provednog zahvata palidotomije došlo je do smanjenja simptoma, odnosno vraćanja usne u normalni položaj, što je pacijentu omogućilo ponovno sviranje saksofona (Horisawa i sur., 2018). Također i u studiji Horisawe i suradnika (2021) proučavana je učinkovitost i sigurnost bilateralne i unilateralne palidotomije. Učinkovitost je procjenjivana pomoću Burke-Fahn-Marsden distonijske ljestvice koja opisuje jačinu simptoma u 9 regija tijela. Za unilateralnu palidotomiju došlo je do 51 % poboljšanja, dok je za bilateralnu postignuto 45-50 % poboljšanje. Najčešće nuspojave bile su intracerebralna hemoragija, hemipareza, parkinsonizam, smetnja vida, dizartija i disfagija (Horisawa i sur., 2021). Palidotomija se pokazala i učinkovitom u liječenju *status distonicusa*, akutne generalizirane distonije popraćene učestalim kontrakcijama koje zahtijevaju hospitalizaciju. Primjena palidotomije u 25 pacijenata sa *status distonicusom* koji nisu odgovarali na oralnu terapiju dovela je do pozitivnog učinka u 92 % pacijenata (Centen i sur., 2021).

Talatomijom se u talamusu kirurški uništava dio stanica, pri čemu se stvara funkcionalna lezija. Talatomija se učinkovitom pokazala u liječenju fokalnih distonija ruke, čija pojava je vezana uz višegodišnje izvođenje pojedinih radnji poput pisanja, sviranja instrumenta, igranja tenisa, golfa. Za liječenje fokalnih distonija koristi se takozvana vo-talatomija (lezije ventro-oralnih jezgri talamusa). U studiji Horisawe i suradnika u razdoblju od 2003. do 2017. godine 171 pacijent s nekim od oblika fokalne distonije podvrgnut je vo-talatomiji. Čak 97,7 % pacijenata je imalo dobar ili barem djelomični odgovor na ovaj zahvat. Međutim, kod 6 pacijenata došlo je do razvoja trajnih komplikacija u govoru ili udovima. U 18 pacijenata su se ponovno javili simptomi distonije, vjerojatno zbog nedostatne ili nepravilno odrađene koagulacije ventro-oralne jezgre talamusa (Horishawa i sur., 2019).

#### **4.5. Fizikalna i suportivna terapija**

Fizikalna terapija za cilj ima očuvanje opsega pokreta, poboljšanje pokretljivosti i sprečavanje kontraktura kroz vježbe istezanja, opuštanje mišića i jačanje antagonističkih mišića. Provođenje fizikalne terapije temelji se na nekoliko pristupa. Prvi od njih nastoji obnoviti normalne obrasce pokreta uz istovremeno ograničavanje abnormalnih pokreta. To se nastoji postići kroz aktivnu tjelovježbu, *slow down* terapiju i *EMG-biofeedback*. Drugi pristup temelji se na nastojanju uklanjanja abnormalne plastičnosti kroz duge periode imobilizacije. Posljednji pristup se temelji na promjeni senzornog podražaja kroz upotrebu kinezioloških traka, Brailleovo čitanje i transkutanu električnu stimulaciju živaca (Jinnah, 2015). Studijom

koja je uključivala 21 pacijenata s piščevim grčom uspjeli su se postići dobri rezultati poboljšanja simptoma imobilizacijom kroz 4 tjedna, uz vježbe pisanja i crtanja. Ipak, imobilizacija kao pristup liječenju se treba birati s povećanim oprezom jer u određenim slučajevima može dovesti do pogoršanja simptoma i izazivanja same distonije. Također, simptomi piščevog grča su se u jednoj od studija poboljšali i primjenom transkutane električne stimulacije kroz 3 tjedna. Dodatno, motorika ruke i oštrina samog pokreta može se poboljšati svakodnevnim Brailleovim čitanjem 30 do 60 minuta kroz 8 tjedana (Jankovic, 2013). Uz piščev grč, najviše studija o učinkovitosti fizikalne terapije provedeno je u kombinaciji s terapijom BT-A za cervikalnu distoniju, gdje kombinirana terapija pokazuje ukupno bolji rezultat u smanjenju boli i invalidnosti u odnosu na svaku terapijsku opciju pojedinačno (Chien i sur., 2012).

