

Učinak botulinum toksina tipa A u bolesnika s esencijalnim blefarospazmom

Gaćina, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:805050>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Klara Gaćina

UČINAK BOTULINUM TOKSINA TIPA-A U
BOLESNIKA S ESENCIJALNIM BLEFAROSPAZMOM

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. dr. sc. Mladen Lešin

Split, srpanj 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Klara Gaćina

UČINAK BOTULINUM TOKSINA TIPA-A U
BOLESNIKA S ESENCIJALNIM BLEFAROSPAZMOM

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. dr. sc. Mladen Lešin

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Distonije.....	2
1.1.1. Klasifikacija distonija	3
1.1.2. Etiološka klasifikacija distonija	3
1.1.3. Anatomska lokalizacija distonija	7
1.1.3.1. Fokalna distonija	8
1.1.4. Dijagnoza	10
1.1.5. Liječenje.....	10
1.2. Esencijalni blefarospazam	11
1.3. Anatomija vjeda i orbikularnog mišića	14
1.4. Botulinum toksin tip-A.....	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	22
2.1. Cilj istraživanja.....	23
2.2. Hipoteza.....	23
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	24
3.1. Ispitanici	25
3.2. Opis istraživanja	25
3.3. Etička načela.....	27
3.4. Statistička obrada podataka	27
4. REZULTATI.....	28
5. RASPRAVA.....	34
6. ZAKLJUČAK	38
7. LITERATURA.....	40
8. SAŽETAK.....	49
9. SUMMARY	51
10. ŽIVOTOPIS	53
11. PRILOZI.....	55

Veliko hvala mom mentoru doc. dr. sc. Mladenu Lešinu na pruženom vremenu, strpljenju i stručnoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala svim mojim prijateljima i kolegama što su ovo razdoblje studiranja učinili lakšim i ljepšim.

Najveće hvala mojim roditeljima i bratu na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju koje mi pružaju sve ove godine.

POPIS KRATICA

TOR 1A - Torsin A gen

DRD - *dopa responsive* distonija

GCH1 - GTP ciklohidraza 1

BH4 - tetrahidrobiopterin

ATPaza - adenzintrifosfataza

TAF1 - *TATA-Binding Protein-Associated Factor-1*

SGCE - *Epsilon-sarcoglycan*

ADEM - akutni diseminirani encefalomijelitis

NMDAR - *N-methyl-D-aspartate receptor*

CD - cervikalna distonija

ITD - idiopatska torzijska distonija

SD - spazmodična disfonija

OMD - oromandibularna distonija

DBS - *Deep Brain Stimulation*

ACh - acetilkolin

SNAP 25 - *synaptosomal associated protein*

VAMP - *vesicle associated membrane protein*

SNARE - *soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor attachment protein receptor*

JRS - *Jankovic Rating Scale*

BSDI - *Blepharospasm Disability Index*

1. UVOD

1.1. Distonije

Distonija je heterogeni poremećaj pokreta definiran kao sindrom trajnih mišićnih kontrakcija (1). Karakteristični su ponavljajući torzijski pokreti te abnormalno držanje trupa, vrata, lica ili udova. Uzrok su nevoljne istodobne kontrakcije agonističkih i antagonističkih skupina mišića. Distonički pokreti mogu biti spori ili brzi, kontinuirani ili iregularni, mogu biti promjenjivi tijekom različitih pokreta, a u uznapredovalim slučajevima mogu biti fiksirani, tako da bolesnik više uopće ne može pomicati zahvaćeni dio tijela. Distonija često započinje ili se pogoršava voljnom kretnjom. Takva akcijska distonija uzrokuje nenormalan položaj koji se događa tijekom voljne aktivnosti i ponekad je ovisna o pokretu koji bolesnik radi (npr. grč šake u pisca ili pijanista).

Distonija nastaje trajnom ili intermitentnom kontrakcijom mišića, što uzrokuje dulje trajanje nevoljnog pokreta s posljedičnim abnormalnim držanjem mišića, repetitivnim pokretima mišića ili oboje. Karakteristično je stalno ponavljanje jednakih radnji, koje uvijek zahvaćaju iste mišiće (2). Može biti zahvaćena gotovo svaka regija tijela, sama ili u raznim kombinacijama. Distonije se mogu pojaviti u bilo kojoj dobi, a jednom kad započnu, rijetko ulaze u remisiju (3).

Distonija može biti znak mnogih neuroloških bolesti bilo izolirano gdje ne postoji ni jedan drugi poremećaj pokreta s iznimkom tremora ili kombinirano gdje postoji drugi poremećaj (1, 4). Od ostalih poremećaja pokreta najčešće se mogu javiti parkinsonizam i mioklonus (5). Od neuroloških bolesti tu mogu biti demencija, neuropatija i različiti paroksizmalni napadaji. Jedan od najboljih primjera multisistemskih bolesti je Wilsonova bolest gdje osim distonije mogu postojati i drugi neurološki i psihijatrijski simptomi kao i gastroenterološki (6).

Točan patogenetski mehanizam nastanka distonija još uvijek nije poznat, no zna se da mogu biti udružene sa strukturnim lezijama bazalnih ganglija, poremećajem dopaminergičkog sustava te još neutvrđenim biokemijskim ili neurofiziološkim poremećajima (2). Neke distonije nemaju očitu patologiju u živčanom sustavu, dok su druge povezane s oštećenjima koja se mogu otkriti oslikavanjem mozga (3). Distoniju pogoršava stres, umor, tjeskoba ili nedostatak sna (4).

1.1.1. Klasifikacija distonija

Klasifikacija distonija temelji se na kliničkoj slici i etiologiji. Kliničke karakteristike koje se koriste za klasifikaciju distonija su dob pojave prvih simptoma, anatomska distribucija simptoma, klinički tijek kao i pridruženi simptomi te etiologija distonije (2, 7).

Zbog svoje prognostičke vrijednosti, dob pojave prvih simptoma od velike je važnosti za uspostavljanje dijagnoze određenog oblika distonije kao i za savjetovanje i njegu bolesnika. Prema dobi početka simptoma distonije dijelimo na:

- dojenačko doba: od rođenja do 2. godine
- djetinjstvo: od 3. do 12. godine
- adolescencija: od 13. do 20. godine
- rana odrasla dob: od 21. do 40.-e godine
- kasna odrasla dob: dob viša od 40.-e godine

Distonija koja započinje u djetinjstvu vjerojatnije će imati otkriveni uzrok i vjerojatnije će preći iz fokalne u generaliziranu, dok će distonije koje započinju u odrasloj dobi vjerojatnije ostati fokalne (6).

1.1.2. Etiološka klasifikacija distonija

Etiološka podjela distonija bazirana je na prisutnosti ili odsutnosti drugih neuroloških simptoma, te se razlikuje ovisno o tome jesu li stečene, idiopatske ili nasljedne. Nasljedne distonije genske su etiologije i mogu se nasljeđivati autosomno dominantno, autosomno recesivno, X-vezano ili mitohondrijski (2, 8). Poznato je više od sto gena koji mogu uzrokovati distoniju, od kojih većina uzrokuje rane ili kombinirane oblike distonije. Nedavne studije sekvenciranja cijelog egzoma pokazale su da se etiologija može utvrditi u približno 20% slučajeva. Genetska etiologija češće se otkriva kod distonija koje započinju u djetinjstvu, kada je distonija kombinirana s drugim poremećajima pokreta ili kada postoji obiteljska anamneza. Genetska etiologija nalazi se u samo oko 4% najčešćih slučajeva distonija koje započinju u odrasloj dobi (9). Prva otkrivena genska mutacija je TOR 1A, a zahvaljujući tehnološkom napretku u genetici tijekom posljednja dva desetljeća došlo je do brzog rasta broja gena povezanih s distonijom. Ti geni kodiraju proteine s vrlo raznolikim biološkim funkcijama (2, 10). Također, sve je veći broj gena koji su u početku povezani s drugim neurološkim fenotipovima, poput zaostajanja u razvoju, epilepsije ili ataksije, a sada su prepoznati kao uzročnici distonije (11).

Nasljedni distonija plus sindrom predstavlja heterogenu skupinu bolesti gdje je distonija povezana s drugim poremećajima kretanja, na primjer mioklonusom ili parkinsonizmom, ali nema znakova organskog oštećenja mozga. Simptomatske distonije i složene neurodegenerativne bolesti koje uključuju distoniju kao dio kliničke prezentacije isključeni su iz ove kategorije. Trenutno su sljedeći rijetki poremećaji kategorizirani kao distonija-plus sindromi: na L-dopu osjetljiva distonija (*dopa responsive* distonija, DYT 5), distonija parkinsonizam s brzim početkom te mioklona distonija (12, 13).

Dopa responsive distonija (DRD) obuhvaća skupinu klinički i genetski heterogenih poremećaja koji se obično javljaju u djetinjstvu ili adolescenciji i dovode do motoričkih, kognitivnih, psihijatrijskih i/ili autonomnih simptoma (14, 15). Žene su češće pogođene, a muškarci pokazuju redukciju penetracije mutacija (16). DRD najčešće uzrokuju mutacije u genu GCH1 koji je nužan za sintezu tetrahidrobiopterina (17, 18). BH4 je kofaktor za enzim tirozin hidroksilazu koji sudjeluje u sintezi dopamina iz tirozina. Budući da nemaju svi pacijenti s DRD-om mutacije koje se mogu otkriti trenutnim sekvenciranjem DNA i zbog velike pojave sporadičnih mutacija u tome genu, DNA testiranje nije prikladno za rutinsku kliničku praksu i mora se nadopuniti enzimskim testovima (19).

Najčešće se nasljeđuje autosomno dominantno, ali može i autosomno recesivno. Autosomno dominantni oblik, koji se naziva i Segawa bolest po autoru koji ju je prvi opisao, uzrokovan je mutacijom gena GCH1 smještenog na 14 q22.1, a autosomno recesivni oblik vezan je uz mutaciju smještenu na 11 q15.5 (20, 21, 22).

Bolest tipično započinje distonijom donjih udova koja se očituje poremećajem hoda koji često pokazuje znakove spastičnosti, ali i vrlo izražene simptome parkinsonizma koji se mogu razviti istodobno ili naknadno (2, 23). Simptomi se pogoršavaju prema večeri, a poboljšavaju ujutro nakon spavanja te pokazuju visok i trajan odgovor na levodopu. Iako se opisuje prvenstveno kao motorički poremećaj, mnogi pacijenti imaju kognitivne i psihijatrijske simptome, a zabilježene su i mnoge varijacije u kliničkoj slici (15).

Pri sumnji na DRD radi se levodopa-test s 300 do 400 mg na dan koji može dovesti do znatnoga povlačenja simptoma (2). Iako DRD obično ne dovodi do hiperfenilalaninemije, bolus doza fenilalanina praćena mjerenjima koncentracije u serumu nakon jednog i dva sata često otkriva povišeni omjer fenilalanin / tirozin u bolesnika s GCH1 mutacijom zbog nedostatka BH4 (15).

Distonija-parkinsonizam s brzim početkom, koja se naziva i distonija 12, rijetka je genetska bolest koja se očituje distonijom sa simptomima parkinsonizma koji se razvijaju u kratkom vremenskom razdoblju (24, 25). Nasljeđuje se autosomno dominantno sa smanjenom penetracijom (26). Uzrokovana je mutacijom gena ATP1A3 koji kodira $\alpha 3$ katalitičku podjedinicu Na⁺ / K⁺ -ATPaze odgovornu za aktivno održavanje elektrokemijskog gradijenta za Na⁺ i K⁺ kroz plazmatsku membranu i difuzno se eksprimira u neuronima u cijelom mozgu, kao i u bazalnim ganglijima i malom mozgu (27, 28).

Nositelji mutacije najčešće su asimptomatski sve do adolescentnog doba kada dolazi do brzog razvoja simptoma, unutar nekoliko sati ili dana. Karakteristična je nagla pojava distoničnih grčeva povezanih s posturalnom nestabilnošću bez tremora i bradikinezijom koji nalikuju znakovima parkinsonizma. Početku bolesti često prethodi stresni događaj kao što je fizički napor, emocionalni stres, izloženost hladnoći, vrućica, infekcija, trauma, lakša ozljeda glave ili pretjerana konzumacija alkohola (29, 30).

Postoji i rjeđi oblik distonije-parkinsonizma, koji se naziva i Lubag bolest ili DYT3, a nasljeđuje se X-vezano (31). Nastaje zbog mutacije TAF1 gena (32). Riječ je o neurodegenerativnoj bolesti koja započinje u odrasloj dobi, a karakterizirana je progresivnom distonijom koja se s vremenom kombinira ili zamjenjuje s obilježjima parkinsonizma (33). Obično započinje fokalnom distonijom, a u prosjeku se generalizira unutar 4 godine. Oboljevaju muškarci, a žene nositeljice uglavnom su asimptomatske iako mogu imati neprogresivnu fokalnu distoniju, koreju, tremor ili neprogresivni blagi parkinsonizam (34).

Mioklona distonija (DYT11) poremećaj je koji se nasljeđuje autosomno dominantno sa smanjenom penetracijom (35). Primarni uzrok je mutacija gena SGCE koji kodira protein ϵ -sarkoglikan na kromosomu 7q21 (36). Tipično počinje u djetinjstvu, obično prije desete godine, i zahvaća vrat, trup i gornje udove, rjeđe lice, grkljan i donje udove. Prevladavajući motorički znak je mioklonus koji se pojavljuje u obliku vrlo kratkih trzaja poput munje, a može biti izoliran ili povezan s blagom do umjerenom distonijom. Mioklonus je često prisutan, ali blag u mirovanju i obično prevladava u proksimalnim mišićima udova. Pacijenti povremeno mogu imati mioklonus aktiviran govorom koji može oponašati mucanje (37, 38). Otprilike 50% oboljelih ima dodatnu fokalnu ili segmentalnu distoniju, koja se predstavlja kao cervikalna distonija ili grč šake u pisca (39). Česti su psihijatrijski komorbiditeti, posebno opsesivno kompulzivni poremećaj i psihoze (40). Pacijenti pokazuju iznimno poboljšanje motoričkih simptoma nakon unosa alkohola (41).

