

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandra D. Tomić

**MORFOLOŠKO-KLINIČKE KORELACIJE U
RAZLIČITIM FORMAMA DISTONIJE**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Aleksandra D. Tomić

**MORPHOLOGICAL AND CLINICAL CORRELATIONS
IN DIFFERENT FORMS OF DYSTONIA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE:

Mentor: Akademik prof. dr Vladimir Kostić

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Marina Svetel, predsednik komisije
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Nataša Dragašević Mišković
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Duško Kozić
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

datum odbrane: _____

Mojoj majci, mom ocu

Beskrajnu zahvalnost dugujem prof. dr Vladimiru Kostiću, mom mentoru i učitelju. Hvala na svim znanjima o lepoti neurologije i naučnih istraživanja koje ste uvek bezrezervno i sa velikom strašću delili sa nama. Privilegija, čast i zadovoljstvo zbog pružene šanse i poverenja da budem deo Vašeg tima i Vaše vizije su ogromni. Učiti od Vas je za mene bilo neprocenjivo!

Veliku zahvalnost dugujem prof. dr Marini Svetel, mojoj prvoj mentorki koja mi je otvorila vrata neurologije još od studentskih dana i koja mi svih ovih godina pruža nesebičnu profesionalnu i ličnu podršku. Hvala Vam što se postavili osnove u ovoj oblasti.

Zahvaljujem se prof. dr Nataši Dragašević Mišković na profesionalnoj i prijateljskoj pomoći i podršci, kao i na nepresušnoj kreativnosti kojom boji nauku, ali i svakodnevni život.

Ass. dr Igoru Petroviću dugujem veliku zahvalnost za stalnu stručnu i prijateljsku prisutnost, a posebno za nove ideje i kreativnost koji su utkani u ovu disertaciju.

Zahvaljujem se prof. Elki Stefanovoj na iskrenoj podršci koju mi pruža od samog početka.

Veliku zahvalnost dugujem mojim dragim prijateljicama sa IV odeljenja Milici, Ivi, Vladani, Tanji i Gorani, sa kojima je ovaj put bio uzbudljiv i lep, i mom prijatelju Nikoli sa kojim sam taj put započela. Bez njih profesionalno sazrevanje ne bi bilo avantura.

Zahvaljujem se ispitanicima koji su pristali da učestvuju u ovoj studiji.

Zahvalna sam mojim roditeljima, mojoj baki, sestri i bratu na ogromnoj podršci, razumevanju, strpljenju i stalnoj pomoći na dugom putu koji često nije bio lak.

Zahvalna sam Danilu za podršku, inspiraciju, ali i stručnu pomoć i istinsku profesionalnu zainteresovanost za ovu disertaciju.

SAŽETAK

Uvod: Distonija predstavlja heterogeno oboljenje, kako po pitanju fenotipskog ispoljavanja, tako i po pitanju etiologije. Pored dobro poznatih motornih karakteristika (akciono pojačanje, fenomeni prelivanja i *mirror* pokreta, itd), nedavno su prepoznati i različiti nemotorni simptomi, uključujući psihijatrijske smetnje. Iako su rezultati neurovizuelizacionih studija kontradiktorni, u različitim formama distonije su pokazane promene u bazalnim ganglijama (BG), senzorimotornom korteksu i cerebelumu, kao i u cerebelotalamokortikalnim putevima. Najnoviji stavovi ukazuju na to da distonija predstavlja „bolest mreže“ i da može nastati usled disfunkcije ili poremećene komunikacije između bilo kojih tačaka u mreži.

Ciljevi: Osnovni ciljevi studije su: 1) Ispitivanje obrasca fenotipskog ispoljavanja i karakteristika kliničkog toka u različitim formama distonije (fokalne-FokD, genetski definisane-GenD i funkcionalne distonije-FunkD); 2) Analiza psihijatrijske osnove, tj. psihijatrijskih komorbiditeta i procena profila ličnosti kod obolelih od funkcionalne distonije u poređenju sa obolelima od „organske distonije“; 3) Ispitivanje specifičnosti obrasca morfoloških i funkcionalnih promena u različitim formama fokalne distonije; 4) Ispitivanje strukturnih promena u genetskim formama distonije; 5) Ispitivanje morfoloških i funkcionalnih izmena u funkcionalnoj distoniji.

Metode: U studiju je uključeno 205 bolesnika sa dijagnozom distonije, od toga 116 FokD, 41 GenD, 48 FunkD, koji su dalje uključeni u različite modalitete ispitivanja. Prvo se pristupilo analizi fenotipskog ispoljavanja, u okviru kojeg je u grupi FunkD korišćena klaster analiza, kao i prospektivno praćenje za definisanje dva različita fenotipa. Zatim je rađeno ispitivanje psihijatrijskih komorbiditeta i profila ličnosti u grupi FunkD u poređenju sa „organskom“ (primarnom) distonijom PrimD (FokD i GenD bolesnici upareni po polu, uzrastu i distribuciji distonije) korišćenjem široke palete neuropsihijatrijskih upitnika, uz psihijatrijski pregled. Drugi deo studije se odnosio na neurovizuelizacione metode. U sve 3 grupe bolesnika i u grupi zdravih kontrola (ZK) (83 ispitanika) rađeno je magnetno rezonantno (MR) snimanje mozga i pri tome su dobijeni trodimenzionalni T1 snimci, difuzioni tenzorski (DT) snimci, i funkcionalna MR u mirovanju. Procenjena je debljina korteksa pomoću morfometrije zasnovane na površini, supkortikalni volumeni sive mase (SM), DT MR merenja bele mase (BM). Ispitana je funkcionalna MR u mirovanju korišćenjem slobodnog pristupa. Zatim je u grupi FunkD ispitano funkcionalno povezivanje određenih regiona od interesa koji čine deo emocionalno-kognitivne mreže i učestvuju u definisanju motornog fenotipa.

Rezultati: *Analiza fenotipa:* Bolesnici sa fokalnim distonijama su ispoljili očekivane fenotipske karakteristike, dok su nosioci genetskih mutacije prezentovali značajnu fenotipsku heterogenost, čak i unutar porodica. U grupi FunkD definisana su dva različita fenotipa. Jedan fenotip – fiksne distonije (FiksFunkD) karakteriše početak simptoma u sredini tridesetih godina života, izražen bol, rani fiksni, abnormalni položaj koji uglavnom zahvata ekstremitete, često udružen sa sindromom kompleksnog regionalnog bola, sa progresivnom deterioracijom simptoma. Drugi fenotip – mobilne distonije (MobFunkD) karakterišu statičke ili akcione intermitentne mišićne kontrakcije koje uzrokuju abnormalne položaje i pokrete, uglavnom, ali ne isključivo, sa kranijalnom i cervikalnom distribucijom, uz relapsno-remitentan klinički tok.

Psihijatrijska osnova: Gotovo polovina bolesnika sa FunkD je lečena psihijatrijski pre pojave distoničnih simptoma, a najčešći psihijatrijski komorbiditet je depresivni poremećaj, kako pre početka pojave distoničnih fenomena, tako i tokom trajanja FunkD. U poređenju sa PrimD, kod bolesnika sa FunkD značajno češće je zabeležen precipitirajući stres, viši skorovi na skalama za procenu apatije, disocijativnih i somatoformnih fenomena, kao i prisustvo znaka *La Belle Indifférence*. Kao nezavisni prediktori FunkD izdvojili su se znak *La Belle Indifférence*, stres pre početka distonije i prethodno psihijatrijsko oboljenje. Bolesnici sa FunkD su imali nižu ekstroverziju i otvorenost ka iskustvu nego pacijenti sa PrimD.