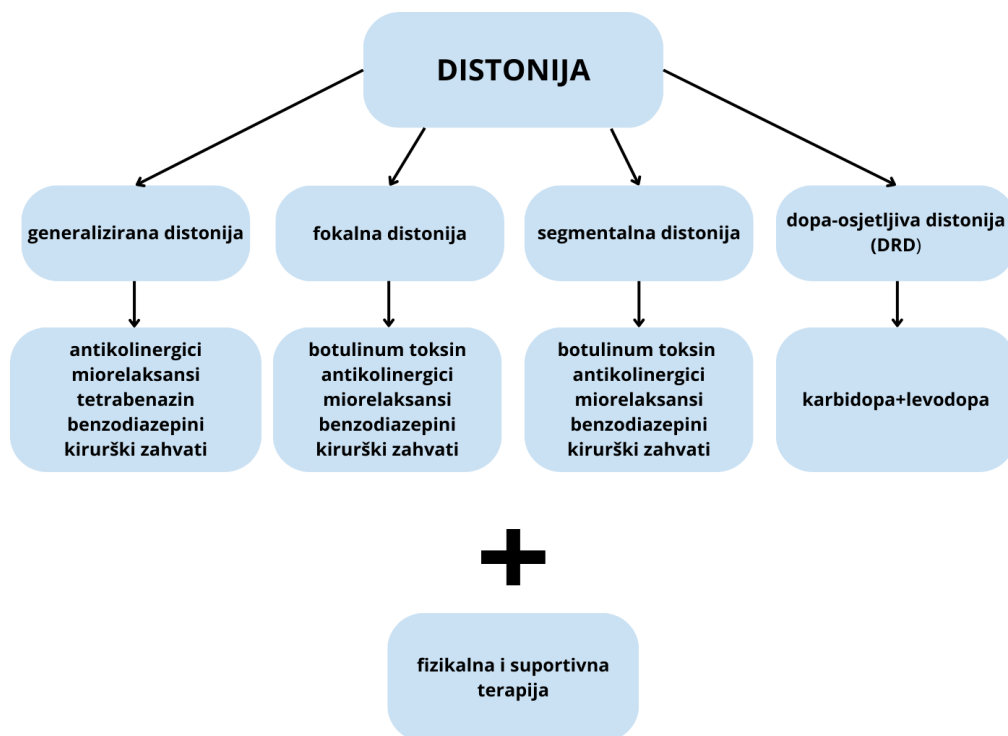
Supportivna terapija nadopunjuje fizikalnu terapiju i omogućuje kontrolu i olakšanje simptoma. Supportivna terapija uključuje govorne vježbe koje olakšavaju govor i gutanje kod pacijenata sa oromandibularnom distonijom (Dressler i sur., 2015). Također, supportivna terapija uključuje primjenu pomagala poput ovratnika u pacijenata s cervikalnom distonijom (Jankovic, 2013).

Zbog ograničenog broja ispitanika, nedostatka objektivnih rezultata istraživanja i potrebe za prilagođavanjem terapije svakom pacijentu, nema dovoljno dokaza za preporuku specifične fizikalne ili potporne terapije. Stoga se fizikalna terapija često mora kombinirati s drugim metodama liječenja. Kod nekih pacijenata, terapija mora biti pažljivo prilagođena ili čak izbjegnuta jer može pogoršati simptome (Jinnah, 2015). Također, gotovo svi pristupi u liječenju usmjeravaju se isključivo na motorne simptome i ne uzimaju u obzir brojne ne-motorne, zbog čega se javlja potreba za proširenjem cilja fizikalne i potporne terapije na liječenje ne-motornih simptoma poput boli, depresije, straha od pada, lošeg spavanja, anksioznosti, koji značajno narušavaju kvalitetu života i sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti (Bradnam i sur., 2020).



## 5. RASPRAVA

Ciljevi terapije distonije su smanjenje simptoma, ograničavanje nuspojava i poboljšanje kvalitete života pacijenata. Tipovi distonije se međusobno razlikuju po terapijskim opcijama koje su najprikladnije za njihovo liječenje (Slika 7).