Distonija se definira kao stečena kada nije nasljedna i ima stečeno ili egzogeno podrijetlo, a uzroci mogu biti višestruki kao što je prikazano u Tablici 1 (42, 43). Nerijetko nastaju zbog pretjerana uzimanja lijekova koji blokiraju dopaminske receptore, kao što su neuroleptici i antiemetici. Distonija može nastupiti na početku uzimanja lijekova, ali i nakon dugotrajnog uzimanja lijekova (npr. tardivna diskinezija). Uzroci mogu biti porođajne traume, no nerijetko su uzroci distonije psihogeni mehanizmi, na što upozorava oscilacija simptoma (2).

Tablica 1. Glavne kategorije sindroma stečene distonije

Patofiziologija	Etiologija
Distonična cerebralna paraliza	Perinatalna ozljeda mozga
Inducirana lijekovima	Neuroleptici, blokatori dopaminskih receptora, antikonvulzivi, blokatori kalcijских kanala
Toksična	Inhalacija heroína, metanol, ugljični monoksid, disulfiram, cijanid, mangan, kobalt
Lezije mozga	Ishemijska, hemoragična, arteriovenske malformacije, novotvorine, radioterapija, trauma glave, operacije mozga (uključujući ablacije i stereotaksije), električne ozljede
Infekcije	Virusni encefalitis, subakutni sklerozirajući panencefalitis, virus humane imunodeficijencije, encephalitis lethargica, prionska bolest
Imunološki posredovana	Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM), autoimuni ili paraneoplastični encefalitis (najčešće NMDAR encefalitis povezan s antitijelima)
Metabolička	Hipoglikemija, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje, hipokalcemija, hipoparatiroidizam, hipertireoza, hepato-cerebralna degeneracija, uremija

Preuzeto i prilagođeno prema: Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. *Dystonia: diagnosis and management. Eur J Neurol.* 2019;26:5-17.

Idiopatska torzijska distonija (ITD) nema drugih neuroloških simptoma ili znakova osim distonije, kao ni patomorfološke promjene u središnjem živčanom sustavu (44). Prvi znakovi obično započinju u djetinjstvu, najčešće na donjim udovima, s tendencijom širenja na gornje ekstremitete i trup. Bolest se može generalizirati tijekom godina, ali vrat i glava obično su pošteđeni (45). Kognitivne funkcije, poput pamćenja i jezika, nisu narušene na početku kliničke slike te deficiti ne nastaju napredovanjem bolesti (46, 47). Iako se predstavlja kao motorički poremećaj, česti su neuropsihijatrijski simptomi poput depresije, anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja kao i poremećaj spavanja, umor i bol koji uvelike utječu na kvalitetu života (48, 49). ITD se nasljeđuje autosomno dominantno s izrazito smanjenom penetracijom od samo oko 30% i promjenjivom ekspresivnošću. Utvrđeno je da je odgovoran gen DYT1 na kromosomu 9q32-q34, a mutacija je 5 do 10 puta češća u Aškenazi Židova. Delecija GAG tripleta uzrokuje gubitak torzina A, člana obitelji ATPaza, koji je smješten pretežno u lumenu endoplazmatskog retikuluma i sudjeluje u važnim staničnim procesima (44, 45, 50).

1.1.3. Anatomska lokalizacija distonija

Prema anatomske lokalizaciji distonije mogu biti:

- fokalne
- segmentalne
- multifokalne
- generalizirane
- hemidistonije

Anatomska distribucija distonije važna je kad se razmatra učinak na ravnotežu i hod. Tradicionalno se dijeli na područja tijela pogođena distonijom. U fokalnoj distoniji nenormalni pokreti uključuju samo jednu tjelesnu regiju (npr. cervikalna distonija (CD), blefarospazam, spazmodička disfonija, oromandibularna distonija, grčevi spisatelja), dok segmentna distonija utječe na dvije ili više susjednih regija tijela (npr. kranio-cervikalna distonija, Meigeov sindrom). Kada je distonija multifokalna, zahvaćene su dvije regije ili više različitih regija koje se ne nalaze jedna do druge. Hemidistonija zahvaća više regija koje se nalaze na istoj polovini tijela, a generalizirana distonija opisuje zahvaćenost nogu (ili jedne noge i trupa) plus barem još jedno područje tijela. Generalizirana distonija ili hemidistonija koja utječe na noge utjecat će na hod, dok fokalna distonija, poput laringealne, neće (51).

1.1.3.1. Fokalna distonija

U fokalnoj distoniji abnormalni pokreti uključuju samo jednu regiju tijela (52). Cervikalna distonija najčešći je oblik fokalne distonije. Obično se javlja prije 60. godine života i iako ne smanjuje očekivano trajanje života, može uzrokovati ozbiljna funkcionalna i psihosocijalna oštećenja u svakodnevnom životu (53). CD karakterizirana je nehotičnim, trajnim ili povremenim, mišićnim kontrakcijama koje dovode do abnormalnih pokreta i položaja glave, vrata i ramena. Znatno broj bolesnika (18–41%) pokazuje komplikacije koje se očituju kao preuranjeni degenerativni poremećaj vratne kralježnice, diskopatija ili cervikalna mijelopatija što utječe na radnu sposobnost i značajno smanjuje kvalitetu života (54). Kontrakcija sternokleidomastoidnog mišića na jednoj strani vrata naziva se tortikolis i naginje glavu prema skraćenom mišiću, a bradu rotira u suprotnu stranu (55). Naginjanje glave u lateralnom smjeru naziva se laterokolis, fleksija glave prema naprijed; anterokolis, a ekstenzija glave naziva se retrokolis (56). Bol je najčešći nemotorički simptom koji je u mišićima vrata i ramena zabilježen u do 75% bolesnika (57).

Blefarospazam je druga najčešća fokalna distonija. Definira se kao nehotično, obostrano zatvaranje očiju nastalo kontrakcijom mišića orbicularis oculi (58).

Spazmodična disfonija (SD) je fokalna distonija koja nastaje kao posljedica kronične nehotične kontrakcije unutarnjih mišića grkljana što dovodi do poremećaja u fonaciji u vidu nepravilnih i nekontroliranih glasovnih pauza. Postoje tri klasične vrste SD ovisno o zahvaćenoj mišićnoj skupini i rezultirajućoj kvaliteti prekida fonacije. Najčešća je adduktorska spazmodična disfonija koja se javlja kod 80% pacijenata sa SD i karakterizirana je oštrim glasom s prekidom na samoglasnicima. Ostalih 30% čine otmična spazmodična disfonija i mješovita spazmodična disfonija. Najčešće pogađa žene srednjih godina, a može nastupiti nakon stresnog događaja, infekcije gornjih dišnih puteva ili preboljenih ospica ili zaušnjaka. 21% do 42% pacijenata prijavljuju značajne čimbenike stresa u svom životu. Obiteljska anamneza također igra važnu ulogu jer i do 12% bolesnika ima pozitivnu obiteljsku anamnezu distonija. Može zahvatiti samo grkljan ili se može povezati sa spektrom distonija glave i vrata kao što su blefarospazam, tortikolis, hemifacijalni spazam, cervikalna distonija i Meigeov sindrom. Postavljanje dijagnoze može biti otežano zbog činjenice da se i drugi poremećaji glasa mogu slično predstaviti (59, 60, 61).

Posebni radnjom izazvani oblici fokalne distonije koji zahvaćaju ruku su grč pisca (engl. *writer's cramp*) i distonija ruku kod glazbenika. Grč pisca karakteriziran je nehotičnim grčenjem mišića šake, podlaktice ili nadlaktice izazvanim pisanjem. Tipično su zahvaćeni distalni mišići ruke, ali distonija može napredovati i proširiti se na proksimalne mišiće kao i na suprotnu nedominantnu ruku. Prosječna dob početka je četvrto desetljeće, a kad se simptomi jednom pojave, rijetko se smiruju (62). Pacijenti se žale na zatezanje podlaktice te ukočenost i umor prilikom dugotrajnog pisanja. Abnormalno držanje prilikom pisanja praćeno je tremorom u oko 45% slučajeva (63). Fokalna distonija ruku kod glazbenika je relativno rijedak bezbolni poremećaj kontrole koji uzrokuje nenamjerne abnormalne pokrete ili položaje u dijelu tijela koji je izravno uključen u sviranje glazbenog instrumenta (64). Distonija se obično javlja u ruci koja obavlja zahtjevnije zadatke, poput desne ruke kod pijanista i lijeve ruke kod violinista. Distonija kod glazbenika može se javiti i kod amatera i kod profesionalnih glazbenika, muškarci su pogođeni četiri puta češće od žena, a prosječno se simptomi javljaju u četvrtom desetljeću (62).

Kod oromandibularne distonije (OMD) dolazi do abnormalne aktivnosti donjih mišića lica, jezika, čeljusti i ždrijela što uzrokuje trajne ili ponavljane nehotične pokrete. Može se predstaviti nespecifičnim simptomima kao što su bolovi u čeljusti ili licu, bruksizam, subluksacije ili iščašenja čeljusti, slomljeni zubi i tremor vilice. OMD može uzrokovati bol i poteškoće u govoru, žvakanju i gutanju. Senzorni trikovi poput stavljanja prsta, žvakaće gume ili čačkalice u usta djelomično mogu pomoći u smanjenju simptoma. Tipično započinje u dobi između 45 i 70 godina, a žene su češće pogođene od muškaraca (52, 65).

Lingvalna distonija rijetka je podvrsta oromandibularne distonije koja posebno utječe na jezik. Javljaju se poteškoće s gutanjem te nenormalne kretnje i protruzija jezika koji se pogoršavaju tijekom govora. Često se javlja sekundarno kao posljedica uzimanja lijekova kao što su neuroleptici, antiemetici i antipsihotici (66, 67).

1.1.4. Dijagnoza

U obradi bolesnika s distonijom ponajprije je potrebno ustanoviti ima li bolesnik još koji neurološki poremećaj, je li uzimao lijekove koji mogu izazvati distoniju, te ako je osoba mlađa od 26 godina potrebno je učiniti testiranje na DYT1 gensku mutaciju. Također, u bolesnika s distonijom udova koja počinje poslije 26. godine, a imaju jednog srodnika s distonijom koja je započela u ranijoj životnoj dobi, potrebno je učiniti DYT1 testiranje. Ako je DYT1 mutacija negativna ili postoji klinička sumnja na distoniju koja reagira na dopu, tzv. *dopa responsive* distoniju, potrebno je učiniti levodopa-test. U bolesnika kod kojih se sumnja da je distonija posljedica strukturalne lezije nužno je učiniti MR mozga kako bi se isključilo strukturno oštećenje (npr. infarkt, hematom, tumor, arteriovenska malformacija). Ovisno o pridruženim simptomima potrebno je učiniti i dodatne pretrage kako bi se isključili ostali mogući uzroci (npr. bakar u serumu i 24-satnom urinu, ceruloplazmin, antinuklearna protutijela, testiranje na sifilis, razmaz periferne krvi zbog akantocita, genetičko testiranje na Huntingtonovu bolest i ostale neurodegenerativne bolesti) (2).

1.1.5. Liječenje

Osim za *dopa-responsive* distoniju i distoniju udruženu s Wilsonovom bolešću, nema specifičnog liječenja (2). Liječenje distonije moguće je lijekovima, injekcijama botulinum toksina i dubokom stimulacijom mozga (engl. *Deep Brain Stimulation* - DBS).

Antikolinergici su korisni kod generaliziranih i fokalnih distonija. Česte nuspojave su suhoća usta i očiju, mučnina, zbunjenost, gubitak pamćenja, halucinacije, zatvor i retencija urina. Kontraindicirani su kod bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta i retencijom urina. Klonazepam je benzodiazepin, koji djeluje kao mišićni relaksans i obično se koristi kod generalizirane distonije. Budući da može uzrokovati pospanost, postoji rizik od nezgode koja se može dogoditi u zanimanjima koja uključuju rad strojeva i dulju vožnju. Stoga je provođenje ovih aktivnosti relativna kontraindikacija tijekom davanja ovog lijeka. Tetrabenazin je lijek koji smanjuje razinu dopamina, inhibitor je vezikularnog transportera monoamina 2. Trenutno nema dovoljno dokaza koji podupiru uporabu tetrabenazina za fokalnu distoniju, ali još uvijek se često koristi za generaliziranu distoniju. Ovaj lijek treba izbjegavati u depresiji jer je poznato da povećava šanse za samoubojstvo te se ne smije koristiti kod distonije s parkinsonizmom.

DBS je korisna opcija za liječenje primarno generalizirane i segmentalne distonije. Trenutno prihvaćena meta za distoniju je *globus pallidus internus* (52).

1.2. Esencijalni blefarospazam

Blefarospazam je fokalna distonija koja se očituje prekomjernim nehotičnim zatvaranjem vjeđa. Osnova poremećaja jest opetovana kontrakcija potkožnih mišića vjeđa: *m. orbicularis oculi*, *m. corrugator supercili* i *m. procerus*. Na početku može biti jednostran, ali gotovo uvijek utječe obostrano na mišiće te može napredovati i uzrokovati značajnu invalidnost. Ima tendenciju širenja na susjedne dijelove tijela, obično unutar prvih 5 godina od postavljanja dijagnoze. Može se pojaviti izolirano ili udruženo s drugim distonijama, a često je povezan s parkinsonizmom i distoničnom cerebralnom paralizom. Potrebno je adekvatno liječenje blefarospazma kako bi se omogućilo održavanje kvalitete života, izbjegla funkcionalna sljepoća i spriječile komplikacije poput abrazije rožnice i dermatohalaze (68, 69, 70).