Strukturne i funkcionalne karakteristike fokalnih distonija: Specifičan nalaz za fokalne distonije nespecifične za zadatak (DNSZ) predstavljaju fokalne kortikalne promene (istanjenje desnog donjeg

frontalnog girusa) i smanjeno funkcionalno povezivanje u mirovanju unutar leve frontoparijetalne moždane mreže. Kao mogući marker izolovanog javljanja distonije u određenom zadatku, u grupi distonije specifične za zadatak (DSZ) definisano je široko rasprostranjeno oštećenje arhitektonike bele mase koje zahvata važne motorne i nemotorne puteve, dok je oštećenje BM u grupi DNSZ prezentovano manjim fokalnim i desnostranim promenama

Strukturne karakteristike genetskih formi distonija: Kod simptomatskih nosilaca DYT mutacija (DYT-S) pronađeno je istanjenje levog precentralnog girusa u poređenju sa zdravim kontrolama, nije bilo razlike u debljini korteksa, kao ni u volumenima BG između bolesnika sa simptomatkom i asimptomatskom formom (DYT-A) genetski determinisane distonije. U poređenju sa ZK, kod DYT-S bolesnika pokazano je široko rasprostranjeno, uglavnom obostrano mikrostrukturno oštećenje BM, dok je kod DYT-A oštećenje pokazano samo u desnoj koroni radijatu. U poređenju sa ZK, kod bolesnika sa DRD pokazana je fokalna atrofija sive mase u desnom primarnom motornom regionu, zatim povećanje volumena putamena obostrano, kao i oštećenje puteva BM sa dominantno desnostranom afekcijom glavnih motornih puteva.

Strukturne i funkcionalne karakteristike funkcionalnih distonija: U obe grupe FunkD u poređenju sa zdravim kontrolama uparenim po uzrastu, pokazane su normalne zapremine korteksa, dok je kod bolesnika sa MobFunkD u poređenju sa bolesnicima sa FiksFunkD opisano kortikalno istanjenje u frontalnim, parijetalnim i cingulatnim regionima. Bolesnici sa MobFunkD su u poređenju sa zdravim kontrolama prezentovali atrofiju bazalnih ganglija i talamusa. Kod bolesnika sa FiksFunkD pronađeno je teško oštećenje arhitektonike puteva BM (kognitivni, emocionalni i motorni putevi). Pokazano je da je motorna prezentacija u grupi FiksFunkD vođena široko rasprostranjenom diskonekcijom između ključnih regiona "psihijatrijske" mreže i različitih viših kognitivnih, emocionalnih, senzornih i regiona motorne kontrole. Nalazi pronađeni isključivo u grupi FiksFunkD su bili: 1) izmene povezivanja dorzalnog anteriornog cingulatnog korteksa; i 2) izmenjeno povezivanje suplementarne motorne aree sa svim analiziranim regionima od interesa. Motorni model u MobFunkD je dominantno definisan poremećajem povezivanja mediodorzalnog jedra talamusa. Izmene povezivanja kognitivnog cerebeluma predstavljaju zajedničku karakteristiku za obe grupe FunkD.

Zaključci: Fenotipski obrazac u okviru "organskih" distonija je u skladu sa dosadašnjim literaturnim saznanjima. U grupi FunkD definisana su dva klinički različita fenotipa – FiksFunkD i MobFunkD. Bolesnici sa FunkD u odnosu na bolesnike sa „organskom“ distonijom imaju kvantitativno i kvalitativno različit obrazac psihijatrijskog ispoljavanja u domenima psihijatrijskih komorbiditeta, psihološkog stresa sa disocijativnim korelatima, kao i crta ličnosti, sugerišući, barem delimično, ulogu psihološkog faktora u etiopatogenezi FunkD. Definisani su različiti morfološko-funkcionalni obrasci u dve forme fokalnih distonija (DSZ i DNSZ) koji ukazuju da u osnovi fokalnih simptoma leži kompleksan regulatorni sistem koji obuhvata široku senzomotoru i kognitivnu mrežu. Bolesnici sa DYT-S imaju relativno konzistentan obrazac morfoloških promena koje ukazuju na istanjenje primarnog motornog korteksa sa mikrostrukturnim oštećenjem motornog/frontanog sistema. Iako se DRD tradicionalno smatra za ekskluzivno neurohemijsko oboljenje, u ovoj studiji su opisane značajne morfološke promene koje sugerišu kompleksan poremećaj organizacije moždanih mreža, ali i patofiziologiju koja je daleko iznad jednostavnog dopaminergičkog deficita. Model strukturnih promena u mozgu u dve klinički različite forme FunkD – FiksFunkD i MobFunkD je različit. FiksFunkD je predstavljena modelom globalnog diskonektiviteta, sa masivnim oštećenjem BM, ali bez kortikalnih ili supkortikalnih promena SM, dok MobFunkD pokazuje morfološke promene struktura SM koje su značajne za senzomotoru obradu, emocionalnu i kognitivnu kontrolu. Aberantno povezivanje među ključnim čvorovima emocionalno-kognitivne mreže, značajnim za motornu kontrolu u FunkD, predstavljeno je različitim modelima za FiksFunkD i MobFunkD, sugerišući da arhitektonika moždanog povezivanja može modulirati fenotipsku ekspresiju FunkD.

Ključne reči: fokalne distonije, genetske distonije, funkcionalna distonija, psihijatrijski poremećaji, multimodalno magnetno-rezonantno snimanje

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurologija

ABSTRACT

Introduction: Dystonia is a heterogeneous disorder, both in terms of phenotypic manifestation and etiology. In addition to well-known motor characteristics (action reinforcement, overflow phenomena, mirror movements, etc.), non-motor symptoms, including psychiatric disorders, have recently been recognized recently. Although the results of neuroimaging studies are conflicting, changes in basal ganglia (BG), sensorimotor cortex and cerebellum, as well as cerebello-thalamo-cortical pathways have been shown in various forms of dystonia. The new model indicates that dystonia is a "disorder of network" that can occur due to dysfunction of one node or more nodes, or disturbed communication between them.

Objectives: The main objectives of our study are: 1) to examine the pattern of phenotypic expression and clinical course in various forms of dystonia (focal dystonia-FocD, genetically defined dystonia-GenD and functional dystonia-FuncD); 2) to analyse the psychiatric background, i.e. psychiatric comorbidity and personality profile in patients with FuncD compared to those with "organic" dystonia; 3) to investigate the specificity of the pattern of morphological and functional brain changes in different forms of focal dystonia; 4) to investigate morphological changes in hereditary dystonia; 5) to investigate morphological and functional brain changes in functional dystonia

Methods: The study included 205 patients diagnosed with dystonia (116 FocD, 41 GenD, 48 FuncD) who were further involved in different modalities of examination. First, the analysis of phenotypic expression was done. Cluster analysis and follow-up study were used for definition of two different phenotypes of FuncD. Then, psychiatric comorbidity and personality profile in FuncD group were compared with "organic" primary dystonia PrimD (FocD and GenD patients matched by sex, age and distribution of dystonia) using a number of neuropsychiatric questionnaires, and psychiatric interview. The second part of the study concerned neuroimaging methods. Three different groups of patients and the group of healthy controls (HC) underwent three-dimensional T1-weighted, diffusion tensor (DT) MRI, and resting-state functional MRI (RS-fMRI). We assessed cortical thickness with surface-based morphometry, subcortical volumes using region of interest, and DT MRI and RS fMRI using a free model approach. Further, in the FuncD group, the functional connectivity of certain regions of interest that form the emotional-cognitive network and are involved in the definition of motor phenotype were examined using "seed"-based approach.