**Slika 7.** Shematski prikaz terapijskih opcija u liječenju distonije (prilagođeno prema Khan i Fernandez, 2015)

Prva linija liječenja fokalnih i segmentalnih distonija je botulinum toksin (BT-A). Ove distonije prvenstveno se javljaju u odraslih, dok je pojavnost u djece rjeđa. Prilikom primjene terapije važna je prilagodba doze i pažljiv odabir mišića kako bi se smanjile nuspojave i povećala učinkovitost BT-A (Dressler i sur. 2021). Ukoliko terapija BT-A ne pokazuje učinak ili nije prikladna iduća terapijska opcija su oralni lijekovi. U terapiji fokalne i segmentalne distonije samostalno ili u kombinaciji sa BT-A koriste se antikolinergici, benzodiazepini i miorelaksansi poput baklofena koji osim oralno mogu biti i primijenjeni intramuskularno i tako djeluju ciljano na mišiće zadužene za abnormalnost pokreta. U terapiji generalizirane distonije i kod odraslih i kod djece koriste se antikolinergici, benzodiazepini, baklofen i tetrabenazin. Ovi lijekovi ostvaruju svoj učinak djelujući na signalne putove

dopamina, acetilkolina i GABA-e za koje se smatra da su uključeni u patofiziologiju bolesti. Posljednja linija liječenja fokalne, segmentalne, a i generalizirane distonije su kirurški zahvati. Ove metode uključuju duboku mozgovnu stimulaciju (DBS) koja preko električnih impulsa modificira abnormalne aktivnosti u mozgu te perifernu denervaciju koja nastoji oslabiti mišiće zadužene za abnormalni pokret. Kirurški zahvati su posljednja linija liječenja zbog nuspojava, mogućih komplikacija i svoje invazivnosti.

Kod djece uz generaliziranu distoniju druga najčešća distonija je dopa-osjetljiva distonija koja se liječi povećanjem dopaminske transmisije u striatumu pomoću kombinacije levodope i karbidope. Uz sve navedene farmakološke mogućnosti liječenja preporuča se istodobno provođenje nefarmakoloških mjera odnosno fizikalne i suportivne terapije za koje se pokazalo da povećavaju učinkovitost liječenja.

Najveći problem u terapiji distonije je što je i dalje uglavnom simptomatska zbog nedovoljno znanja o njezinim etiopatiogenetskim mehanizmima. Većina dostupnih lijekova za liječenje distonije su stari lijekovi, čija je primarna indikacija neka druga bolest te je njihova učinkovitost u pacijenata varijabilna. Dugi niz godina nije otkriven novi lijek za distoniju koji bi povećao učinkovitost terapije, smanjio nuspojave i potrebu za kombinacijom terapije. Najučinkovitija terapija distonije je BT-A i DBS, no i ona ima mnoštvo nedostataka. BT-A, iako ima izrazito dobru učinkovitost i sigurnost, i dalje ne postiže učinak kod svih pacijenata, zbog ograničenog trajanja djelovanja, mora se primjenjivati svaka tri mjeseca, a postoji i mogućnost razvoja rezistencije na terapiju zbog stvaranja protutijela. Glavni nedostaci DBS-a su što je invazivna metoda s kirurškim komplikacijama, odgođenim učinkom i potrebom za učestalim praćenjem pacijenata.

Postoji mnogo prostora za unapređenje terapijskih mogućnosti, za što će biti potrebno provesti dodatna istraživanja koja bi detaljnije razjasnila etiopatiogenetske mehanizme koji dovode do razvoja distonije. S novom generacijom genskog sekvenciranja i općenito genske terapije, dobri su izgledi za pronalazak novih gena uzročnika distonije. Prostor za napredak predstavlja i pronalazak novih biomarkera distonije koji bi omogućili rano otkrivanje bolesti i lakše predviđanje odgovora na terapiju. Mogućnost napretka javlja se i kod BT-A, pri čemu se teži na razvoju formulacija veće preciznosti djelovanja na motoneurone i produljenog učinka, čime bi se smanjila učestalost doziranja i nuspojave. Veliki potencijal i pažnja daje se i razvoju neinvazivnih metoda stimulacije mozga, kao što su transkranijalna magnetska stimulacija i transkranijalna stimulacija istosmjernom strujom kao nove terapijske opcije u pacijenata kod kojih kirurški zahvati nisu prikladni (Balint i sur., 2018).

## 6.ZAKLJUČAK

Distonija je uz esencijalni tremor i Parkinsonovu bolest treći najučestaliji poremećaj pokreta, no i dalje je njezina terapija uglavnom simptomatska. To je posljedica nedovoljno jasnih etiopatogenetskih mehanizama, koji pokušavaju razjasniti složene interakcije između genske predispozicije i epigenetskih čimbenika.

Postoje različite klasifikacije distonija, a klasifikacija na temelju kliničkih karakteristika provodi se na temelju 4 faktora: dob, zahvaćen broj regija tijela, obrasci poremećaja pokreta i prateće značajke.

Liječenje distonija može biti farmakološko i nefarmakološko, pri čemu je kombinacija oba pristupa često najučinkovitija opcija.