Premda je blefarospazam danas prepoznat kao jedan od najčešćih oblika distonije kod odraslih, smatra se da je zapravo riječ o razmjerno rijetkoj bolesti. Procjena prevalencije blefarospazma kreće se između 16 – 133 slučajeva blefarospazma na 1 000 000 osoba. Međutim, pretpostavlja se da su navedene procjene podcijenjene budući da većina studija o prevalenciji koristi podatke temeljene na bolesnicima koji su dijagnosticirani od strane liječnika te podvrgnuti liječenju. Esencijalni blefarospazam tri puta je češći u žena nego u muškaraca. Obično se pojavljuje između petog i sedmog desetljeća života sa srednjom dobi pojave od 53 godine, a rizik nastanka bolesti raste s dobi. (68, 69, 70).

S obzirom na uzrok, razlikuju se dva oblika blefarospazma: primarni i sekundarni. Primarni oblik blefarospazma je češći, još se naziva i benigni esencijalni blefarospazam a uzrok obično nije moguće pronaći. Smatra se da je etiologija primarnog blefarospazma multifaktorijalna i uključuje složenu interakcije genetske predispozicije i čimbenika okoliša. Kod sekundarnog blefarospazma uzrok je poznat te se obično pojavljuje kao posljedica strukturnih lezija mozga, u sklopu tardivnih sindroma, Parkinsonove bolesti, metaboličkih bolesti, infekcije i kao nuspojava nekih lijekova (69, 71). Lijekovi koji mogu uzrokovati blefarospazam su neuroleptici, dopaminergici, antihistaminici, blokatori kalcijevih kanala, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina te benzodiazepini (72). Sekundarni blefarospazam može nastati i kao posljedica očnih bolesti kao što su bolesti rožnice (erozija, keratitis), sindrom suhog oka i upala oka koja rezultira fotofobijom (73). Superiorni limbički keratokonjunktivitis i filamentarni keratitis su kronična upalna stanja oka koja uzrokuju kroničnu bol, fotofobiju, osjećaj stranog tijela u oku te sekundarni blefarospazam koji dodatno dovodi do mikrotraume rožnice, što dodatno pogoršava proces bolesti (74).

Iako je velik trud posvećen identificiranju temeljnih uzroka blefarospazma, patofiziologija još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (75). Predloženi su mnogi patofiziološki mehanizmi koji se mogu podijeliti u nekoliko kategorija: genetski, okolišni, funkcionalni i strukturni te se međusobno ne isključuju. Zapravo, unutar svakog pojedinca, mnogi od ovih čimbenika moraju biti prisutni da bi se bolest mogla razviti. Tome u prilog govori hipoteza o dva pogotka, koja predlaže da čimbenik predispozicije i okolišni okidač moraju istovremeno biti prisutni da bi se bolest razvila. Uloga čimbenika okoliša u blefarospazmu potkrepljena je studijama koje pokazuju povezanost osnovne bolesti oka i prethodnog traumatičnog stresora kao pokretača bolesti. Smatra se da se strukturni i funkcionalni mehanizmi javljaju zajedno jer je stanje posljedica strukturnog defekta koji dovodi do poremećaja regulacije neurotransmitera. (76). Pokazalo se da su različita mjesta u mozgu funkcionalno abnormalna kod blefarospazma, uključujući bazalne ganglije, koru velikoga mozga i mali mozak. (70).

Esencijalni blefarospazam često započinje kao pretjerano treptanje, obično popraćeno osjećajem suhoće ili iritacije očiju. Može napredovati u klonično i konačno trajno tonično zatvaranje vjeđa što može ometati svakodnevne aktivnosti. U početku pacijenti s esencijalnim blefarospazmom imaju blage i rijetke grčeve, no kako simptomi napreduju, za 6 mjeseci do 3 godine pacijenti mogu početi patiti od gubitka vida i socijalne povučenosti, što može značajno utjecati na kvalitetu njihova života. Blefarospazam obično nije specifičan za zadatak, međutim, kao i druge distonije, može imati poboljšanja i pogoršanja specifična za zadatak. Često se pogoršava nakon čitanja, gledanja televizije, korištenja računala, izloženosti jakom svjetlu. Esencijalni blefarospazam češće razvijaju osobe koje rade poslove povezane sa stresnim načinom života kao i pacijenti koji pate od psihijatrijskih stanja poput opsesivno-kompulzivnog poremećaja, depresije i anksioznosti. Poput ostalih distonija, blefarospazam se može ublažiti senzornim trikovima poput dodirivanja očiju ili gornjeg dijela lica, a čak mogu pomoći i govor ili pjevanje (68, 76, 77).

Blefarospazam ne karakteriziraju samo nehotični grčevi mišića orbicularis oculi već i druge motoričke manifestacije, uključujući apraksiju otvaranja vjeđa te povećanu brzinu treptaja. Mnogi pacijenti s blefarospazmom mogu imati apraksiju otvaranja vjeđa, koju karakterizira privremeni neuspjeh da dobrovoljno ponovo otvore oči bez očitog grča mišića orbicularis oculi i unatoč kontinuiranoj kontrakciji frontalnog mišića. Dokazano je da je stopa treptanja u mirovanju i tijekom razgovora veća u bolesnika s blefarospazmom nego u zdravih osoba te pojačano treptanje može prethoditi pojavi grča mišića orbicularis oculi (78).

Osim motoričke, blefarospazam karakterizira i nemotorička simptomatologija koja uključuje osjetne simptome, psihijatrijske poremećaje, poremećaje spavanja i kognitivne smetnje. Osjetni simptomi obuhvaćaju osjećaj pijeska u oku, osjećaj suhoće oka te fotofobiju. Obično se razvijaju mjesecima ili godinama prije pojave blefarospazma i otporni su na lokalnu terapiju. Psihijatrijski poremećaji nisu specifični za blefarospazam. Oni mogu biti dio kliničkog spektra blefarospazma, no mogu se javiti i kao posljedica onesposobljenosti uzrokovane blefarospazmom. Poremećaj spavanja može biti još jedna značajka blefarospazma. Čini se da je neovisan o težini motoričkih simptoma, već je koreliran s depresijom. Stoga je vjerojatnije da se radi o poremećaju spavanja u sklopu depresije uvjetovane blefarospazmom. Premda su neka istraživanja pokazala povezanost idiopatske distonije i smanjenja kognitivnih sposobnosti, malo je čvrstih dokaza o njihovoj povezanosti (70, 78).

Blefarospazam ima veću tendenciju širenja na druge mišićne skupine od ostalih oblika fokalne distonije. Najčešće se širi na oromandibularno područje. Kombinacija blefarospazma i oromandibularne distonije naziva se Meigeov sindrom, a očituje se nevoljnim spazmom vjeđa, jezika, čeljusti, ždrijela i lica (79, 80).

Dijagnoza blefarospazma zasniva se na anamnezi i kliničkoj slici. Nedostatak potvrđenih dijagnostičkih kriterija ponekad otežava razlikovanje blefarospazma od ostalih stanja nehotičnog zatvaranja vjeđa, poput tikova kapaka, hemifacijalnih spazama, koreje lica, apraksije otvaranja vjeđa, čestog treptanja i ptoze kapaka zbog miastenije ili drugih uzroka. Blefarospazam se može dijagnosticirati nekoliko godina nakon što se pojave prvi simptomi, a u međuvremenu mnogi pacijenti posjećuju brojne liječnike odgađajući liječenje. Studije pokazuju da do polovine ljudi s distonijom može biti nedijagnosticirano ili pogrešno dijagnosticirano (81).

Dostupno je nekoliko mogućnosti liječenja blefarospazma, uključujući, oralnu farmakoterapiju, injekcije botulinum toksina i kirurško liječenje. Tijekom godina zabilježeno je da su mnogi oralni lijekovi korisni u liječenju blefarospazma, međutim, učinak je obično privremen, razlikuje se od pacijenta do pacijenta i općenito nema dugoročnu učinkovitost. Oralna farmakoterapija obično se koristi kao dodatak drugim načinima liječenja, a uključuje primjenu dopaminergika, antikolinergika i benzodiazepina. Terapija izbora u liječenju blefarospazma je primjena injekcija botulinum neurotoksina tipa A koji je najbolji za kratkotrajno ublažavanje blefarospazma. Kirurško liječenje preporučuje se kada pacijenti ne podnose ili ne reagiraju na medicinsku terapiju i ako i dalje imaju značajne smetnje, a obično se izvodi miektomija orbicularis oculi (82).

1.3. Anatomija vjeđa i orbikularnog mišića

Vjeđe su pokretne i kompleksno građene strukture (83). Dio su zaštitnog aparata oka i osnovna im je funkcija zaštita oka od ozljede, prekomjernog svjetla te ovlažuju rožnicu.

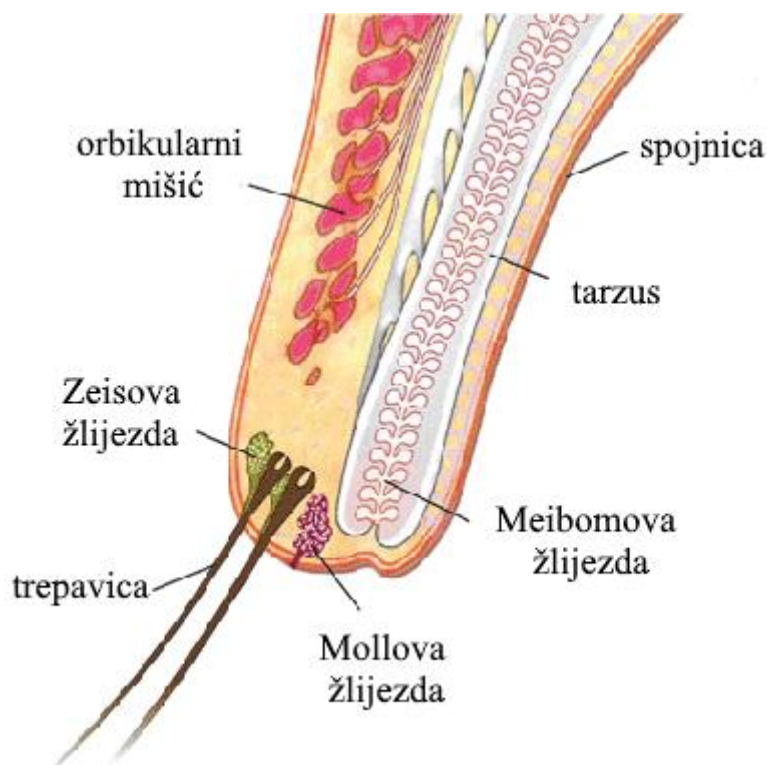
Vjeđe nastaju kao kožni nabori u drugom mjesecu embrionalnog života. Kožni nabori rastu jedan prema drugom dok se ne dodirnu i slijepe. Tek u sedmom mjesecu fetalnog života između nabora nastaje pukotina (84).

Treptanje pomaže razmazivanju suznog filma koji štiti rožnicu i spojnicu od dehidracije. Suze ispiru i čiste oko. Prosječan broj treptaja u minuti iznosi od 10 do 15, a trajanje jednog treptaja oko 0,3 sekunde.

Strukturu vjeđe od sprijeda prema natrag čini kožni sloj, tanak i elastičan, bez supkutanog masnog tkiva, *musculus orbicularis oculi* – koncentričnog oblika, služi za zatvaranje vjeđa, *tarsus* – glavna potporna struktura vjeđa, građena od čvrstog fibroznog tkiva, tanka fascija tvori orbitalni septum, palpebralna spojnica – čvrsto adherira na tarsus (83).

Gornja je vjeđa, *palpebra superior*, veća od donje, *palpebra inferior*, i zbog toga između obiju vjeđa, *rima palpebrarum* duljine oko 30 mm i visine oko 10 mm, leži ispod horizontalnog meridijana bulbusa. Pri zatvorenom oku središte rožnice leži u području gornje vjeđe. Na gornjoj vjeđi može biti izražen kožni nabor, posebice u žute rase, koji se zove *plica palpebronasalis* (84).

Rub vjeđe dug je 25 – 30 mm i širok oko 2 mm. Gornja vjeđa prekriva rožnicu 1 – 2 mm, a donja dolazi do ruba rožnice. Razmak između gornje i donje vjeđe iznosi oko 11 mm. Rub vjeđe podijeljen je sivom linijom (mukokutani spoj) na prednji i stražnji rub. Prednji je rub zaobljen i nosi trepavice, *ciliae*. Trepavice su smještene u 3 do 4 reda i imaju zaštitnu ulogu. Smještene su ukoso u vjeđi pa su im vrhovi zavijeni prema van u konkavnom luku. Toliko su čvrste da se i na vjetru ne savijaju natrag i ne dodiruju rožnicu, pa je ne mogu ozlijediti. Prednji rub, uz trepavice, ima i Zeisove lojne žlijezde te Mollove žlijezde znojnice. Stražnji rub ima otvore Meibomovih modificiranih lojnih žlijezda (Slika 1). U gornjem tarsusu nalazi se oko 30, a u donjem oko 20 Meibomovih žlijezda. Stražnji je rub vjeđe oštar i na njemu koža prelazi u spojnicu (83, 84).