Results: *Phenotype analysis:* Patients with focal dystonia exhibited the expected phenotypic characteristics, while genetic mutation carriers presented significant phenotypic heterogeneity, even within families. Two different phenotypes were defined in the FuncD group. One phenotype –fixed dystonia (FixFuncD) was characterized by the onset of symptoms in the middle of the thirties, prominent pain, early fixed, abnormal posture that mainly involves extremities, often associated with a complex regional pain syndrome, with progressive deterioration of symptoms. Another phenotype – mobile dystonia (MobFuncD) was characterized by static or action intermittent muscular contractions that cause abnormal postures and movements, mainly but not exclusively, with cranial and cervical distribution, with relapse-remitting clinical course.

Psychiatric background: Almost half of patients with FuncD had been treated psychiatrically prior to dystonia onset. The most common psychiatric comorbidity was a depressive disorder, both before the onset of dystonia and actually. Precipitating stress, higher scores on the apathy, dissociative and somatoform scales, and the presence of the *La Belle Indifférence* sign were significantly more frequent in patients with FuncD in comparison with PrimD. *La Belle Indifférence* sign, stress before the onset of dystonia and previous psychiatric disorder were independent predictors of FuncD. Patients with FuncD had lower extroversion and openness to experience than patients with PrimD

Structural and functional characteristics of focal dystonia: Findings characteristic for task non-specific dystonia (TNSD) were focal cortical changes (atrophy of the right inferior frontal gyrus) and reduced resting-state functional connectivity within the left frontoparietal network. A widespread damage of the architecture of white matter (WM) that is involved in important motor and non-motor

pathways was defined as a possible marker of task specificity in task-specific dystonia (TSD), while WM damage in the NTSD group was represented by mild focal and right-sided alterations.

Structural characteristics of hereditary dystonia: In symptomatic DYT mutation carriers (DYT-S), the atrophy of the left precentral gyrus was found when compared to healthy controls. There were no differences in cortical thickness, or in BG volumes between patients with symptomatic and asymptomatic form (DYT-A) of GenD. Compared with HC, DYT-S patients showed widespread, bilateral, microstructural white matter (WM) damage, while DYT-A group had disruption only in the right corona radiata. Compared to HC, patients with dopa responsive dystonia (DRD) had focal atrophy of the gray matter in the right primary motor region, increased volume of the putamen bilaterally, as well as the WM damage with predominantly right-sided affection of the main motor pathways.

Structural and functional characteristics of functional dystonia: In both FuncD groups compared to healthy age-adjusted controls, normal cortical thickness was shown, while cortical thinning of the frontal, parietal and cingulate regions was observed in direct comparison between MobFuncD and FixFuncD group. Compared to HC, patients with MobFuncD presented atrophy of the BG and thalamus. FixFuncD patients had global and severe WM damage (cognitive, emotional and motor pathways). The FixFuncD group was defined by wide-spread disconnection between the key nodes of the “psychiatric” network and different higher order cognitive, emotional, sensory and motor controlling regions. Furthermore, findings characteristic exclusively for FixFuncD were: 1) altered connectivity of the dorsal anterior cingulate cortex; and 2) the supplementary motor area affection by all analyzed regions of interest. MobFuncD motor model was predominantly defined by the mediodorsal thalamic nuclei disconnectivity. Cognitive cerebellum connectivity alterations could be assessed as a common trait for both FuncD groups.

Conclusions: The phenotypic pattern within the "organic" dystonia is in accordance with the existing literary knowledge. Two clinically distinct phenotypes of FuncD were defined - FixFuncD and MobFuncD. Patients with FuncD in relation to patients with "organic" dystonia had a different psychiatric background in term of psychiatric comorbidity, psychological stress with dissociative correlates, and personality traits, suggesting, at least partially, the role of psychological factors in the pathogenesis of FuncD. Different morphological-functional patterns in two forms of focal dystonia (TSD and NTSD) have been defined, indicating that the pathophysiological basis of focal symptoms lies in a complex regulatory system that includes a wide sensorimotor and cognitive network. Patients with DYT-S had a relatively consistent pattern of morphological changes with atrophy of primary motor cortex and microstructural damage to the motor/frontal system. Although DRD has traditionally been considered to be an exclusively neurochemical disorder, this study described significant morphological changes that suggest a complex brain network disorganization, and pathophysiology that is far beyond a simple dopaminergic deficiency. The pattern of brain structural changes in two clinically distinct forms of FuncD - FixFuncD and MobFuncD was different. FixFuncD was presented by the global disconnectivity model, with massive WM damage, but without cortical or subcortical changes in gray matter (GM), while MobFuncD showed morphological changes in GM regions important for sensorimotor processing, emotional, and cognitive control. Aberrant connectivity among the crucial nodes of the emotional-cognitive circuits implicated in motor control of FuncD was presented by different patterns for FixFuncD and MobFuncD, suggesting that the brain connectional architecture could modulate phenotypic expression of FuncD.

Key words: focal dystonia, genetic dystonia, functional dystonia, psychiatric disorders, multimodal magnetic resonance imaging

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Neurology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Istorijat i razvoj koncepta distonije	1
1.2. Epidemiologija	5
1.3. Klasifikacija i dijagnostički kriterijumi u distoniji	7
1.3.1. Osvrt na razvoj klasifikacionih sistema u distoniji	7
1.3.2. Osvrt na razvoj dijagnostičkih kriterijuma u funkcionalnoj distoniji	11
1.4. Genetika distonija	13
1.5. Klinička prezentacija	18
1.5.1. Fokalne distonije	18
1.5.2. Genetske forme distonije	23
1.5.3. Funkcionalna distonija	25
1.5.4. Nemotorne karakteristike distonije	26
1.6. Patofiziološka osnova distonije	31
1.6.1. Gubitak inhibicije	33
1.6.2. Senzorne abnormalnosti	34
1.6.3. Maladaptivni plasticitet	35
1.6.4. Neurofiziološke abnormalnosti kao poremećaj mreže	38
1.6.5. Uloga cerebeluma u patogenezi distonije	39
1.6.6. Neurofiziološka / neurobiološka osnova funkcionalnih distonija	41
1.7. Neurovizuelizacione metode u ispitivanju distonije	43
1.7.1. Značaj lezionih studija u razumevanju patofiziologije distonije (konvencionalna magnetna rezonanca)	44
1.7.2. Nekonvencionalne neurovizuelizacione metode u različitim formama distonije	45
2. CILJEVI	57
3. MATERIJAL I METODE	58
3.1. Ispitanici i dizajn studije	58
3.1.1. Opšti kriterijumi selekcije bolesnika i dizajn studije	58
3.2. Analiza sociodemografskih i fenotipskih karakteristika bolesnika	62
3.2.1. Procena toka bolesti u funkcionalnoj distoniji	63
3.3. Procena težine motornih simptoma	63
3.4. Procena psihijatrijskog i kognitivnog statusa	65
3.5. Statističke analize	67
3.5.1. Metode deskriptivne statistike	67