Prva linija liječenja fokalnih distonija je botulinum toksin (BT-A) koji ima širok spektar indikacija te iznimno dobru učinkovitost i sigurnosni profil. Ukoliko BT-A ne pokazuje učinak ili nije prikladan za primjenu, sljedeća opcija je oralna terapija koja uključuje antikolinergike, dopaminomimetike, benzodiazepine i baklofen. Oralni lijekovi pokazuju učinkovitost u liječenju segmentalnih, generaliziranih i fokalnih distonija djelujući na jedan od triju signalnih putova za koje se smatra da su ključni u patofiziologiji distonije (dopaminski, acetilkolinski, GABAergički).

Ukoliko niti BT-A, niti oralna terapija ne pokazuju učinak, zlatni standard u liječenju su kirurški zahvati, odnosno duboka stimulacija mozga. Ova invazivna metoda ima prednost pred ablativnim metodama i selektivnom perifernom denervacijom usprkos nedostacima, kao što su odgođen učinak i komplikacije samog zahvata. Uz sve navedene oblike terapije važna je i fizikalna i suportivna terapija (govorne vježbe, pomagala, psihoterapija) kojima se povećava učinkovitost terapije.

Iako je liječenje distonije i dalje uglavnom simptomatsko, terapija znatno poboljšava kvalitetu života pacijenata. Za postizanje najboljih rezultata nužna je kombinacija terapijskih mogućnosti, odnosno multidisciplinarni pristup. Također, nužno je daljnje istraživanje same bolesti kako bi se dobila bolja slika o njezinoj etiopatogenezi, te kao bi se temeljem toga olakšalo pravovremeno postavljanje dijagnoze i započinjanje najprikladnijeg individualiziranog liječenja za svakog pacijenta.

## **7.POPIS KRATICA,OZNAKA I SIMBOLA**

AboA – aboboutlinumtoksin tip A

ADP – adenzin difosfat

ATP – adenzin trifosfat

BT-A – botulinum toksin serotip A

CB1- tip 1 kanabinoidnih receptora

CYP2C19 – citokrom p450 2C19 enzim

CYP2C9 – citokrom p450 2C9 enzim

CYP2D6 – citokrom p450 2D6 enzim

CYP3A4 – citokrom p450 3A4 enzim

D1 – tip 1 dopaminskih receptora

D2 – tip 2 dopaminskih receptora

DBS – duboka mozgovna stimulacija

DRD – dopa osjetljiva distonija

DRD-plus – dopa osjetiva distonija plus

DYT-ATP7B – distonija uzrokovana mutacijom gena ATP7B

DYTn – klasifikacijski sustav na temelju n distonijskog gena

DYT-PANK2 – distonija uzrokovana mutacijom gena PANK2 za pantotenat kinazu 2

DYT-SGCE – distonija uzrokovana mutacijom gena SGCE za epilon sarcoglikan

DYT-THAP1 – distonija uzrokovana mutacijom gena THAP1

DYT-TOR1A – distonija uzrokovana mutacijom gena za torsin 1A

EMA – Europska agencija za lijekove

EMG – elektromiografija

GABA<sub>A</sub> – tip A receptora gama- aminomaslačne kiseline

GABA<sub>B</sub> – tip B receptora gama- aminomaslačne kiseline

GPI-DBS – duboka stimulacija unutarnjeg globusa palidusa mozga

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HC – teški lanac

HC-C – karboksi terminalni kraj teškog lanca

HIV – virus humane imunodeficijencije

HN – N domena teškog lanca

IL-10 -interleukin tip 10

IL-1 $\beta$  - interleukin tip 1beta

IL-8 – interleukin tip 8

IncoA – incobotulinumtoksin tip A

LC – laki lanac

M1 – tip 1 muskarinskih receptora

NMJ – neuro-mišićna spojnica

OnaA – onabotulinumtoksin tip A

PSG – polisijalogangliozidni receptor

RimaB – rimabotulinumtoksin tip B

SNAP – kompleks sinaptičkih proteina

S-S – disulfidna veza

STN - subtalamička jezgra

STN-DBS – duboka stimulacija subtalamičke jezgre mozga

Syt – sinaptotagmin

Tkz - takozvani

Trx -tioreduksin reduktaza

TrxR – receptor tioreduksin reduktaze

VAMP – sinaptobrevin

VMAT-2 – vezikularni monoaminski transporter tip 2

## 8.LITERATURA

Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia:a concensus update. *Mov Disord*, 2013, 28(7), 863-873.