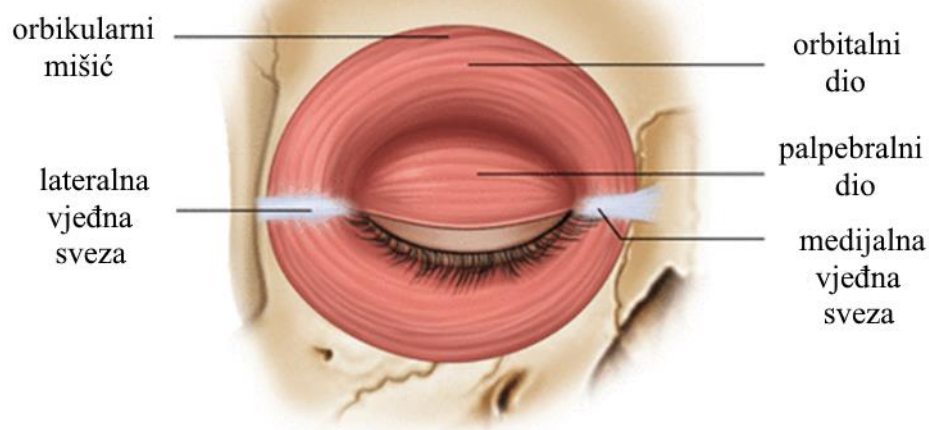


Slika 1. Anatomska građa gornje vjeđe

Preuzeto i prilagođeno: *McAlinden C, González-Andrades M, Skiadaresi E. Hordeolum: Acute abscess within an eyelid sebaceous gland. Cleve Clin J Med. 2016;83:332.*

Suzne točke nalaze se u medijalnom dijelu stražnjeg ruba vjeđe kao male kvržice sa središnjim malim otvorom promjera oko 0,5 mm. Donja suzna točka aspirira 70% suza (83).

U vezivnom se tkivu vjeđe ispred tarzusa nalazi tanki mimični mišić, *musculus orbicularis oculi* (84). *Musculus orbicularis oculi* koji se dijeli na orbitalni i palpebralni dio (Slika 2). Mišić ima funkciju voljnog i refleksnog zatvaranja vjeđnog rasporka, pomaže u pokretanju suza, a innerviran je od grana *n. facialis*. Orbitalni dio mišića je voljni, dok je palpebralni dio voljan i nevoljan (83, 85). Orbitalni dio mišića ima polazište s *ligamentum palpebrale mediale* i okolnog periosta te križno obavija orbitalni rub. Njegova je funkcija forsirano zatvaranje vjeđa. Palpebralni segment dijeli se na preseptalni i pretarzalni dio. Pretarzalni dio tvori *ligamentum palpebrale laterale* koji se hvata na lateralni zid orbite oko 2 mm iza orbitalnog ruba. U medijalnom dijelu oba mišićna sloja tvore *ligamentum palpebrale mediale*.



Slika 2. Anatomska građa *m. orbicularis oculi*

Preuzeto i prilagođeno: Rigoni, C. *Introduction: Anatomy of the lips and eye*. U: Fabbrocini G, De Padova MP, Tosti A, urednici. *Nonsurgical Lip and Eye Rejuvenation Techniques*. Prvo izdanje. Cham: Springer; 2016. str. 4.

Orbitalna pregrada ili septum vezivna je struktura koja se pruža kao nastavak periosta uz rub orbite. Na gornjoj vjeđi spaja se s aponeurozom *m. levator palpebrae superioris*, a na donjoj vjeđi dolazi do donjeg ruba tarzusa. Zbog položaja samog septuma patološki procesi u preseptalnom području teže prodiru u orbitu. Podizač gornje vjeđe jest *m. levator palpebrae superioris*. Ovaj je mišić inerviran od *n. oculomotoriusa*. Svojom funkcijom voljno otvara vjeđni rasporak i istodobno sudjeluje u treptanju vjeđa. Mišić polazi sa stražnjeg dijela orbitalnog prostora iznad zajedničkog tetivnog prstena (Zinnijev prsten) s kojeg polazi većina mišića pokretača očne jabučice te se pruža prema naprijed uz krov orbite iznad *m. rectus superior* i nakon 40 mm dijeli se na aponeurozu i gornji tarzalni mišić (*m. tarsalis superior*).

Aponeuroza mišića (*m. levator palpebrae superioris*) vezivna je struktura koja se u medijalnom i lateralnom dijelu hvata na *ligamentum palpebrale mediale* i *ligamentum palpebrale laterale*. Lateralni dio dijeli suznu žlijezdu na orbitalni i palpebralni dio. *M. tarsalis superior* ili Müllerov mišić nalazi se ispod aponeuroze i prima simpatičku inervaciju. *M. tarsalis inferior* nalazi se ispod konjunktive u donjoj vjeđi. Oba tarzalna mišića svojim tonusom održavaju stalnu širinu otvorenog vjeđnog rasporka. Gornje i donje tarzalne pločice ili tarzusi vezivne su strukture polumjesečastog oblika, debljine oko 1 mm, koje zajedno sa septumom čine skelet vjeđa. U tarzusu se nalaze Meibomove žlijezde lojnice koje se otvaraju na slobodnom vjeđnom rubu. Spojnica pokriva stražnju površinu tarzusa. *N. trigeminus* svojim granama (*n. ophthalmicus* i *n. maxillaris*) senzorno inervira vjeđu (83).

1.4. Botulinum toksin tip-A

Botulinum toksin je snažan neurotoksin kojeg proizvodi bakterija *Clostridium botulinum*. To je gram negativna, anaerobna bakterija u obliku štapića, koja tvori spore koje su vrlo otporne na toplinsko uništavanje, preživljavajući i do 2 sata na temperaturi od 100 °C. Spore se diljem svijeta mogu naći u tlu, u sedimentima slatkovodnih i slanih voda te u crijevima raznih životinja. Za proizvodnju otrova je najpovoljnije anaerobno, alkalno okruženje s niskim koncentracijama soli i šećera. Iako su spore vrlo otporne na toplinu, neurotoksin je termolabilan i može se uništiti izlaganjem na 80 °C tijekom 30 minuta ili na 100 °C tijekom 5 minuta (86, 87).

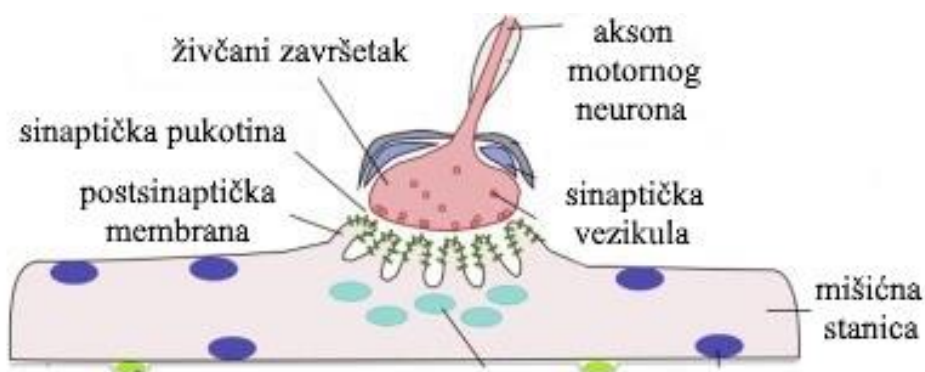
Danas je poznato sedam različitih serotipova botulinum toksina i to tip A, B, C1, D, E, F i G. Za čovjeka su patogeni tipovi A, B, E i F jer izazivaju botulizam. Postoje tri oblika serotipa A i jedan oblik serotipa B koji se koriste u medicinske svrhe (88, 89).

Botulizam je rijetko, teško i potencijalno smrtonosno stanje koje uzrokuje botulinum toksin. Pojavljuje se u 4 oblika: botulizam prenesen hranom, botulizam rane, botulizam dojenčadi i crijevna toksemija. Svi oblici botulizma pokazuju iste neurološke simptome simetrične paralize kranijalnog živca praćene simetričnom mlohavom paralizom voljnih mišića koja se naknadno širi i na respiratornu muskulaturu. Botulizam prenesen hranom počinje naglo, obično 12 do 48 sati nakon unošenja toksina, premda inkubacija može varirati od 6 sati do 8 dana. Mučnina, povraćanje, grčevi u trbuhu i proljev, često prethode neurološkim simptomima koji nastaju kada toksin dođe do neuromuskularnog spoja, gdje blokira oslobađanje neurotransmitera. Izvori hrane koji su najčešće prijavljeni su povrće, riba, voće i začini, osobito fermentirana i konzervirana hrana.

Prvi znakovi mišićne slabosti očituju se u obliku simetrične bulbarne paralize koja se očituje kao slabost mišića lica te poteškoća govora i gutanja. Kliničke manifestacije uključuju ptozu, zamagljen vid, dvoslike, disfagiju i smanjeni faringealni i rožnični refleks. Smetnje vida i otežano gutanje uobičajeni su početni znakovi, a autonomna disfunkcija koja se očituje kao smanjeno suzenje i salivacija obično se ne prepoznaju i pogrešno tumače kao dehidracija. Vrućica je tipično odsutna i može biti pokazatelj sekundarne bakterijske infekcije ili je povezana s infekcijom rane ili stvaranjem apscesa u slučajevima botulizma rane. Bez liječenja može doći do paralize respiratorne muskulature i smrti (87).

Botulinum neurotoksin djeluje tako da ometa neuronski prijenos blokirajući oslobađanje acetilkolina, koji je glavni neurotransmiter na neuromuskularnom spoju. Intramuskularna primjena botulinum toksina djeluje na neuromuskularnom spoju i uzrokuje paralizu mišića inhibirajući oslobađanje acetilkolina iz presinaptičkih motornih neurona. Djeluje na četiri različita mjesta u tijelu: neuromuskularni spoj, autonomni gangliji, postganglijski parasimpatički živčani završetci i postganglijski simpatički živčani završetci koji oslobađaju acetilkolin (90).

Neuromuskularni spoj je međustanična struktura koja služi za učinkovitu komunikaciju između aksona motornog neurona i vlakana skeletnih mišića. Sastoji se od tri elementa: presinaptičkog završetka motornog neurona, sinaptičke pukotine i postsinaptičke membrane (Slika 3). Integritet neuromuskularnog spoja je neophodan za prijenos signala motornih neurona koji pokreću kontrakciju skeletnih mišića. Kao i svaka kemijska sinapsa, ima ulazni i izlazni signal. Ulazni signal je depolarizirajući val koji nastaje akcijskim potencijalom u terminalnom dijelu aksona motornog neurona, a izlazni signal je sinkrono oslobađanje kemijskog neurotransmitera acetilkolina (ACh) u sinaptičku pukotinu neuromuskularnog spoja. Neurotransmiter ACh pakiran je u sinaptičke vezikule. Kada akcijski potencijal dosegne završetak motoričkog živca, ACh se oslobađa u sinaptičku pukotinu, veže se na acetilkolinski receptor i pokreće širenje membranskog potencijala kako bi započeo kontrakciju mišića. Neurotransmisija se brzo prekida kada se ACh razgradi acetilkolinesterazom (91, 92).



Slika 3. Građa neuromuskularnog spoja

Preuzeto i prilagođeno: Liu W, Chakkalakal JV. The composition, development, and regeneration of neuromuscular junctions. *Curr Top Dev Biol.* 2018;126:101.

Botulinum toksin tip A je molekula od 150 kDa koja se sastoji od teškog lanca od 100 kDa i lakog lanca od 50 kDa, koji su međusobno povezani disulfidnom vezom. Ima relativnu molekulsku masu od približno 900 000. Teški lanac odgovoran je za vezanje na plazmatsku membranu presinaptičkih motornih neurona i olakšava internalizaciju putem endocitoze posredovane receptorima. Laki lanac je o cinku ovisna endopeptidaza, koja je odgovorna za stvarnu toksičnost na neuronu (86, 93).

Paraliza mišića posredovana toksinima uključuje tri glavna koraka: vezanje, internalizacija i inhibicija oslobađanja neurotransmitera (88).

Botulinum toksin se preko teškog lanca selektivno veže na receptore visokog afiniteta na presinaptičkoj površini kolinergičnih neurona kroz domenu koja veže receptor, što pokreće internalizaciju u neuronske vezikule putem endocitoze. Nizak pH unutar endocitotičkih vezikula omogućuje cijepanje disulfidne veze i oslobađanje aktivnog lakog lanca koji se zatim prenosi u citoplazmu neurona. Za normalan proces egzocitoze acetilkolina potrebna su tri proteina u presinaptičkoj membrani: SNAP 25 (synaptosomal associated protein), VAMP (vesicle associated membrane protein) / sinaptobrevin i sintaksin. Ti se proteini nazivaju SNARE (soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor attachment protein receptor) proteini. Laki lanci su metaloproteaze koje cijepaju SNARE proteine na presinaptičkim vezikulama koje sadrže acetilolin, što inhibira spajanje presinaptičke vezikule i membrane neurona, a stoga i egzocitozu i oslobađanje acetilkolina u sinaptičku pukotinu. Time je blokirana inervacija mišića na neuromuskularnom spoju što rezultira mlohavom paralizom.

Različiti serotipovi djeluju na različite SNARE proteine. Serotipovi A i E cijepaju SNAP-25; B, D, F i G cijepaju VAMP-2; a C cijepa i SNAP-25 i sintaksin. Učinak botulinum toksina ostaje sve dok se SNARE proteini ne obnove. To varira ovisno o dozi i serotipu, od nekoliko dana do nekoliko mjeseci, a tip A najdulje djeluje (68, 93).

Četiri najčešće korištena pripravka botulinum toksina koji su trenutno dostupni su: onabotulinumtoksin A (Botox), abobotulinumtoksin A (Dysport), inkobotulinumtoksin A (Xeomin) te jedini komercijalno dostupan pripravak botulinum toksina tipa B; rimabotulinumtoksin B (Myobloc). Iako je klinički učinak svakog od njih sličan, razlikuju se u svojoj kemijskoj strukturi, povezanim proteinima, procesima proizvodnje i pročišćavanja, mehanizmu djelovanja i kliničkoj učinkovitosti (94). Za liječenje blefarospazma u upotrebi su inkobotulinumtoksin A i onabotulinumtoksin A, te abobotulinumtoksin A (68).

Botulinum toksin ima široku kozmetičku primjenu, ali i terapijsku u liječenju poremećaja karakteriziranih pretjeranom mišićnom kontrakcijom, hipersekrecijskih poremećaja autonomnog živčanog sustava te poremećaja boli (89, 95). Upotreba koju je odobrila FDA (engl. *Food and Drug Administration*) uključuje liječenje kronične migrene, cervikalne distonije, blefarospazma, strabizma, hiperhidroze, inkontinencije mokraćne zbog prekomjerne aktivnosti detruzora te hemifacijalnog spazma. Također je odobreno korištenje u kozmetičke svrhe.