3.5.2.	Specifične statističke metode	67
3.6.	Neurovizuelizacione metode.....	68
3.6.1.	Akvizicija MR snimaka	68
3.6.2.	Analiza MR snimaka.....	69
4.	REZULTATI.....	79
4.1.	Fenotipske karakteristike različitih formi distonije.....	79
4.1.1.	Fokalne distonije	79
4.1.2.	Genetske forme distonije	82
4.1.3.	Funkcionalne distonije	87
4.2.	Psihijatrijski profil bolesnika sa funkcionalnom i organskom distonijom	92
4.3.	Karakteristike strukturnih i funkcionalnih neurovizuelizacionih metoda	96
4.3.1.	Fokalne distonije	96
4.3.2.	Genetske forme distonije.....	103
4.3.1.	Funkcionalne distonije	109
5.	DISKUSIJA	132
6.	ZAKLJUČCI.....	166
7.	LITERATURA	169

1. UVOD

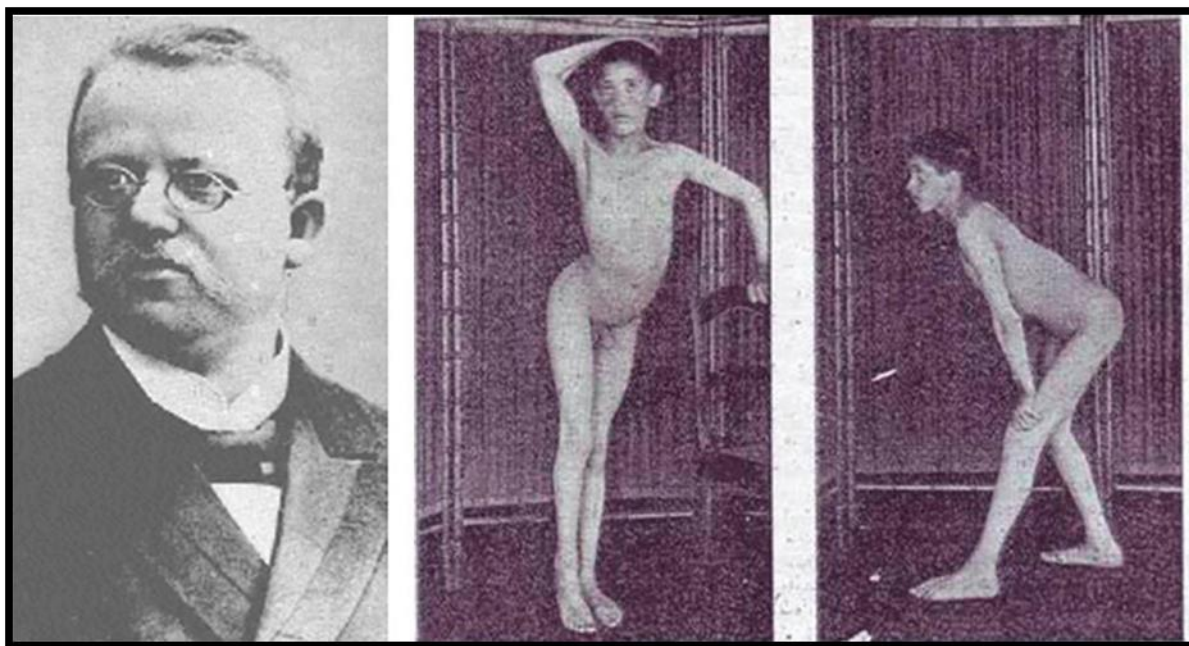
1.1. Istorijat i razvoj koncepta distonije

Distonija u najširem smislu obuhvata spektar motornih poremećaja u čijoj osnovi se nalazi intemitentna ili održavana (produžena) mišićna kontrakcija koja dovodi do pojave prinudnog položaja i/ili repetitivnih nevoljnih pokreta. U užem smislu, distonični pokret se najčešće opisuje kao nevoljni pokret uvrtanja pojedinih delova tela koji se inicira ili pogoršava pri voljnoj aktivnosti (1). Naziv distonija potiče iz grčkog i latinskog jezika, a korišćen je da opiše abnormalne položaje sa povišenim tonusom kod nekih pacijenta sa poremećajima pokreta (2).

Iako prema mišljenju mnogih autora, distonija predstavlja „najuzbudljivije i najgrotesknije neurološko oboljenje“ (3), radi se o konceptu koji je u nozološkom i etiološkom smislu najčešće osporavan, dominantno kao posledica, sada već viševekovne nemoći da se prodre u patofiziološku osnovu ovog oboljenja. Fascinacija ovim oboljenjem, očigledno prevazilazi granice medicinske javnosti i od davnina predstavlja inspiraciju za brojna umetnička dela na kojima je zabeležena izmenjena ljudska fizionomija, za koja se naslućuje da su posledica prisustva različitih distoničnih pokreta (4).

Prvi medicinski opisi distonije potiču verovatno iz 1888. godine, od Gowers-a koji je poremećaj pokreta kod mladog dečaka nazvao “tetanoidna horea” (5), a za koji je kasnije utvrđeno da je u pitanju distonija u Wilsonovoj bolesti (6). Destarac je koristio termin “*torticollis spasmodique*” da opiše cervikalnu distoniju (7). Schwalbe je u svojoj doktorskoj disertaciji navodi “toničke krampe” (8). Termin “distonija” je prvi put upotrebljena od strane Oppenheima-a 1911. god. u formi “*dystonia musculorum deformans*” (Slika 1) sa ciljem da ukaže na “tonički spazam mišića koji je, obično, ali ne isključivo, potenciran voljnim pokretom”. On je u svom radu opisao 4 dečaka jevrejskog porekla koji nisu bili u srodstvu. Inicijalno nije bilo siguran da li u pitanju histerija ili idiopatska bilateralna atetozna. Međutim, ubrzo je shvatio da pred sobom ima potpuno novo, moguće nasledno oboljenje (9). Flatau i Sterling iste godine pokušavaju da imenuju oboljenje na moderniji način korišćenjem izraza “progresivni torzioni spazmi” (10). Termin “distonija” je zatim preplavio neurološku literaturu, a korišćen je u formi “torziona distonija” po Meige-u (11). Na Desetom

neurološkom skupu u Parizu 1929, distonija je kao nozološki entitet zaokupila pažnju vodećih neurologa tog doba (Froment, Marinesco, Barré, Meige i Lhermitte). Međutim u daljem toku, neurolozi gube interesovanje za distoniju, prepuštajući je psihijatrima, posebno pod snažnim uticajem psihoanalize i Freud-ovih teorija, tako da priroda distonije ostaje praktično nepoznata narednih oko 50 godina. Zanimljivo je da su 60-ih god. 20. veka psihijatri tvrdili da je distonija posledica kastracione anksioznosti, a da ukočen vrat predstavlja simboličko okretanje glave od sveta (12).