Albanese A, Sorbo F, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, Vidailhet M, Volkmann J, Warner TT, Leentjens AFG, Martin PM, Stebbins GT, Goetz CG, Schrag A. Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Mov Disord*, 2014, 28(7), 874-883.

Badillo SPJ, Jamora RDG. Zolpidem for the Treatment of Dystonia. *Front Neurol*, 2019,10, 779.

Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, Rothwell J, Jankovic J, Vidailhet M, Bhatia KP. Dystonia. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1), 25.

Bergenheim AT, Nordh E, Larsson E, Hariz MI. Selective peripheral denervation for cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psyschiatry*, 2014, 86(12), 1307-1313.

Bertrand CM. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis. *Surg Neurol*, 1993, 2, 96-103.

Biase L, Santo A, Caminiti ML, Pecoraro PM, Lazzaro V. Classification of Dystonia. *Life*, 2022, 12(2), 206.

Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, Kouyialis AT, Sakas DE. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. *Acta Neurochir(Wien)*, 2010, 152(12), 2053-2062.

Bradnam LV, Meiring RM, Boyce M, McCambridge A. Neurorehabilitation in dystonia. *J Neural Trans(Vienna)*, 2021, 128(4), 549-559.

Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective tiral of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*,1986, 36(2), 160-164.

Centen LM, Oterdoom DLM, Tijssen MAJ, Leegte IL, Egmond ME, vanDijk JMC. Bilateral Pallidotomy for Dystonia. *Mov Disord*, 2020, 36(3), 547-557.

Cervical Dystonia- The Bertrand procedure, 2017., <https://dystoniacanada.org/cervical-dystonia> , pristupljeno 29.6.2024.

Cherian A, Paramasivan NK, Divya KP. Dopa-responsive dystonia, DRD-plus and DRD look-alike. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121, 613-623.

Chien HF, Queiroz MAR, Sallem FAS, Barbosa ER. Physical therapy program for cervical dystonia. *Funct Neurol*, 2012, 27(3), 187-192.

Dean L, Kane M. Dronabinol Therapy and CYP2C9 Genotype. 2020 Nov 17. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564166/>

Deep brain stimulation (DBS) for the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders, 2023., <https://www.ninds.nih.gov/about-ninds/what-we-do/impact/ninds-contributions-approved-therapies/deep-brain-stimulation-dbs-treatment-parkinsons-disease-and-other-movement-disorders?search-term=deep%20brain%20stimulation>, pristupljeno 28.6.2024.

Deutsch SI, Rosse RB, Connor JM, Burket JA, Murphy ME, Fox FJ. Current status of cannabis treatment of multiple sclerosis with an illustrative case presentation of a patient with MS, complex vocal tics, paroxysmal dystonia, and marijuana dependence treated with dronabinol. *CNS Spectr*, 2008, 13, 393-403.

Dong HY, Feng JF, Yue XJ, Shan L, Jia FY. Dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency. *Medicine(Baltimore)*, 2020, 99(33), e21753.

Doporio 25mg/250mg tablete, 2024., <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Doporio-25-mg-250-mg-tablete/17232/> , pristupljeno 20.6.2024.



Dressler D, Aletenmuller E, Giess R, Krauss JK, Saberi FA. The epidemiology of dystonia: the Hannover epidemiology study. *J Neurol*, 2022, 269(12), 6483-6493.

Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Colosimo C, Fheodoroff K, Ruiz PJ, Jeon B, Jin L, Kanovsky P, Milanov I, Micheli F, Orlova O, Pandey S, Pirtosek Z, Relja M, Rosales R, Rodriquez JAS, Shahidi GA, Timeebaeva S, Wan X, Walter U, Saberi FA. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(3), 321-335.

Dressler D, Altemueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Ruiz PJG, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Trans*, 2015, 123, 251-258.

Fan H, Zheng Z, Yin Z, Zhang J, Lu G. Deep Brain Stimulation Treating Dystonia. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15.

Fehlings D, Brown L, Harvey A, Himmelmann K, Lin JP, Macintosh A, Mink JW, Monbaliu E, Rice J, Silver J, Switzer L, Walters I. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(4), 356-366.

Fernandes HH, Sy MAC. Dystonia and leveraging oral pharmacotherapy. *J Neural Trans*, 2021, 128, 521-529.

Francisco GE, Saulino MF, Yablon SA, Turner M. Intrathecal Baclofen Therapy: An update. *PM&R*, 2009, 1(9), 852-858.

Generalized Dystonia-Intrathecal Baclofen, 2021., <https://dystoniacanada.org/generalized-dystonia-intrathecal-baclofen>, pristupljeno 25.6.2024.

Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. *Mov Disord*, 1988, 3, 46-60.

Gregory KS, Acharya KR. A Comprehensive Structural Analysis of Clostridium botulinum Neurotoxin A Cell-Binding Domain from Different Subtypes. *Toxins*, 2023, 15(2), 92.

Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification and etiology. *J Neural Transm*, 2021, 128(4), 395-404.

Hahn PJ, McIntyre CC. Network Perspectives on the Mechanisms of Deep Brain Stimulation. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(3), 329-337.

Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol*, 2015, 115, 19-38.

Horisawa S, Fukui A, Takeda N, Kawamata T, Taira T. Safety and efficacy of unilateral and bilateral pallidotomy for primary dystonia. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(4), 857-865.

Horisawa S, Ochiai T, Goto S, Nakajima T, Nobuhiko T, Fukui A, Hanada T, Kawamata T, Takaomi T. Safety and long- term efficacy of ventro oral thalamotomy for focal hand dystonia. *Neurology*, 2019, 92(4), 371-377.

Horisawa S, Oka M, Kawamata T, Taira T. Bilateral pallidotomy for embouchure dystonia. *Eur J Neurol*, 2018, 25(9), 108-109.

Jankovic J, Naumann M. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(7), 981-990.

Jankovic J. Botulinum toxin:State of the art. *Mov Disord*, 2017, 32(8), 1131-1138.

Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord*, 2013, 28(7), 1001- 1012.

Jinnah HA. Diagnosis & Treatment of Dystonia. *Neurol Clin*, 2015, 33(1), 77-100.

Khan TS, Fernandez HH. (2015). Traditional Pharmacotherapeutic Approaches to Dystonia: Mode of Action of Currently Used Drugs for the Treatment of Dystonia . U: Kanovsky, P., Bhatia, K., Rosales, R. Dystonia and Dystonic Syndromes. Springer, Vienna. Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1516-9\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1516-9_9)

Klozapin Accord 100mg tablete, 2023., <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Klozapin-Accord-100-mg-tablete/15995/>, pristupljeno 22.6.2024.

Koppel BS. Cannabis in the Treatment of Dystonia, Dyskinesias, and Tics. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(4), 788-792.

Kraft SP, Lang AE. Botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and eyelid fasciculations. *Can J Neurol Sci*, 1988, 15(3), 276-280.

Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia. *Mov Disord*, 2011, 26(7), 1206-1217.

Lewis K, O'Day CS. Dystonic Reactions. [Updated 2023 May 1]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na: : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531466>

Lin S, Wu Y, Li H, Zhang C, Wang T, Pan Y, He L, Shen R, Deng Z, Sun B, Ding J, Li D. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus versus the subthalamic nucleus in isolated dystonia, *J Neurosurg*, 2019, 132(3), 721-732.

Lioresal 10mg tablete, 2017., <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lioresal-10-mg-tablete/13832/>, pristupljeno 25.6.2024.

Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, Mercimek-Mahmutoglu S, Ebrahimi-Fakhari D, Warner TT, Durr A, Assmann B, Lohmann K, Kostic V, Klein C. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord*, 2016, 31(4), 436-57.

Martin EH, Vidmark JSL, MacLean JA, Sanger TD. What if the effect of benzodiazepines on deep brain activity? A study in pediatric patients with dystonia. *Front Neurol*, 2023, 14, 1215572,

Metabolic pathways of clonazepam, 2016., [https://www.researchgate.net/figure/Metabolic-pathways-of-clonazepam\\_fig1\\_308215248](https://www.researchgate.net/figure/Metabolic-pathways-of-clonazepam_fig1_308215248), pristupljeno 7.6.2024.

Miguel R, Mendonca MD, Barbosa R, Ladeira F, Lampreia T, Vale J, Bugalho P. Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017, 10(2), 81-90.

Mohamed AA, Faragalla S, Khan A, Flynn G, Rainone G, Johansen PM, Lucke-Wold B. Neurosurgical and pharmacological management of dystonia. *World J Psychiatry*, 2024, 14(5), 624-634.

Morel RG, Kruer MC, Garris JF, Libdeh AA, Barbosa DAN, Coffman KA, Moon D, Barton C, Vera AZ, Bruce AB, Larsh T, Wu SW, Gilbert DL, O'Malley JA. Deep Brain Stimulation for Pediatric Dystonia. *J Child Neurol*, 2023, 31(10-11), 813-824.

Ortiz R, Scheperjans F, Mertsalmi T, Pekkonen E. The prevalence of adult-onset isolated dystonia in Finland 2007-2016. *PLoS One*, 2018, 13(11), e0207729.