Osim u odobrenim indikacijama, široko se koristi i „*off-label*“, odnosno izvan indikacijskog područja. „*Off-label*“ se koristi za liječenje neurogenog sindroma torakalnog izlaza, epikondilitisa, bolova nakon moždanog udara, postherpetične neuralgije, dijabetičke neuropatije, trigeminalne neuralgije, neuropatske boli, oštećenja kralježnične moždine, sindroma miofascijalne boli te boli mokraćnog mjehura (89).

Injekcija botulinum toksina tipa A u mišić orbicularis oculi smatra se prvim izborom u liječenju esencijalnog blefarospazma (96). Nekoliko je studija pokazalo bolju djelotvornost pri primjeni injekcija u pretarzalni dio mišića nego u preseptalni ili orbitalni dio. Pretarзалne injekcije mogu imati dulje trajanje učinkovitosti i manje nuspojava, poput ptoze. Međutim, mogu se primijeniti preseptalne i / ili orbitalne injekcije ako se ta područja čine posebno aktivnima. Interval između primjene injekcija toksina obično je 3 mjeseca, na temelju ranih iskustava koja pokazuju povećanu vjerojatnost razvoja neutralizirajućih protutijela s češćom primjenom injekcija (97).

Profil štetnih učinaka botulinum toksina izuzetno je dobroćudan jer ostaje na mjestu injiciranja i ne sudjeluje u općem metabolizmu tijela, štedeći tako organe ključne za apsorpciju i izlučivanje. Neželjeni učinci terapije su akutni i uključuju neželjenu parezu i neželjenu supresiju egzokrinih žlijezda. Mogu se podijeliti na lokalne i sistemske. Lokalni štetni učinci uzrokovani su širenjem toksina iz ciljnog tkiva u susjedna tkiva, a sistemski neželjeni učinci javljaju se kada se relevantne količine toksina distribuiraju krvotokom i proizvode učinke koji se ne mogu objasniti lokalnim širenjem (98). Uobičajeni neželjeni učinci uključuju suhoću očiju, zamagljen vid, suzenje, ptozu i ekhimoze. Ptoza obično nastaje širenjem toksina u srednju liniju oka, utječući na podizač gornje vjeđe. Da bi se spriječila ptoza, važno je izbjegavati injekcije u središnjem dijelu gornjeg dijela orbikularnog mišića. Također, treba izbjegavati injekcije blizu središnjeg dijela donjeg kapka kako bi se smanjio rizik od entropija i opuštenosti donjeg kapka (68).

Kontraindicirana je primjena toksina tijekom trudnoće, kod miastenije gravis, Eaton-Lambertovog sindroma i u slučajevima preosjetljivosti, a potreban je poseban oprez kod glaukoma zatvorenog kuta (99). Nisu poznate interakcije lijekova koje zahtijevaju promjene u liječenju. Preporučuje se pojačano praćenje uz istodobnu primjenu aminoglikozida, antikolinergika i drugih neuromuskularnih blokatora (100).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj ovog diplomskog rada je utvrditi učinak botulinum toksina tipa A i zadovoljstvo u pacijenata s esencijalnim blefarospazmom.

2.2. Hipoteza

Injekcija botulinum toksina tipa- A značajno smanjuje simptome i poboljšava kvalitetu života u bolesnika s esencijalnim blefarospazmom.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

U ovo prospektivno eksperimentalno istraživanje uključeno je 12 bolesnika, 11 žena (92%) i 1 muškarac (8%) s esencijalnim blefarospazmom. Ispitanici su bili obrađivani u razdoblju od prosinca 2019. do lipnja 2021. godine u Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Ispitanici su bili u dobi od 49 do 86 godina.

Kriteriji uključenja:

1. Bolesnici oba spola liječeni pod dijagnozom esencijalnog blefarospazma
2. Svi bolesnici su morali imati prethodnu neurološku obradu i postavljenu dijagnozu esencijalnog blefarospazma

Kriteriji isključenja:

1. Bolesnici mlađi od 18 godina
2. Bolesnici bez prethodne neurološke obrade
3. Bolesnici alergični na lijek

3.2. Opis istraživanja

Svi bolesnici su bili anketirani prije i poslije primjene injekcija botulinum neurotoksina tipa A. Prije, te dva do tri tjedna nakon zahvata, bolesnicima je dana anketa „*Blepharospasm Disability Index*“ (BSDI) (101). U anketi se pitanja odnose na kvalitetu života i uključuju poteškoće pri čitanju, vožnji, gledanju televizije, izvođenju svakodnevnih aktivnosti, šetanju i kupovini u dućanu (*Prilog 1*). Pacijenti su razinu poteškoća iskazivali skalom od 0 do 5 gdje su vrijednosti iskazivale sljedeće:

0 - bez poteškoća

1 - blaže poteškoće

2 - umjerene poteškoće

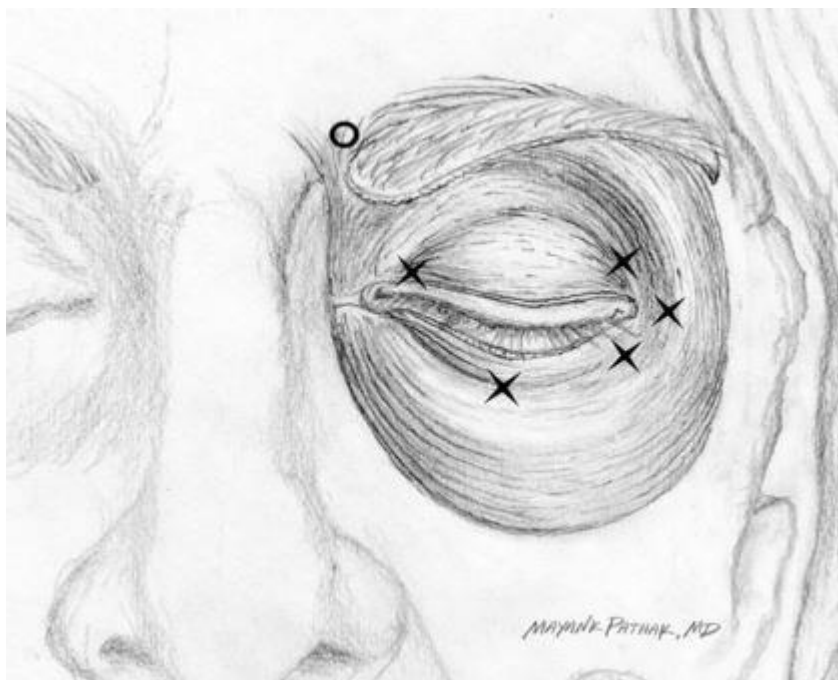
3 - ozbiljne poteškoće

4 - nije moguće zbog bolesti

n/a - nije primjenjivo

Također im je dana ljestvica „*Jankovic Rating Scale*“ (Jankovic and Orman 1987) koja se sastoji od dvije podljestvice koje se odnose na ozbiljnost i učestalost simptoma (101). Podljestvice se sastoje od 5 točaka u rasponu od 0 do 4, gdje 0 znači da nema simptoma, a 4 označava najozbiljnije ili najčešće simptome (*Prilog 2*).

Koristio se botulinum toksin tipa- A (*Botox*), Allergan USA, pakiran u bočici od 100 internacionalnih jedinica lijeka. Lijek smo razrijedili s 4 ml fiziološke otopine, tako da je u inzulinskoj brizgalici s integriranom iglom, od jednog mililitra 25 jedinica lijeka. Svi pacijenti su dobili po 25 jedinica po strani (50 jedinica po pacijentu), u pet točaka (5 jedinica po točki) subkutano i to na dva mjesta na gornjoj vjeđi, zatim u središnjem području *m. orbicularis oculi* na donjoj vjeđi te u dvije točke u lateralnom dijelu mišića (Slika 5).



Slika 5. Mjesta primjene botulinum toksina

Preuzeto: *Esthetique medicale a Genève. Botox injections in Geneva for uncontrolled eyelid contractions (blepharospasm) [Internet]. Genève: Esthetique medicale a Genève; 2021 [citirano 9. srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://esthetiques-geneve.ch/en/botox-blepharospasm-treatment>*

Prije injiciranja koža se očistila 70% alkoholom. Nakon aplikacije bolesnicima se stavio hladni oblog na vjeđe.

Kontrolni pregled i anketiranje se provelo nakon dva do tri tjedna od aplikacije kada se očekivao najveći učinak lijeka.

3.3. Etička načela

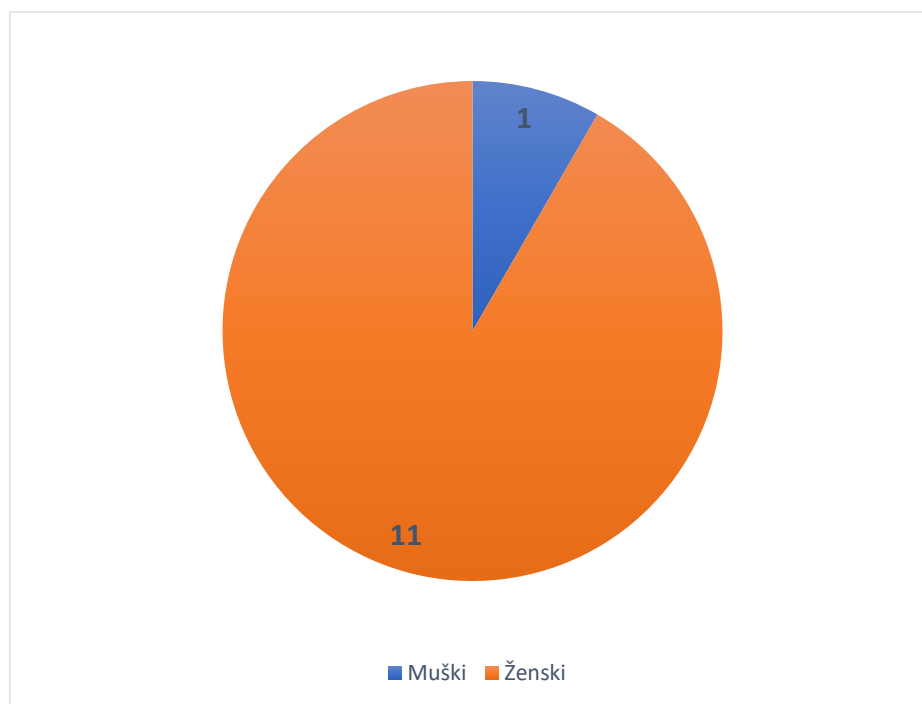
Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Za provedbu istraživanja, zatraženo je i dobiveno odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra u Splitu pod brojem 2181-147/01/06/M.S.-21-02.

3.4. Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi podataka korišten je program Statistica 12 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Numeričke vrijednosti se prezentiraju upotrebom metoda deskriptivne statistike, i to medijana kao srednje vrijednosti, te interkvartilnog raspona kao pokazatelja raspršenosti oko srednjih vrijednosti. Ispitivanje razlike provodi se Wilcoxon testom za ponovljena mjerenja kojim se ispituje je li došlo do statistički značajne promjene u vrijednostima u ponovljenim mjerenjima u odnosu na inicijalno mjerenje. Kao statistički značajna razlika koristila se razina značajnosti $P < 0,05$.

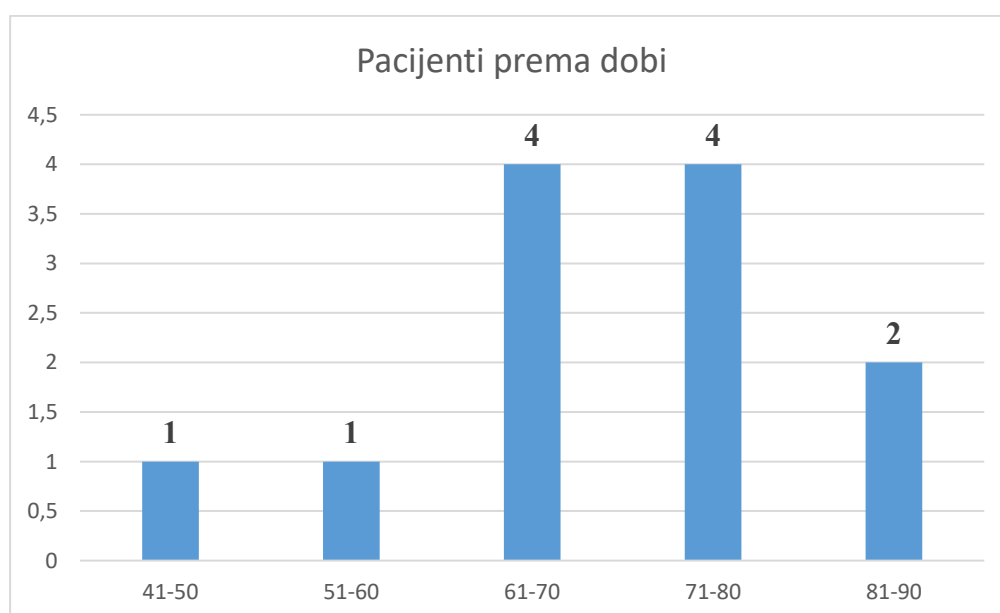
4. REZULTATI

Od 12 ispitanika uključenih u ovu eksperimentalnu prospektivnu studiju 11 je žena (92%) i 1 muškarac (8%). Razdioba ispitivane populacije prema spolu prikazana je na Slici 5.



Slika 5. Razdioba ispitivane populacije prema spolu

Najveći broj promatranih ispitanika je dobne skupine 61-70, te 71-80 godina koji su zastupljeni sa 8 ispitanika (4x2), dok je u dobnim skupinama 41-50, te 51-60 godina tek jedan ispitanik (Slika 6.).