Slika 1. Hermann Oppenheim i dečak sa "*dystonia musculorum deformans*"

Krajem 70-ih godina 20. veka, distonija je svaćena kao neobično oboljenje, koje se nalazilo negde između organskog i psihijatrijskog stanja. Većita enigma distonije je prvi put razrešena sa istraživanjima Davida Marsdena, koji je ovaj klinički sindrom povezao sa poremećajem funkcionisanja strijatuma i njegovih veza sa talamusom, opisujući hemidistoniju udruženu sa kontralateralnim lezijama bazalnih ganglija i talamusa (13). U svom seminalnom radu koji opisuje prirodni tok i kliničku prezentaciju distonije, David Marsden definiše distoniju kao *sindrom održavane nevoljne mišićne kontrakcije, koja često uzrokuje uvrtnje ili repetitivne pokrete ili abnormalne položaje* (14,15). Distonija je opisana kao nevoljni pokret, koji je nezavisan od pacijentove želje za pokretanjem (ili održavanjem u mirovanju) određenog dela tela. Iako je nedavno usvojena nova definicija distonije (1), Marsdenov koncept i dalje predstavlja kamen temeljac distonije. Distonija se

može okarakterisati kao rezultat voljne (iako nesvesne) motorne aktivnosti. Ima dovoljno dokaza da distonija predstavlja “normalnu” motornu aktivnost praćenu abnormalnom akcijom antagonističkih mišića, ili ko-kontrakcijom neodgovarajućih mišića, kao i narušenom recipročnom inhibicijom drugih mišića. Kao rezultat, tj. kao finalni vektor te izmenjene mišićne aktivnosti dobija se distonički pokret ili položaj. Sa druge strane, distonija ne izgleda kao haotična mešavina mišićnih kontrakcija i relaksacija, kao što je to slučaj sa većinom hiperkinetskih nevoljnih pokreta. Distonija više izgleda kao visoko organizovana (iako aberantna) motorna aktivnost. To je kompleksna diskinezija, koja ponekad menja karakter tokom vremena. Rondot ju je nazvao “senka pokreta”. Po njegovom viđenju, distonija je stalno prisutna u zrelom humanom motornom sistemu, ali može se videti samo ukoliko postoji afekcija bazalnih ganglija (16).

Međutim, sva dosadašnja ispitivanja su samo delovi mozaika o patofiziologiji distonije. Bhatia i saradnici smatraju da će kada se jednom sklopi, ova slagalica pokazati idiopatsku distoniju u kontekstu pogrešnog programiranja i organizacije motorne aktivnosti usled oštećenog somatosenzornog upliva i posledično narušene senzorimotorne integracije ili plasticiteta mozga, a u okviru kojih je sam pokret perfektno izveden (17).

Drugu prekretnicu i početak “moderne” istorije distonije predstavljaju 1994. god. i otkriće GTP cyclohydrolase, čija mutacija dovodi do dopa responsivne distonije (18) i 1997. godina kada su Ozelius i saradnici *linkage* analizom kod pacijenata sa distonijom ranog početka otkrili DYT1 gen na hromozomu 9q34 (19).

Sa druge strane, nomenklatura i nozologija “histerične” / psihogene (funkcionalne) distonije je prošla brojne promene, a razvoj koncepta i njegovo diferenciranje iz korpusa histerične neuroze je bio dug i turbulentan. Istorija histerije je komplikovana i promenljiva, ali sa centralnom pozicijom u istoriji neuropsihijatrije. Charcot je izolovao histeriju od drugih neuroloških oboljenja i naglasio značaj psiholoških faktora u etiologiji. Kao posledica neprepoznatog organskog supstrata distonije, ali i popularnosti psihoanalize, koncept distonije kao psihogenog poremećaja je dominirao tokom prve polovine 20. veka. Međutim, klatno je ponovo snažno pomereno u drugu stranu 70-ih godina 20. veka kada je Marsden ponudio obećavajuće dokaze da su i fokalne i generalizovana distonija organska neurološka oboljenja (20). U tom periodu sve forme distonije su shvaćene kao isključivo organske.

Kasnije, Fahn i Williams ponovo pokreću klatno ka sredini, prepoznajući da neki slučajevi distonije ipak mogu imati psihogeno poreklo (21) nazivajući je psihogena distonija.

Poslednjih godina postoji tendencija ka preimenovanju pacijenata čiji se simptomi najčešće karakterišu kao “psihogeni”, “konverzivni” ili “somatoformni”. Najpopularniji termin u literaturi koja se bavi nevoljnim pokretima je svakako “psihogeni” nevoljni pokret, ili “psihogena” distonija, što već implicuje etiologiju u samom nazivu, sugerišući da su simptomi “stvoreni u umu”. Međutim, kako psihogena distonija predstavlja oboljenje nejasne etiologije, i patofiziologije koja prevazilazi samo psihološku osnovu kao uzrok oboljenja, predloženo je da se koristi opštiji termin – *funkcionalni poremećaj*. Ovo nije “učtivi eponim”, već termin koji je oslobođen etioloških pretpostavki i dualističkog mišljenja (*brain-mind*). Zaključuje se da glavni argument za promenu naziva nije ni politički, ni praktični, već naučni (22). Striktni dualizam u pogledu psihijatrijske i neurološke osnove oboljenja nije održiv s obzirom na velika preklapanja.

Tabela 1. Razvoj koncepta distonije

1911. Opis H. Oppenheim-a „ <i>dystonia musculorum deformans</i> “
1920-1970. Distonija shvaćena kao psihogeno oboljenje
1976. David Marsden definiše distoniju kao isključivo organsko oboljenje
1984. Definicija distonije kao sindroma
1985. Opisane sekundarne distonije zbog oštećenja BG i talamusa, značaj BG u patofiziologiji
1988. Fahn i Whilliams postavljaju kriterijume za psihogenu distoniju
1995. Otkriće mutacije u GTP ciklohidrolazi
1997. Otkriven DYT-TOR1A gen (DYT1)
2001-2009. Otkriveni geni: DYT-SGCE (DYT11), DYT-MR-1 (DYT8), DYT-ATP1A3 (DYT12), DYT-TAF1 (DYT3), DYT-SLC2A1 (DYT18), DYT-THAP1 (DYT6)
2011. Sekvenciranje sledeće generacije dovodi do otkrića novih gena: DYT-PRRT2 (DYT10), DYT-CIZ1 (DYT23), DYT-ANO3 (DYT24), DYT-GNAL (DYT25), DYT-TUBB4 (DYT4)

Zbog svega navedenog, paralelno i sveobuhvatno ispitivanje različitih formi „organskih“ i funkcionalnih distonija pruža jedinstvenu priliku za izučavanje kliničkih i morfoloških korelata ovog oboljenja, čime se stvaraju dobri modeli za razumevanje patofizioloških procesa koji se nalaze u njegovoj osnovi.

1.2. Epidemiologija

Distonije pripadaju grupi retkih bolesti. Prema definiciji Evropske komisije za javno zdravlje, retke bolesti su one kod kojih je prevalencija javljanja manja od 1 na 2000 stanovnika, (*"Useful Information on Rare Diseases from an EU Perspective". European Commission.*), dok je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ovaj kriterijum za nijansu fleksibilniji i podrazumeva prevalenciju javljanja manju od 1 na 1500 stanovnika. (*Rare Diseases Act of USA, 2002*). Epidemiološka istraživanja retkih oboljenja, praćena su brojnim problemima, poput dobijanja reprezentativnog i dovoljno velikog uzorka, što uslovljava validnost zaključaka dobijenih ovakvim ispitivanjem.

Zbog svega navedenog, epidemiološka ispitivanja dobrog kvaliteta nam još uvek nedostaju u distoniji. Za sada, procena bazičnih deskriptivnih epidemioloških parametara u izolovanoj distoniji različite lokalizacije i uzroka zasnovana je na malom broju studija koje su se bavile ovom problematikom.

Ukupna procenjena prevalencija različitih formi “primarne” distonije (izolovane fokalne, segmentne, generalizovane, genetski uslovljene) je 16.43 na 100.000 (95% interval poverenja (CI) 12.09-22.32). Pretpostavlja se da je prevalencija distonije potcenjena, i da veliki broj bolenika ostaje neidentifikovan.