Ostrem JL, Marks WJ, Volz MM, Heath SL, Starr PA. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Mov Disord*, 2007, 22(13), 1885-1891.

Paleacu D. Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2007, 3(5), 545-551.

Proven Botox dosing for Cervical Dystonia, 2021., <https://www.botoxone.com/cervical-dystonia/dosing> , pristupljeno 10.8. 2024.

Ravindran K, Kumar N, Englot DJ, Wilson TJ, Zuckerman SL. Deep brain stimulation versus peripheral denervation for cervical dystonia. *World Neurosurg*, 2019, 122, 940-946.

Reese R, Volkmann J. Deep Brain Stimulation for the Dystonias: Evidence, Knowledge Gaps, and Practical Considerations. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4(4), 486-494.

Rivotril 2 mg tablete, 2021., <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Rivotril-2-mg-tablete/12803/> , pristupljeno 2.6.2024.

Rocque BG, Leland Albright A. Intraventricular vs intrathecal baclofen for secondary dystonia: a comparison of complications. *Neurosurgery*, 2012, 70(2 Suppl Operative), 321-326.

Rodrigues FB, Duarte GS, Marques RE, Castelao M, Ferreira J, Sampaio C, Moore AP, Costa J. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11, CD003633.

Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetics, structural and mechanical insights. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(8), 535-549.

Sadnicka A, Meppelink AM, Kalinowski A, Oakeshott P, Dool J. Dystonia. *BMJ*, 2022, 377.

Skogseid IM. Dystonia-new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2014, 129, 13-19.

Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2012, 27(14), 1789-1796.

Steigerwald F, Müller L, Johannes S, Matthies C, Volkmann J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord*, 2016, 31(8), 1240-1243.

Takeuchi H, Mori Y, Tsutsumi Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2022, 12, 20451253221117313.

Talha NJ, Sabir S, Patel P, Sharma S. Trihexyphenidil. [Updated 2024 June 8]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519488/>

Termasarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ. Medical treatment of dystonia. *J Clin Mov Disord*, 2016, 3,19.

Tetmodis 25 mg tablete, 2023., <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Tetmodis-25-mg-tablete/16668/>, pristupljeno 15.6.2024.

Thalner S, Agrawal H. Withdrawal-Emergent Dyskinesia Related to Benzotropine: A Case Report. *WMJ*, 122, 143-145.

Thomsen M, Lange LM, Zech M, Lohmann K. Genetics and Pathogenesis of Dystonia. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2023, 19 ,99-131.

Trihexyphenidyl, 2018., <https://europepmc.org/article/NBK/nbk519488>, pristupljeno 15.5.2024.

Woolf SM, Baum CR. Baclofen Pumps:Uses and Complications. *Pediatr Emerg Care*, 2017, 33(4), 271-275.

Yero, T, Rey JA. Tetrabenazine (Xenazine), An FDA-Approved Treatment Option for Huntington's Disease-Related Chorea. *P T*, 2008, 33(12), 690-694.

Zakidoff C, Wadia PM, Miyasaki J, Chen R, Lang AE, So J, Fox SH. Cannabinoid, CB1 agonists in cervical dystonia:Failure in a phase IIa randomised controlled trial. *Basal Ganglia*, 2011, 1(2), 47-124.

Zakin E, Simpson DM. Botulinum Toxin Therapy in Writers Cramp and Musicians Dystonia. *Toxins*, 2021, 13(12), 899.

## 9.SAŽETAK/SUMMARY

### SAŽETAK

Distonija je poremećaj pokreta uzrokovan trajnim ili povremenim nevoljnim mišićnim kontrakcijama koje dovode do abnormalnih položaja i pokreta tijela. Terapija distonije je uglavnom simptomatska te je nužan multidisciplinarni pristup u liječenju. Terapiji distonije prethodi pravilna dijagnoza i klasifikacija bolesti. Prva linija liječenja je botulinum toksin koji se može kombinirati s preostalom terapijom koju čine oralni lijekovi i kirurški zahvati te fizikalna terapija. Oralni lijekovi koji se koriste su antikolinergici, dopaminergici, benzodiazepini i baklofen. Od kirurških zahvata zlatni standard u liječenju je duboka stimulacija mozga, dok su ostale metode poput selektivne periferne denervacije i ablativnih metoda rijetko u upotrebi. Uz farmakoterapiju znatno poboljšanje je vidljivo uz istovremenu provedbu fizikalne i potporne terapije. Distonija, često praćena i nemotornim simptomima, kao što su bol, anksioznost, nesanica i dr. znatno ograničava svakodnevni život te je liječenje iznimno važno za olakšanje simptoma i mogućnost ponovnog obavljanja svakodnevnih aktivnosti, poput hodanja, pisanja, vožnje automobila, sviranja instrumenta i govora.