Slika 6. Razdioba pacijenata prema dobi

U prvoj anketi, *Blepharospasm Disability Indeks*, koja se odnosi na kvalitetu života i uključuje poteškoće pri čitanju, vožnji, gledanju televizije, izvođenju svakodnevnih aktivnosti, kupovini u dućanu i šetanju, pacijenti su razinu poteškoća iskazivali skalom od 0 do 5.

Srednja vrijednost teškoća čitanja smanjena je, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike (3,0 (2,5-3,5) vs. 1,5 (1,0-2,0); $P=0,003$). Od 12 promatranih pacijenata prije terapije botulinum toksinom dva ispitanika (2/12) su potvrdila da nisu u mogućnosti voziti zbog bolesti, te je jedan nakon primjene terapije nastavio voziti bez poteškoća, dok je drugi prestao voziti. Poteškoće pri gledanju televizije su se nakon primjene botulinum toksina smanjile, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike (3,0 (2,5-3,5) vs. 1,0 (0,5-2,0); $P=0,003$). Razina poteškoća u obavljanju svakodnevnih aktivnosti je snižena nakon primjene botulinum toksina, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike (2,0 (2,0-3,0) vs. 1,0 (0,0-2,0); $P=0,097$). Poteškoće pri kupovini u dućanu su snižene nakon primjene botulinum toksina, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike (3,0 (2,0-3,5) vs. 1,0 (1,0-2,0); $P=0,022$). Razina poteškoća pri šetnji nakon primjene botulinum toksina je smanjena, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike (3,0 (2,0-3,0) vs. 1,0 (1,0-2,0); $P=0,009$). Rezultati su prikazani u Tablici 2.

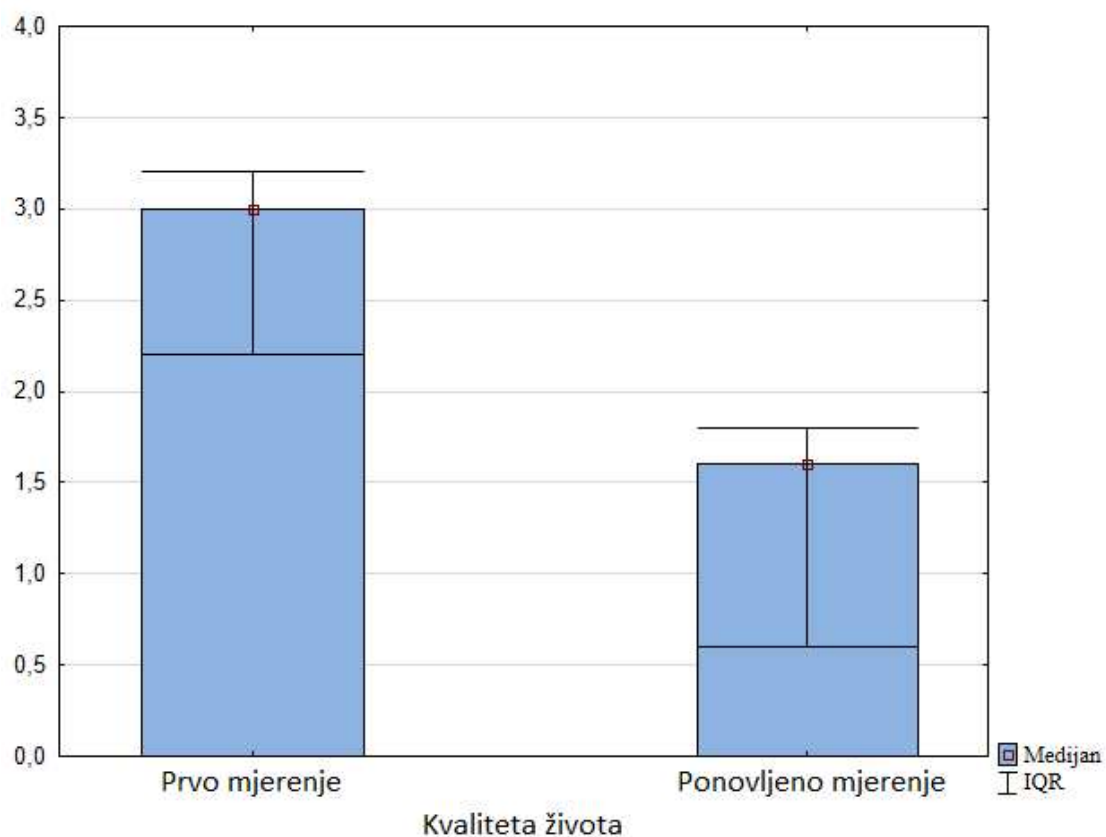
Tablica 2. Rezultati ankete BSDI (engl. *Blepharospasm Disability Indeks*)

	Mjerenje	N	Medijan	IQR	P^*
Čitanje	prije	12	3,00	(2,50-3,50)	0,003
	poslije	12	1,50	(1,00-2,00)	
Vožnja†	prije	2	n/a	n/a	n/a
	poslije	1	n/a	n/a	
Gledanje televizije	prije	12	3,00	(2,50-3,00)	0,003
	poslije	12	1,00	(0,50-2,00)	
Svakodnevne aktivnosti	prije	12	2,00	(2,00-3,00)	0,097
	poslije	12	1,00	(0,00-2,00)	
Kupovina u dućanu	prije	12	3,00	(2,00-3,50)	0,022
	poslije	12	1,00	(0,00-2,00)	
Šetanje	prije	12	3,00	(2,00-3,00)	0,009
	poslije	12	1,00	(1,00-2,00)	

*Wilcoxon test

†Nedovoljan broj važećih podataka

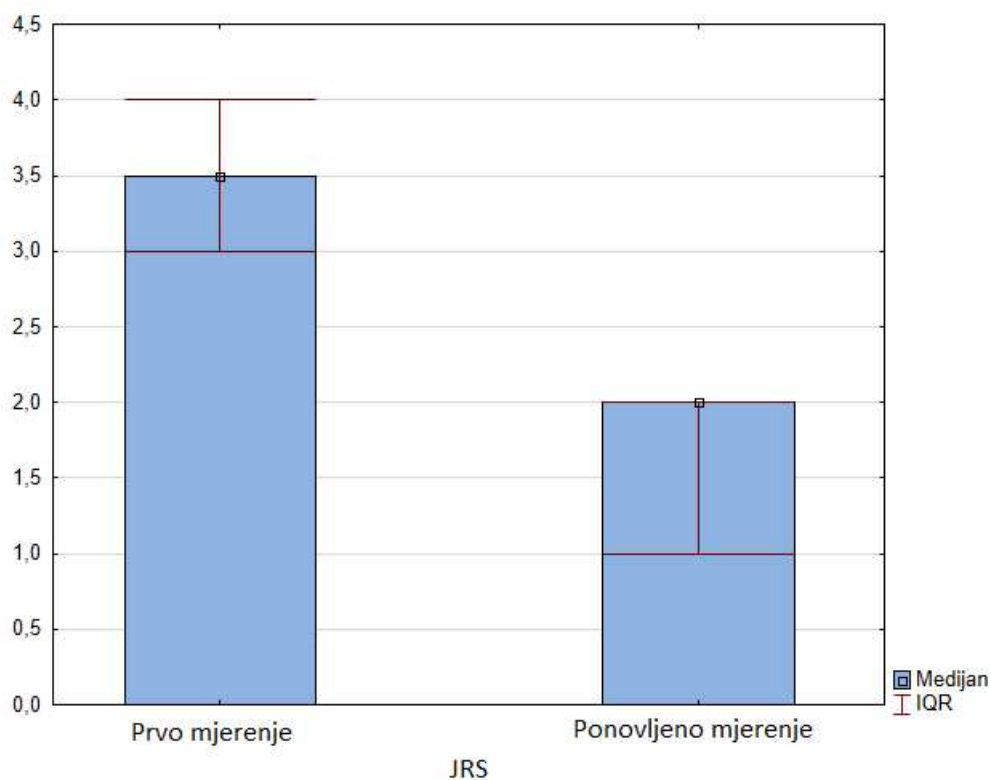
Ukupna razina poteškoća snižena je (3,0 (2,2-3,2) vs. 1,6 (0,6-1,8)), odnosno kvaliteta života je narasla nakon primjene botulinum toksina, te je ispitivanjem utvrđeno da je porast statistički značajan ($P=0,003$). Rezultati su prikazani na Slici 7.



Slika 7. Razina poteškoća prije i nakon primjene botulinum toksina ($P=0,003$)
*Wilcoxon test

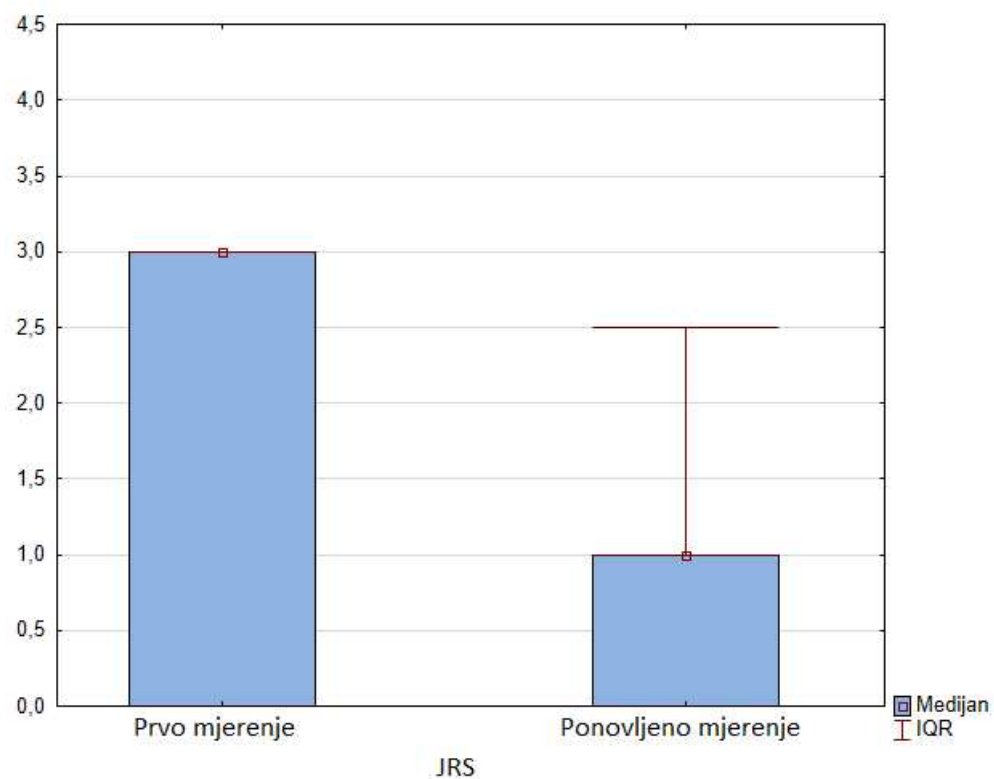
U drugom dijelu upitnika korištena je ljestvica *Jankovic Rating Scale* (JRS) gdje od 5 ponuđenih odgovora (0 – 4), onaj pod 0 ukazuje na odsutnost simptoma esencijalnog blefarospazma, a 4 označava najozbiljnije ili najčešće simptome.

Ozbiljnost simptoma nakon primjene botulinum toksina snižena je, odnosno došlo je do smanjenja ozbiljnosti poteškoća, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike (3,5 (3,0-4,0) vs. 2,0 (1,0-2,0); $P=0,003$) (Slika 8).



Slika 8. Ozbiljnost simptoma prije i nakon primjene botulinum toksina
*Wilcoxon test

Učestalost simptoma je nakon primjene botulinum toksina snižena (3,0 (3,0-3,0) vs. 1,0 (1,0-2,5)), te je ispitivanjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ($P=0,012$).



Slika 9. Učestalost simptoma prije i nakon primjene botulinum toksina
*Wilcoxon test

5. RASPRAVA

Primjena injekcija botulinum neurotoksina tipa-A terapija je izbora u liječenju esencijalnog blefarospazma te se smatra najboljim izborom za kratkotrajno ublažavanje simptoma blefarospazma. Ova studija potvrdila je poboljšanje kvalitete života u bolesnika s esencijalnim blefarospazmom nakon primjene botulinum toksina tipa-A, kao i smanjenje ozbiljnosti i učestalosti simptoma blefarospazma i po našim spoznajama prva je takva studija u našoj populaciji.

Esencijalni blefarospazam češći je kod žena, a najčešće započinje između petog i sedmog desetljeća života te prevalencija raste s dobi (70). Stoga su, očekivano, i u našem istraživanju u većem broju zastupljene žene (92%), a najviše pacijenata je u sedmom i osmom desetljeću.

Poznato je da u nastanku esencijalnog blefarospazma ulogu imaju genetski, okolišni, funkcionalni i strukturni čimbenici, no točna patofiziologija esencijalnog blefarospazma još uvijek je nepoznata (76). Prema tome, moguće je djelovati samo na posljedice, a ne i na uzrok bolesti.

Blefarospazam ima tendenciju širenja na druge mišićne skupine, najčešće na oromandibularno područje, što se očituje nevoljnim spazmima mišića jezika, čeljusti, ždrijela i lica (79). Također, napredovanjem bolesti, pojavljuju se osjetni simptomi u obliku osjećaja pijeska u oku, suhoće oka te fotofobije koji su otporni na lokalnu terapiju, kao i psihijatrijski poremećaji te poremećaji spavanja (78). S obzirom da ove manifestacije značajno utječu na kvalitetu života, a primjena injekcija botulinum toksina utječe samo na pretjerane kontrakcije potkožnih mišića vjeđa koje se očituju kao pretjerano treptanje, u ovoj studiji treba uzeti u obzir moguće nezadovoljstvo pacijenata kod kojih je bolest uznapredovala.