Do sada objavljene epidemiološke studije u distoniji su koristile različite metodološke pristupe i pokazale različite prevalencije u zavisnosti od regiona gde su sprovedene. Ipak, potrebno je utvrditi da li ove varijacije reflektuju razlike u biološkim supstratima ili metodološkim pristupima svake studije. Pouzdaniju procenu prevalencije bi mogle obezbediti populacione studije koje zahtevaju angažovanje značajnih resursa (23). S obzirom na specifičan obrazac uzrasnog javljanja različitih formi distonije, pregled prevalencije u različitim fenotipskim i uzrasnim grupama je dat u tabeli 2.

Tabela 2. Prevalencija distonije u zavisnosti od uzrasne grupe (23)

Studija	Tip distonije	Uzrasna grupa	Prevalencija/10 ⁵
Das et al., 2001(24)	"Primarna" distonija	<29	7.6
		30-49	31.3
		50-69	177.9
		>70	130.8
Defazio et al., 2001(25)	Blefarospazam	<29	0
		30-49	0
		50-69	26.6
		60-69	31.9
		>69	74.0
Le et al., 2003(26)	Fokalna/segmenta distonija	<29	4.1
		30-49	23.8
		50-69	51.4
		>70	58.7
Papantonio et al. 2009(27)	Fokalna/segmenta distonija	18-34	3.9
		35-54	9.9
		55-74	27.4
		>75	16.3
Pekmezovic et al., 2003(28)	Fokalna distonija	20-49	7.2
		50-59	19.9
		60-69	10.9
		>70	31.4
ESDE, 2000(29)	Fokalna distonija	20-49	6.4
		50-59	17.9
		60-69	20.6
		70-95	17.8

Jedina studija koja je analizirala incidenciju distonije je studija Marras sa saradnicima (30). Oni su procenili minimalnu incidenciju izolovane cervikalne distonije korišćenjem medicinskih elektronskih kartona u periodu između 1997. i 1999. godine. Identifikovali su 66 slučajeva sa cervikalnom distonijom tokom ukupno 8215110 osoba-godina. Ovo odgovara incidenciji od 0.8 na 100000 osoba-godina (95% CI: 0.63, .03), a korigovana procena je 1.07 na 100000 osoba-godina (95% CI: 0.86-1.32).

Otežana procena učestalosti funkcionalnih nevoljnih pokreta (FnevP) posledica je nedovoljnog prepoznavanja bolesti, velike latence do postavljanja dijagnoze, lutanja bolesnika između neurologa i psihijatarata. Postoji veliki broj bolesnika sa tzv. „medicinski neobjašnjivim simptomima“ koji su autentični, ali se ne mogu objasniti poznatim „organskim“ uzrokom. Pretpostavlja se da 30-50% pregleda u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti čine bolesnici sa ovim simptomima (31). FnevP obuhvataju 5-20% svih bolesnika sa nevoljnim pokretima, od čega je funkcionalna distonija (FunkD) jedan od najčešćih (32,33).

1.3. Klasifikacija i dijagnostički kriterijumi u distoniji

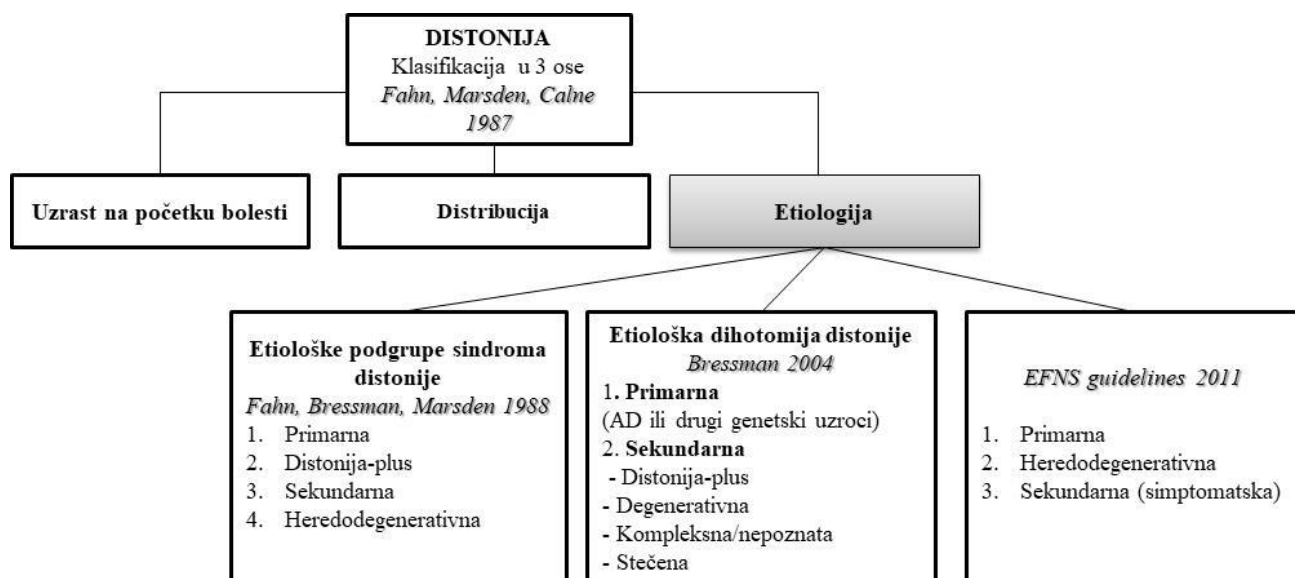
1.3.1. Osvrt na razvoj klasifikacionih sistema u distoniji

Prvi međunarodni simpozijum o distoniji održan je 1975.godine kada su kliničke karakteristike fokalnih distonije posebno analizirane. Kasnije su Marsden (15) i Sheehy i Marsden (34) predložili da se različite forme fokalnih distonija posmatraju kao jedan, a ne kao više nezavisnih entiteta, kao što je to bio slučaj do tada. *Dystonia Medical Research Foundation* 1984. donosi prvu definiciju distonije kao sindroma koje je sastoji od “održanih mišićnih kontrakcija koje često uzrokuju uvrtnje ili repetitivne pokrete, ili abnormalne položaje” (35). Ova definicija je kasnije široko korišćena kao klasičan opis distonije.

Klasifikacije distonije su evoluirale tokom vremena. Sa sve boljim poznavanjem i razumevanjem etiologije distonije menjao se i sistem klasifikacije (slika 2. i 3.).



Slika 2. Klasifikacija distonije - Fahn i Eldridge (36)



Slika 3. Klasifikacija bazirana na 3 ose – uzrastu na početku bolesti, distribuciji, etiologiji (Fahn, Marsden, Calne) (35). Kasnije promene etiološke klasifikacije (37–39)

Dizajn bilo koje klasifikacije zavisi od ciljeva grupisanja i podela brojnih oboljenja u kojima se javlja distonija. Sa jedne strane postoji potreba za klasifikacionim sistemom koji je klinički koristan kao vodič za dijagnozu, dijagnostička testiranja i terapiju, a sa druge strane, organizuje aktuelno znanje vezano za biološke mehanizme i služi kao vodič za buduća naučna istraživanja. Kako su ove dve potrebe prilično različite, kreiranje novog klasifikacionog sistema je predstavljalo značajan izazov.