## **SUMMARY**

Dystonia is a movement disorder caused by persistent or intermittent muscle contractions that result in abnormal body positions and movements. Therapy for dystonia is primarily symptomatic, requiring a multidisciplinary approach to treatment. Proper diagnosis and classification of the disease precede dystonia therapy. The first-line treatment is botulinum toxin, which can be combined with other therapies including oral medications, surgical procedures and physical therapy. Oral medications used include anticholinergics, dopaminergics, benzodiazepines, and baclofen. The gold standard in surgical treatment is deep brain stimulation, while other methods such as selective peripheral denervation and ablative techniques are rarely used. Significant improvement is often observed with pharmacotherapy alongside physical and occupational therapy. Dystonia symptoms significantly limit everyday life, making treatment crucial for alleviating symptoms and enabling individuals to resume activities like walking, writing, driving, playing instruments, and speaking.



# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## FARMAKOTERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU DISTONIJA

Nikola Klasić

### SAŽETAK

Distonija je poremećaj pokreta uzrokovan trajnim ili povremenim nevoljnim mišićnim kontrakcijama koje dovode do abnormalnih položaja i pokreta tijela. Terapija distonije je uglavnom simptomatska te je nužan multidisciplinarni pristup u liječenju. Terapiji distonije prethodi pravilna dijagnoza i klasifikacija bolesti. Prva linija liječenja je botulinum toksin koji se može kombinirati s preostalim terapijama koje čine oralni lijekovi i kirurški zahvati te fizikalna terapija. Oralni lijekovi koji se koriste su antikolinergici, dopaminergici, benzodiazepini i baklofen. Od kirurških zahvata zlatni standard u liječenju je duboka stimulacija mozga, dok su ostale metode poput selektivne periferne denervacije i ablativnih metoda rijetko u upotrebi. Uz farmakoterapiju znatno poboljšanje je vidljivo uz istovremenu provedbu fizikalne i potporne terapije. Distonija, često praćena i nemotornim simptomima, kao što su bol, anksioznost, nesanicnost i dr. znatno ograničava svakodnevni život te je liječenje iznimno važno za olakšanje simptoma i mogućnost ponovnog obavljanja svakodnevnih aktivnosti, poput hodanja, pisanja, vožnje automobila, sviranja instrumenta i govora.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 44 stranice, 7 grafičkih prikaza, 77 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: distonija, etiopatogeneza, terapija, botulinum toksin, oralni lijekovi, duboka stimulacija mozga, fizikalna terapija

Mentor: **Dr.sc. Lidija Bach – Rojcky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Ocjenjivači: **Dr.sc. Lidija Bach-Rojcky**, redoviti profesor Sveučilišta U Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

**Dr.sc. Monika Barbarić**, redoviti profesor Sveučilišta U Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

**Dr.sc. Željka Vanić**, redoviti profesor Sveučilišta U Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: kolovoz 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry Study:  
Pharmacy  
Department of pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### PHARMACOTHERAPY OPPORTUNITIES IN THE TREATMENT OF DYSTONIA

**Nikola Klasić**

#### SUMMARY

Dystonia is a movement disorder caused by persistent or intermittent muscle contractions that result in abnormal body positions and movements. Therapy for dystonia is primarily symptomatic, requiring a multidisciplinary approach to treatment. Proper diagnosis and classification of the disease precede dystonia therapy. The first-line treatment is botulinum toxin, which can be combined with other therapies including oral medications, surgical procedures and physical therapy. Oral medications used include anticholinergics, dopaminergics, benzodiazepines, and baclofen. The gold standard in surgical treatment is deep brain stimulation, while other methods such as selective peripheral denervation and ablative techniques are rarely used. Significant improvement is often observed with pharmacotherapy alongside physical and occupational therapy. Dystonia symptoms significantly limit everyday life, making treatment crucial for alleviating symptoms and enabling individuals to resume activities like walking, writing, driving, playing instruments, and speaking.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 44 pages, 7 figures and 77 references. Original is in Croatian language.

Keywords: dystonia, etiopathogenesis, therapy, botulinum toxin, oral drugs, deep brain stimulation, physical therapy

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph. D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph. D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Monika Barbarić, Ph. D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Željka Vanić, Ph. D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2024.