Nakon primjene injekcije botulinum toksina moguće su neželjene reakcije koje uključuju suhoću očiju, zamagljen vid, suženje, ekhimoze, entropij, opuštenost donjeg kapka i ptozu koja nastaje ako se injekcija primjeni u središnjem dijelu gornjeg dijela orbikularnog mišića (68). Pojava neželjenih reakcija, koje nismo imali u ovom istraživanju, može utjecati na ishod istraživanja.

U ovoj studiji za procjenu simptoma blefarospazma korištena je klinička ljestvica *Jankovic Rating Scale* koja se prvenstveno usredotočuje na objektivne znakove blefarospazma, ali uključuje i neke subjektivne simptome, poput toga jesu li pojačano treptanje i grčevi onesposobljavajući, kako je procijenio promatrač. Jedan od nedostataka ljestvice je što ne uzima u obzir kako blefarospazam utječe na svakodnevne aktivnosti pacijenta zbog čega smo koristili i *Blepharospasm Disability Index* (101).

Jankovic i sur. su također koristili JRS i BSDI kao metodu procjene učinkovitosti injekcija botulinum toksina kod bolesnika s blefarospazmom. U njihovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji, jedna primjena injekcija inkobotulinumtoksina A pokazala se značajno učinkovitijom od placeba u liječenju blefarospazma. Šest tjedana nakon primjene injekcije došlo je do klinički značajnog smanjenja ozbiljnosti simptoma prema JRS, kao i do značajnog poboljšanja u svakodnevnim aktivnostima i kvaliteti života (102).

U svojoj studiji, Troung i sur. primjenjivali su injekcije inkobotulinumtoksina A u 5 ciklusa s fleksibilnim intervalima doziranja od minimalno 6 tjedana. Došlo je do značajnih poboljšanja ozbiljnosti i učestalosti simptoma blefarospazma i značajnih smanjenja funkcionalnih oštećenja procijenjenih pomoću BSDI. Tijekom studije, prosječni početni rezultati prema JRS postupno su se smanjivali i uočena su značajna poboljšanja od prve do pete primjene injekcija što sugerira kumulativna i trajna poboljšanja kod ispitanika liječenih inkobotulinumtoksinom A u ovoj dugotrajnoj studiji. Također, fleksibilni intervali doziranja omogućili su pacijentima da dobiju novu injekciju prije nego što je učinak liječenja prethodnih injekcija potpuno popustio. Ova studija pokazala je da ponovljene injekcije inkobotulinumtoksina A u fleksibilnim intervalima pružaju trajnu učinkovitost u dugotrajnom liječenju blefarospazma (103).

Fang i sur. su u svojoj retrospektivnoj studiji prikupili podatke o pacijentima kojima je tijekom posljednjih 16 godina dijagnosticiran blefarospazam kako bi razjasnili učinak dugotrajnog liječenja botulinum toksinom. Rezultati kliničke procjene (JRS, BSDI) značajno su smanjeni liječenjem botulinum toksinom, što sugerira da osim tjelesnih simptoma, također može poboljšati i anksioznost i depresiju. Analizirajući podatke za svaki interval otkrili su da je kašnjenje odgovora na terapiju značajno produljeno u 10. i 11. godini od dijagnosticiranja bolesti, a doziranja terapije su značajno povećana nakon 5 godina. Međutim, trajanje odgovora nije se značajno smanjilo, što ukazuje da je potrebna veća doza botulinum toksina kako bi se održala pouzdana dugoročna učinkovitost (104).

Pacijenti s benignim esencijalnim blefarospazmom mogu imati mentalne i socijalne poremećaje, kao što su depresija i anksioznost, koji mogu utjecati na njihov svakodnevni život i međuljudsku komunikaciju. Dong i sur. dokazali su da botulinum toksin tip-A, liječenjem motoričkih simptoma esencijalnog blefarospazma, smanjuje anksioznost i depresiju u ovih bolesnika, a rano i pravodobno liječenje smanjuje incidenciju socijalne i profesionalne disfunkcije (105).

Glavni ograničavajući čimbenik ovog istraživanja je mali broj ispitanika i primjena iste doze lijeka. Kod bolesnika s dugotrajnijim blefarospazmom, posebno kod onih kod kojih su zahvaćeni i drugi mišići lica učinak na spazme izvan okularnog područja je nedostatan pa to može objasniti nepotpuno zadovoljstvo bolesnika. Mi smo lijek primijenili samo u području orbikularnog mišića, a ne na druge mišiće lica što nije ni preporučljivo. Stoga su potrebna dodatna istraživanja na većem broju ispitanika i s različitim dozama s obzirom na težinu i trajanje bolesti.

6. ZAKLJUČAK

Nakon provedenog istraživanja utvrđeno je da primjenom botulinum toksina tipa-A dolazi do povećanja kvalitete života te da se ozbiljnost i učestalost simptoma esencijalnog blefarospazma statistički značajno smanjuju.

7. LITERATURA

1. Skogseid IM. Dystonia--new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2014;129:13-9.
2. Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare.* Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 311-6.
3. Jinnah HA. Diagnosis & treatment of dystonia. *Neurol Clin.* 2015;33:77-100
4. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Pana A, Saggu BM. Dystonia; 2020 [citirano 5. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448144/>
5. Albanese A, Jinnah HA. The new classification system for the dystonias: why was it needed and how was it developed? *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1:280-4.
6. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS i sur. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28:863-73.
7. Grütz K, Klein, C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *J Neural Transm.* 2021;128:395-404.
8. De Pablo-Fernandez E, Warner TT. Dystonia. *Br Med Bull.* 2017;123:91-102.
9. Kilic-Berkmen G, Wright LJ, Perlmutter JS, Comella C, Hallett M, Teller J i sur. The dystonia coalition: a multicenter network for clinical and translational studies. *Front Neurol.* 2021. doi: 10.3389/fneur.2021.660909.
10. Jinnah HA, Sun YV. Dystonia genes and their biological pathways. *Neurobiol Dis.* 2019;129:159-68.
11. Keller Sarmiento IJ, Mencacci NE. Genetic dystonias: update on classification and new genetic discoveries. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021. doi: 10.1007/s11910-021-01095-1.
12. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2011;10:1074-1085.
13. Asmus F, Gasser T. Dystonia-plus syndromes. *Eur J Neurol.* 2010;17:37-45.
14. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia--clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:414-24.
15. Randby H, Salvador CL, Oppebøen M, Skogseid IM, Koht J. Dopa-responsive dystonia. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2018. doi: 10.4045/tidsskr.17.0595.
16. Kawahata I, Fukunaga K. Degradation of tyrosine hydroxylase by the ubiquitin-proteasome system in the pathogenesis of Parkinson's disease and dopa-responsive dystonia. *Int J Mol Sci.* 2020;21:3779.

17. Potulska-Chromik A, Hoffman-Zacharska D, Łukawska M, Kostera-Pruszczyk A. Dopa-responsive dystonia or early-onset Parkinson disease - Genotype-phenotype correlation. *Neurol Neurochir Pol.* 2017;51:1-6.
18. Tadic V, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and nonmotor signs. *Arch Neurol.* 2012;69:1558-62.
19. Lee WW, Jeon BS. Clinical spectrum of dopa-responsive dystonia and related disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:461.
20. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol.* 2003;54:S32-45.
21. Dong HY, Feng JY, Yue XJ, Shan L, Jia FY. Dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency: Three cases report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e21753.
22. Ichinose H, Suzuki T, Inagaki H, Ohye T, Nagatsu T. Molecular genetics of dopa-responsive dystonia. *Biol Chem.* 1999;380:1355-64.
23. Antelmi E, Stamelou M, Liguori R, Bhatia KP. Nonmotor symptoms in dopa-responsive dystonia. *Mov Disord Clin Pract.* 2015;2:347-56.
24. Geyer HL, Bressman SB. Rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:559-62.
25. Yuan Y, Ran L, Lei L, Zhu H, Zhu X, Chen H. The expanding phenotypic spectrums associated with ATP1A3 mutation in a family with rapid-onset dystonia Parkinsonism. *Neurodegener Dis.* 2020;20:84-9.
26. Zaremba J. Rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Przegl Lek.* 2005;62:1296-7.
27. Haq IU, Snively BM, Sweadner KJ, Suerken CK, Cook JF, Ozelius LJ i sur. Revising rapid-onset dystonia-parkinsonism: Broadening indications for ATP1A3 testing. *Mov Disord.* 2019;34:1528-36.
28. Sweney MT, Newcomb TM, Swoboda KJ. The expanding spectrum of neurological phenotypes in children with ATP1A3 mutations, alternating hemiplegia of childhood, rapid-onset dystonia-parkinsonism, CAPOS and beyond. *Pediatr Neurol.* 2015;52:56-64.
29. Rauschenberger L, Knorr S, Al-Zuraiqi Y, Tovote P, Volkmann J, Ip CW. Striatal dopaminergic dysregulation and dystonia-like movements induced by sensorimotor stress in a pharmacological mouse model of rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Exp Neurol.* 2020;323:113109.

30. Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A, Clapcote SJ, Gurrieri F, Goldstein DB i sur. Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations. *Lancet Neurol.* 2014;13:503-14.
31. Schneider SA, Bhatia KP. Rare causes of dystonia parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10:431-9.
32. Aneichyk T, Hendriks WT, Yadav R, Shin D, Gao D, Vaine CA i sur. Dissecting the causal mechanism of X-linked dystonia-parkinsonism by integrating genome and transcriptome assembly. *cell.* 2018;172:897-909.e21.
33. Vaine CA, Shin D, Liu C, Hendriks WT, Dhakal J, Shin K i sur. X-linked dystonia-parkinsonism patient cells exhibit altered signaling via nuclear factor-kappa B. *Neurobiol Dis.* 2017;100:108-118.
34. Kawarai T, Morigaki R, Kaji R, Goto S. Clinicopathological phenotype and genetics of X-linked dystonia-parkinsonism (XDP; DYT3; Lubag). *Brain Sci.* 2017;7:72.
35. Nardocci N. Myoclonus-dystonia syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:563-75.
36. Fearon C, Peall KJ, Vidailhet M, Fasano A. Medical management of myoclonus-dystonia and implications for underlying pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;77:48-56.
37. Menozzi E, Balint B, Latorre A, Valente EM, Rothwell JC, Bhatia KP. Twenty years on: Myoclonus-dystonia and ϵ -sarcoglycan - neurodevelopment, channel, and signaling dysfunction. *Mov Disord.* 2019;34:1588-601.
38. Roze E, Lang AE, Vidailhet M. Myoclonus-dystonia: classification, phenomenology, pathogenesis, and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2018;31:484-90.
39. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. SGCE Myoclonus-Dystonia; 2020 [citirano 5. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1414/>
40. Timmers ER, Smit M, Kuiper A, Bartels AL, van der Veen S, van der Stouwe AMM i sur. Myoclonus-dystonia: Distinctive motor and non-motor phenotype from other dystonia syndromes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;69:85-90.
41. Weissbach A, Werner E, Bally JF, Tunc S, Löns S, Timmann D i sur. Alcohol improves cerebellar learning deficit in myoclonus-dystonia: A clinical and electrophysiological investigation. *Ann Neurol.* 2017;82:543-53.
42. van den Heuvel CNAM, Tijssen MAJ, van de Warrenburg BPC, Delnooz CCS. The symptomatic treatment of acquired dystonia: A systematic review. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3:548-558.

43. Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol*. 2019;26:5-17.
44. Richter A, Löscher W. Pathology of idiopathic dystonia: findings from genetic animal models. *Prog Neurobiol*. 1998;54:633-77.
45. Brüggemann N, Klein C. Genetics of primary torsion dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10:199-206.
46. Jahanshahi M, Torkamani M. The cognitive features of idiopathic and DYT1 dystonia. *Mov Disord*. 2017;32:1348-55.
47. Jahanshahi M. Neuropsychological and neuropsychiatric features of idiopathic and DYT1 dystonia and the impact of medical and surgical treatment. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017;32:888-905.
48. Novaretti N, Cunha ALN, Bezerra TC, Pena Pereira MA, de Oliveira DS, Macruz Brito MMC i sur. The prevalence and correlation of non-motor symptoms in adult patients with idiopathic focal or segmental dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9:596
49. Bajenaru OL, Popescu-Olaru I, Dumitrescu L, Serban E, Cozma L, Raicu F i sur. Non-motor manifestations in idiopathic dystonia with focal onset - A pilot study. *J Med Life*. 2020;13:170-4.
50. Rampello AJ, Prophet SM, Schlieker C. The role of torsin AAA+ proteins in preserving nuclear envelope integrity and safeguarding against disease. *Biomolecules*. 2020;10:468.
51. Barbosa P, Warner TT. Dystonia. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:229-36.
52. Batla A. Dystonia: A review. *Neurol India*. 2018;66:48-58.
53. Ortiz RM, Scheperjans F, Mertsalmi T, Pekkonen E. Comorbidity and retirement in cervical dystonia. *J Neurol*. 2019;266:2216-23.
54. Tyślerowicz M, Kiedrzyńska W, Adamkiewicz B, Jost WH, Sławek J. Cervical dystonia - improving the effectiveness of botulinum toxin therapy. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54:232-42.
55. Tomczak KK, Rosman NP. Torticollis. *J Child Neurol*. 2013;28:365-78.
56. Tatu L, Jost WH. Anatomy and cervical dystonia : "Dysfunction follows form". *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124:237-43.
57. Tinazzi M, Squintani GM, Bhatia KP, Segatti A, Donato F, Valeriani M i sur. Pain in cervical dystonia: Evidence of abnormal inhibitory control. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;65:252-5.