Tokom Petog međunarodnog simpozijuma distonije ustanovljen je *Consensus Committee* koji je imao za cilj analizu problematičnih delova u postojećoj klasifikaciji distonija i predlog novog sistema klasifikacije distonije (1).

Predložena je nova definicija distonije:

Distonija je poremećaj pokreta koji karakteriše kontinuirana ili intermitentna mišićna kontrakcija koja uzrokuje abnormalne, često repetitivne pokrete, položaje ili oba. Distonički pokreti imaju karakterističan obrazac, dovode do uvrtanja i mogu biti praćeni tremorom. Distonija je često inicirana ili pogoršana voljnom akcijom i udružena je sa prelivanjem mišićne aktivnosti.

Tabela 3. Motorna fenomenologija značajna za distoniju

Voljna aktivnost	Voljni, smislen, anticipiran, ciljem vođen pokret. Distonija je tipično pod uticajem voljnog pokreta ili voljnog održavanja položaja, kao u antigravitacionom položaju.
Distonički tremor	Spontan, oscilatorni, ritmičan, iako često nekonzistentan pokret koji nastaje zbog kontrakcije distonijom zahvaćenih mišića, a često se pogoršava pri pokušaju zauzimanja normalnog (primarnog) položaja. Distonički tremor može nestati u “nultoj tački” (kada nema suprotstavljanja distoničkom pokretu). Teško ga je razlikovati od esencijalnog tremora (40,41).
Prelivanje (<i>Overflow</i>)	Motorno prelivanje predstavlja mišićnu kontrakciju udaljenog dela tela koja prati primarni distonički pokret (42,43). Uglavnom se javlja na vrhuncu distoničkog pokreta.
<i>Mirror</i> distonija	<i>Mirror</i> distonija je unilateralni položaj ili pokret koji je sličan ili isti distoničkom pokretu koji je izazvan na drugom delu tela. Obično se javlja na više zahvaćenoj strani (ruci) pri izvođenju kontralateralnih pokreta (43).
Senzorni trik (<i>Gestes antagonistes</i>)	Voljna aktivnost koja specifično koriguje abnormalni položaj ili olakšava distonički pokret. To su obično jednostavni pokreti (npr. lagani dodir brade) koji uključuju ili su usmereni ka zahvaćenom delu tela (44).

Generalno, podele zasnovane na uzrastu početka i distribuciji distonije mogu biti klinički informativne, tako da su ove ose zahtevale minimalne korekcije. Osnovni problem prethodnih klasifikacija ticao se terminologije etiologije:

- „primarna“
- „distonija plus“
- „sekundarna“
- „herededodegenerativna“

Predložena je nova klasifikacija koja identifikuje 2 različite ose: kliničke karakteristike i etiologiju. Kombinacija ovih opisa bi trebalo da obezbedi značajne informacije za bilo kog pacijenta obolelog od distonije, i da služi kao osnova za razvoj istraživačkih i terapijskih strategija.

Tabela 4a. Osa I klasifikacije distonije: kliničke karakteristike (1)

OSA I. KLINIČKE KARAKTERISTIKE	
<i>Kliničke karakteristike distonije</i>	
Uzrast na početku bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • Rano detinjstvo (rođenje do 2 god) • Detinjstvo (3-12 god) • Adolescencija (13-20 god) • Rano odraslo doba (21-40 god) • Kasno odraslo doba (>40 god)
Distribucija distonije	<ul style="list-style-type: none"> • Fokalna (zahvaćen samo jedan region, npr. blefarospazam...) • Segmentna (≥ 2 susedna regiona, npr. Meige sy) • Multifokalna (≥ 2 razdvojenih regiona) • Generalizovana (trup + ≥ 2 druga regiona, sa ili bez zahvaćenosti nogu) • Hemidistonija (više regiona sa iste strane, npr. kod oštećenja kontralateralne hemisfere)
Vremenski obrazac	<ul style="list-style-type: none"> • Tok bolesti <ul style="list-style-type: none"> ▪ Statičan ▪ Progresivan • Varijabilnost <ul style="list-style-type: none"> ▪ Perzistentna (nepromenjena tokom dana) ▪ Specifična za određenu aktivnost (prisutna samo tokom određene aktivnosti, npr. grafospazam) ▪ Diurnalna (jasne diurnalne fluktuacije stanja, npr. DRD) ▪ Paroksizmalna (iznenadne, samoograničavajuće epizode distonije, obično provocirane određenim trigerom, npr. PNKD)
<i>Udružene karakteristike</i>	
Izolovana distonija ili kombinovana sa drugim nevoljnim pokretom	<ul style="list-style-type: none"> • Izolovana distonija (distonija je jedina motorna karakteristika, npr. DYT1) • Kombinovana distonija (distonija kombinovana sa drugim nevoljnim pokretom, npr. distonija-parkinsonizam (DRD), distonija-mioklonus (DYT11))
Prisustvo drugih neuroloških ili sistemskih manifestacija (npr. Wilsonova bolest, PKAN..)	

Tabela 4b. Osa II klasifikacije distonija: etiologija (1)

OSA II. ETIOLOGIJA	
<i>Patologija CNS</i>	
Prisutna degeneracija (progresivni neuronski gubitak...)	
Prisutna strukturna (često statička, neurorazvojna) lezija	
Nema degeneracije ili strukturne lezije	
<i>Nasledna ili stečena</i>	
Nasledna	
<ul style="list-style-type: none"> • Autozomno dominantna (DYT1, DYT5, DYT6, DYT11..) • Autozomno recesivna (PANK2, PARK2, ATP7B, neurometabolička oboljenja...) • X-vezana (DYT3-Lubag, Lesch-Nyhan sy..) • Mitohondrijalna (Leigh sy, Leber OA..) 	
Stečena	
<ul style="list-style-type: none"> • Perinatalna povreda mozga • Infekcija • Lekovi • Toksini • Vaskularna • Neoplastična • Povreda mozga • Psihogena 	
Idiopatska	
<ul style="list-style-type: none"> • Sporadična • Familijarna 	

Glavne novine u ovoj klasifikaciji su dopunjena definicija distonije i razdvajanje kliničkih karakteristika od etiologije, uz redukciju nejasnoća prethodne terminologije.

1.3.2. Osvrt na razvoj dijagnostičkih kriterijuma u funkcionalnoj distoniji

Funkcionalna distonija čini jednu trećinu fenotipova FnevP. Prepoznavanje i dijagnostička potvrda FunkD predstavljaju poseban izazov (33,45). Kako “organska” distonija često može prezentovati određene “bizarne” karakteristike, dijagnoza FunkD mora biti postavljena od strane eksperta za poremećaje pokreta. Iako nedostaju senzitivni i specifični elektrofiziološki testovi, dijagnoza FunkD može biti postavljena sa kliničkom sigurnošću koristeći predložene dijagnostičke kriterijume (33) (Tabela 5).

Ključne kliničke znake za FunkD, kao i za druge FnevP predstavljaju **nekonzistentnost** (varijacije u težini i topografskoj prezentaciji simptoma) i **nekongruentnost** (neslaganje sa neuroanatomijom i patofiziologijom) bolesti. Najčešća klinička karakteritika je nagli početak distonije i fiksni položaj u mirovanju, sa snažnim otporom pasivnoj manipulaciji. Dodatne kliničke karakteristike FunkD obuhvataju: blago ili nikakvo akciono pogoršanje, odsustvo senzornog trika, bol u zahvaćenim delovima tela, neposredni odgovor na injekcije botulinskog toksina ili drugi tipovi nefiziološkog (placebo-like) odgovora, varijabilno širenje na druge delove tela sa povremenim epizodama pogoršanja i/ili pojavom drugih FnevP (46) (Tabela 5).