58. Hanna PA, Jankovic J. Basal ganglia and movement disorders. U: Rolak LA, urednici. Neurology secrets. Peto izdanje. St Louis: Elsevier - Health Sciences Division; 2010. str. 168-203.
59. Chen DW, Ongkasuwan J. Spasmodic dysphonia. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58:77-87.
60. Hintze JM, Ludlow CL, Bansberg SF, Adler CH, Lott DG. Spasmodic dysphonia: A review. Part 1: Pathogenic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157:551-7.
61. Hintze JM, Ludlow CL, Bansberg SF, Adler CH, Lott DG. Spasmodic dysphonia: A review. Part 2: Characterization of pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157:558-64.
62. Stahl CM, Frucht SJ. Focal task specific dystonia: a review and update. *J Neurol*. 2017;264:1536-41.
63. Goldman JG. Writer's cramp. *Toxicon*. 2015;107:98-104.
64. Rietveld AB, Leijne JN. Focal hand dystonia in musicians: a synopsis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:481-6.
65. Britton D, Alty JE, Mannion CJ. Oromandibular dystonia: a diagnosis not to miss. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58:520-4.
66. Yousafzai ZA, Qayyum W, Khan S, Iftikhar M, Amin QK. Case report: Isolated lingual dystonia. *F1000Res*. 2020;9:314.
67. Verma R, Shettigar C. Isolated lingual dystonia as the manifestation of acute extrapyramidal syndrome induced by metoclopramide. *J Neurosci Rural Pract*. 2019;10:346-8.
68. Hellman A, Torres-Russotto D. Botulinum toxin in the management of blepharospasm: current evidence and recent developments. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8:82-91.
69. Clayman E, King KS, Harrington MA. Management of essential blepharospasm. *Eplasty*. 2017;17:ic15.
70. Valls-Sole J, Defazio G. Blepharospasm: Update on epidemiology, clinical aspects, and pathophysiology. *Front Neurol*. 2016;7:45.
71. Khooshnoodi MA, Factor SA, Jinnah HA. Secondary blepharospasm associated with structural lesions of the brain. *J Neurol Sci*. 2013;331:98-101.
72. Emoto Y, Emoto H, Oishi E, Hikita S, Wakakura M. Twelve cases of drug-induced blepharospasm improved within 2 months of psychotropic cessation. *Drug Healthc Patient Saf*. 2011;3:9-14.
73. Rucker JC. Normal and abnormal lid function. *Handb Clin Neurol*. 2011;102:403-24.

74. Lee S, Yen MT. Secondary blepharospasm associated with ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58:71-5.
75. Horovitz SG, Ford A, Najee-Ullah MA, Ostuni JL, Hallett M. Anatomical correlates of blepharospasm. *Transl Neurodegener*. 2012;1:12.
76. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Titi-Lartey OA, Patel BC. Benign Essential Blepharospasm. 2021 [citirano 5. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560833/>
77. Sun Y, Tsai PJ, Chu CL, Huang WC, Bee YS. Epidemiology of benign essential blepharospasm: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *PLoS One*. 2018;13:e0209558.
78. Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A. Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord*. 2017;32:498-509.
79. Berman BD, Groth CL, Sillau SH, Pirio Richardson S, Norris SA, Junker J i sur. Risk of spread in adult-onset isolated focal dystonia: a prospective international cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:314-20.
80. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Jahngir MU, Ameer MA, Patel BC Meige Syndrome. 2021 [citirano 5. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513358/>
81. Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Berardelli A. Development and validation of a clinical guideline for diagnosing blepharospasm. *Neurology*. 2013;81:236-40.
82. Yen MT. Developments in the treatment of benign essential blepharospasm. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29:440-4.
83. Ivanišević M, Bojić L, Bućan K, Karaman K, Rogošić V, Karlica Utrobičić D. Oftalmologija: udžbenik za studente medicine. Prvo izdanje. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2015. str. 77-8.
84. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 543-4.
85. Rigoni, C. Introduction: Anatomy of the lips and eye. U: Fabbrocini G, De Padova MP, Tosti A, urednici. *Nonsurgical Lip and Eye Rejuvenation Techniques*. Prvo izdanje. Cham: Springer; 2016. str. 1–6
86. Osterbauer, PJ. Botulinum neurotoxin. U: Dobbs MR, urednici. *Clinical neurotoxicology*. Prvo izdanje. Philadelphia: Saunders; 2009. str. 421-6.
87. Carrillo-Marquez MA. Botulism. *Pediatr Rev*. 2016;37:183-92.

88. Dutta SR, Passi D, Singh M, Singh P, Sharma S, Sharma A. Botulinum toxin the poison that heals: A brief review. *Natl J Maxillofac Surg.* 2016;7:10-6.
89. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Padda IS, Tadi P. Botulinum Toxin. 2021 [citirano 15. svibnja 2021.]. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557387/>
90. Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol.* 2010;55:8-14.
91. Prior CB, Marshall IG. Neuromuscular junction physiology. U: Hemmings HC, Hopkins PM, urednici. *Foundations of anesthesia: Basic sciences for clinical practice.* Drugo izdanje. St. Louis: Mosby; 2006. str. 435-43.
92. Liu W, Chakkalakal JV. The composition, development, and regeneration of neuromuscular junctions. *Curr Top Dev Biol.* 2018;126:99-124.
93. J, Park HJ. Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain. *Toxins (Basel).* 2017;9:260.
94. Gart MS, Gutowski KA. Overview of botulinum toxins for aesthetic uses. *Clin Plast Surg.* 2016;43:459-71.
95. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of movement disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20:4.
96. Lee S, Park S, Lew H. Long-term efficacy of botulinum neurotoxin-A treatment for essential blepharospasm. *Korean J Ophthalmol.* 2018;32:1-7.
97. Karp BI, Alter K. Botulinum toxin treatment of blepharospasm, orofacial/oromandibular dystonia, and hemifacial spasm. *Semin Neurol.* 2016;36:84-91.
98. Dressler D. Clinical pharmacology of botulinum toxin drugs. *Handb Exp Pharmacol.* 2021;263:93-106.
99. Popescu MN, Popescu SI, Cernat CC, Boariu AM, Călin E, Vieru A i sur. Injecting botulinum toxin into the treatment of blepharospasm. *Rom J Ophthalmol.* 2018;62:162-5.
100. Patil S, Willett O, Thompkins T, Hermann R, Ramanathan S, Cornett EM i sur. Botulinum toxin: Pharmacology and therapeutic roles in pain states. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:15.
101. Wabbels B, Jost WH, Roggenkämper P. Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna).* 2011;118:925-43.
102. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm-a randomized trial. *Mov Disord.* 2011 Jul;26:1521-8.

103. Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, LeWitt PA, Marx M, Hanschmann A i sur. Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin(®)) injections in blepharospasm. J Neural Transm (Vienna). 2013 Sep;120:1345-53.
104. Fang XB, Xie MS, Song ZB, Zhong ZG, Wang Y, Ou ZL i sur. Long-term treatment of blepharospasm with botulinum toxin A: a service-based study over a 16-year follow-up in southern China. Neurol Sci. 2020;41:645-52.
105. Dong H, Fan S, Luo Y, Peng B. Botulinum toxin relieves anxiety and depression in patients with hemifacial spasm and blepharospasm. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;15:33-6.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učinak botulinum toksina tipa A i zadovoljstvo kod pacijenata s esencijalnim blefarospazmom.

Ispitanici i metode: U ovo prospektivno eksperimentalno istraživanje uključeno je 12 ispitanika koji boluju od esencijalnog blefarospazma te im je primijenjena terapija injekcijama botulinum toksina tipa-A. Istraživanje se provodilo u Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od prosinca 2019. do lipnja 2021. godine. U studiju je uključeno 11 žena i 1 muškarac u dobi od 49 do 86 godina. Ispitanicima je prije te dva do tri tjedna nakon zahvata dana anketa u kojoj se pitanja odnose na kvalitetu života i uključuju poteškoće pri čitanju, vožnji, gledanju televizije, izvođenju svakodnevnih aktivnosti, šetanju i kupovini u dućanu. Također im je dana ljestvica „*Jankovic Rating Scale*“ u kojoj se pitanja odnose na ozbiljnost i učestalost simptoma. U terapiji se koristio botulinum toksin tipa- A (*Botox*) koji smo razrijedili s 4 ml fiziološke otopine, tako da je u inzulinskoj brizgalici s integriranom iglom, od jednog mililitra 25 jedinica lijeka. Svi pacijenti su dobili po 25 jedinica po strani, u pet točaka (5 jedinica po točki) subkutano i to na dva mjesta na gornjoj vjeđi, zatim u središnjem području *m. orbicularis oculi* na donjoj vjeđi te u dvije točke u lateralnom dijelu mišića.

Rezultati: Ukupna razina poteškoća snižena je (3,0 (2,2-3,2) vs. 1,6 (0,6-1,8)), odnosno kvaliteta života je narasla nakon primjene botulinum toksina, te je ispitivanjem utvrđeno da je porast statistički značajan ($P=0,003$). Ozbiljnost simptoma nakon primjene botulinum toksina snižena je (3,5 (3,0-4,0) vs. 2,0(1,0-2,0), što znači da je došlo do smanjenja ozbiljnosti poteškoća, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ($P=0,003$). Učestalost simptoma je nakon primjene botulinum toksina snižena (3,0 (3,0-3,0) vs. 1,0 (1,0-2,5)), te je ispitivanjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ($P=0,012$).

Zaključak: Iz rezultata ovog istraživanja možemo utvrditi da primjenom botulinum toksina tipa-A dolazi do povećanja kvalitete života, te da se ozbiljnost i učestalost simptoma statistički značajno smanjuju.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: The effect of botulinum toxin type-A in patients with essential blepharospasm

Objectives: The aim of this study was to determine the effect of botulinum toxin type A and satisfaction in patients with essential blepharospasm.

Subjects and methods: This prospective experimental study included 12 subjects suffering from essential blepharospasm who received therapy with botulinum toxin type-A injections. The research was conducted at the Department of Ophthalmology of University Medical Center Split between December 2019 and June 2021. The study included 11 women and 1 man aged 49 to 86 years. Respondents were given a survey before and two to three weeks after the procedure in which were questions related to quality of life including difficulties in reading, driving, watching television, doing everyday activities, walking and shopping in the store. They were also given a "Jankovic Rating Scale" with questions related to the severity and frequency of symptoms. Botulinum toxin type-A (Botox) was used in the therapy and was diluted with 4 ml of physiological solution, so that in an insulin syringe with an integrated needle, there are 25 units of the drug from one milliliter. All patients received 25 units per side, at five points (5 units per point) subcutaneously in two places on the upper eyelid, then in the central area of the m. orbicularis oculi on the lower eyelid and at two points in the lateral part of the muscle.

Results: The overall level of difficulties was reduced (3,0 (2,2-3,2) vs. 1,6 (0,6-1,8)), meaning the quality of life increased after the application of botulinum toxin, and the study found that the increase was statistically significant ($P = 0.003$). The severity of symptoms after the application of botulinum toxin was reduced (3,5 (3,0-4,0) vs. 2,0(1,0-2,0)), which means that there was a decrease in the severity of the difficulties, and the study found a statistically significant difference ($P=0,003$). The frequency of symptoms was reduced after botulinum toxin administration (3,0 (3,0-3,0) vs. 1,0 (1,0-2,5)), and the study revealed a statistically significant difference ($P = 0.012$).

Conclusions: From the results of this study, we can determine that the use of botulinum toxin type-A increases the quality of life, and that the severity and frequency of symptoms are statistically significantly reduced.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Klara Gaćina

Datum rođenja: 03. siječnja 1997.

Mjesto rođenja: Zagreb

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Dvorničićeve 17, 10000 Zagreb, Hrvatska

E-mail: klaragacina@gmail.com

OBRAZOVANJE

2003. – 2011. Osnovna škola Ivana Gorana Kovačića, Zagreb

2011. – 2015. Druga gimnazija, Zagreb

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom.

Osnovno znanje njemačkog i francuskog jezika

11. PRILOZI

Prilog 1. Blepharospasm Disability Indeks

Čitanje	0	bez poteškoća
	1	blaže poteškoće
	2	umjerene poteškoće
	3	ozbiljne poteškoće
	4	nije moguće zbog bolesti
		nije primjenjivo
Vožnja	0	bez poteškoća
	1	blaže poteškoće
	2	umjerene poteškoće
	3	ozbiljne poteškoće
	4	nije moguće zbog bolesti
		nije primjenjivo
Gledanje TV-a	0	bez poteškoća
	1	blaže poteškoće
	2	umjerene poteškoće
	3	ozbiljne poteškoće
	4	nije moguće zbog bolesti
		nije primjenjivo
Svakodnevne aktivnosti	0	bez poteškoća
	1	blaže poteškoće
	2	umjerene poteškoće
	3	ozbiljne poteškoće
	4	nije moguće zbog bolesti
		nije primjenjivo
Kupovina u dućanu	0	bez poteškoća
	1	blaže poteškoće
	2	umjerene poteškoće
	3	ozbiljne poteškoće
	4	nije moguće zbog bolesti
		nije primjenjivo
Šetanje	0	bez poteškoća
	1	blaže poteškoće
	2	umjerene poteškoće
	3	ozbiljne poteškoće
	4	nije moguće zbog bolesti
		nije primjenjivo

Prilog 2. Jankovic Rating Scale

JRS OZBILJNOST	
0	Nema simptoma
1	Pojačano treptanje izazvano samo djelovanjem vanjskih podražaja (jaka svjetlost, vjetar, čitanje itd.)
2	Blago, spontano treptanje (bez grčeva), jasno vidljivo, ponekad problematično, ali bez funkcionalnih oštećenja
3	Umjereni, jasno vidljivi grčevi kapaka; umjereno oštećenje
4	Ozbiljni, pogoršavajući grčevi kapaka, vjerojatno uz sudjelovanje ostalih mišića lica

JRS UČESTALOST	
0	Nema simptoma
1	Blago povećavanje učestalosti treptanja
2	Treperenje očiju s pojedinačnim trajanjem kraćim od jedne sekunde
3	Grčevi kapaka koji traju više od jedne sekunde; oči otvorene više od 50% vremena budnosti
4	Funkcionalna sljepoća uzrokovana produljenim zatvaranjem očiju tijekom više od 50% vremena budnosti