Tabela 5. Poređenje kliničkih karakteristika između organske i funkcionalne distonije prema radu Schmerler and Espay (33)

	Organska distonija	Funkcionalna distonija
Početak	Postepeni razvoj mesecima i godinama; na početku aktivnošću podstaknut distonički pokret	Nagli početak ili razvoj unutar nekoliko dana; od početka distonija u miru
Precipitirajući faktor	Nije identifikovan, retko traumatska povreda, sa dužom latencom do pojave simptoma	Minorna trauma, veoma kratka latenca do pojave simptoma
Tok bolesti	Spora progresija; retko paroksizmi i remisije; segmentno širenje neuobičajeno, gotovo nikada distonija nogu adultnog početka	Brza progresija do maksimalnog intenziteta, česti paroksizmi i remisije; segmentno širenje sa afekcijom nogu
Onesposobljenost	Može nastati posle dužeg trajanja, razvijaju se strategije za prevezilaženje onesposobljenosti	Neproportionalna stepenu distonije; česte žalbe
Pasivna manipulacija	Minimalan ili nikakav aktivan otpor na pasivnu stimulaciju	Često fiksni, aktivan otpor na pasivne pokrete zahvaćenog dela tela, manipulacija može izazvati ili pogoršati bol
Senzorni trik	Čest	Odsutan ili „paradoksalan“ (pogoršanje nakon dodira)
Dodatne karakteristike	Nema ili distonički tremor	Funkcionalna slabost ekstremiteta, funkcionalna hipestezija, drugi funkcionalni nevoljni pokreti
Odgovor na terapiju	Odličan odgovor na botulinski toksin	Obično slab; neposredni placebo odgovor na botulinski toksin

Fahn i Williams (47) su uveli 4 kategorije dijagnostičke sigurnosti za FnevP: dokumentovana, klinički potvrđena, verovatna i moguća. Međutim, kategorije moguće i verovatne FunkD nisu od velike pomoći u kliničkoj praksi pošto se oslanjaju na isključenje drugih oboljenja. Takođe, kategorija moguće FunkD je dodatno sporna pošto je prisustvo

“očigledne emocionalne smetnje” (pored prisustva 2 ključne karakteristike) dovoljno za dijagnozu, iako je poznato da emocionalne smetnje mogu biti prisutne u brojnim organskim oboljenjima. U cilju prevazilaženja ovih problematičnih tačaka, Gupta i Lang (48) predlažu reviziju dijagnostičkih kriterijuma, definišući klinički definitivnu kategoriju kao kombinaciju dokumentovane i klinički potvrđene, uz prepoznavanje značaja elektrofiziologije u laboratorijski-podržanoj definitivnoj dijagnozi FunkD i funkcionalnog tremora.

Tabela 6. Predloženi dijagnostički kriterijumi za funkcionalnu distoniju (prema radu Schmerler and Espay (33))

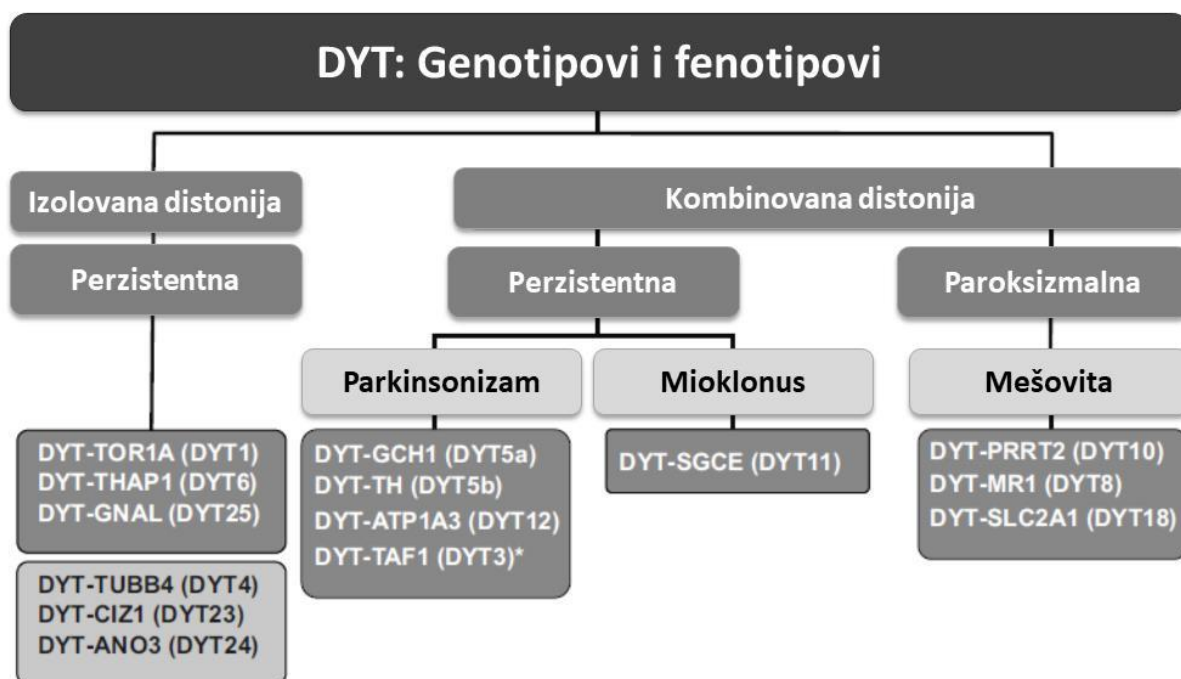
	Klinički definitivna funkcionalna distonija ako je sve prisutno:	Suportivni, ali nisu neophodni, niti dovoljni	Laboratorijski potvrđeno
1	Nagli početak	Udruženi bol (osim za cervikalnu distoniju	Normalan <i>blink</i> refleks (funkcionalni blefarospazam)
2	Fiksna distonija na početku	Udruženi kompleksni regionalni bolni sindrom	Koaktivacioni znak na EMG-u (fiksna distonija stopala)
3	Promenljiv otpor na manipulaciju i/ili distraktibilnost ili odsutvo kada nema posmatrača		

Poseban značaj u dijagnozi FNP predstavlja prisustvo “pozitivnih” znakova (npr. Hoover-ov znak, lažni Babinski i dr.) (49).

1.4. Genetika distonija

Distonija predstavlja i klinički i genetski veoma heterogeno oboljenje. Iako se genetski uzroci distonije, posebno fokalnih formi kasnog početka, teško utvrđuju ili su veoma retki, pozitivna porodična anamneza je zabeležana kod oko 20% bolesnika. U poslednje 3 dekade, više od 200 gena je povezano sa različitim, uglavnom generalizovanim formama distonije ranog/dečjeg početka (www.omim.org). Ovo uključuje forme u kojima je distonija jedina manifestacija bolesti, sa izuzetkom tremora (“izolovana distonija”), forme u kojima je distonija udružena sa drugim poremećajima pokreta, kao što su parkinsonizam i mioklonus (“kombinovane distonije”), i oboljenja u okviru kojih je distonija manje izražena i obično samo jedna od manifestacija bolesti (“kompleksne distonije”). Najveći broj genetskih formi

pripada fenotipu “kompleksne distonije”, koja pokazuje i najveću heterogenost kliničke ekspresije (50) (Slika 4.)



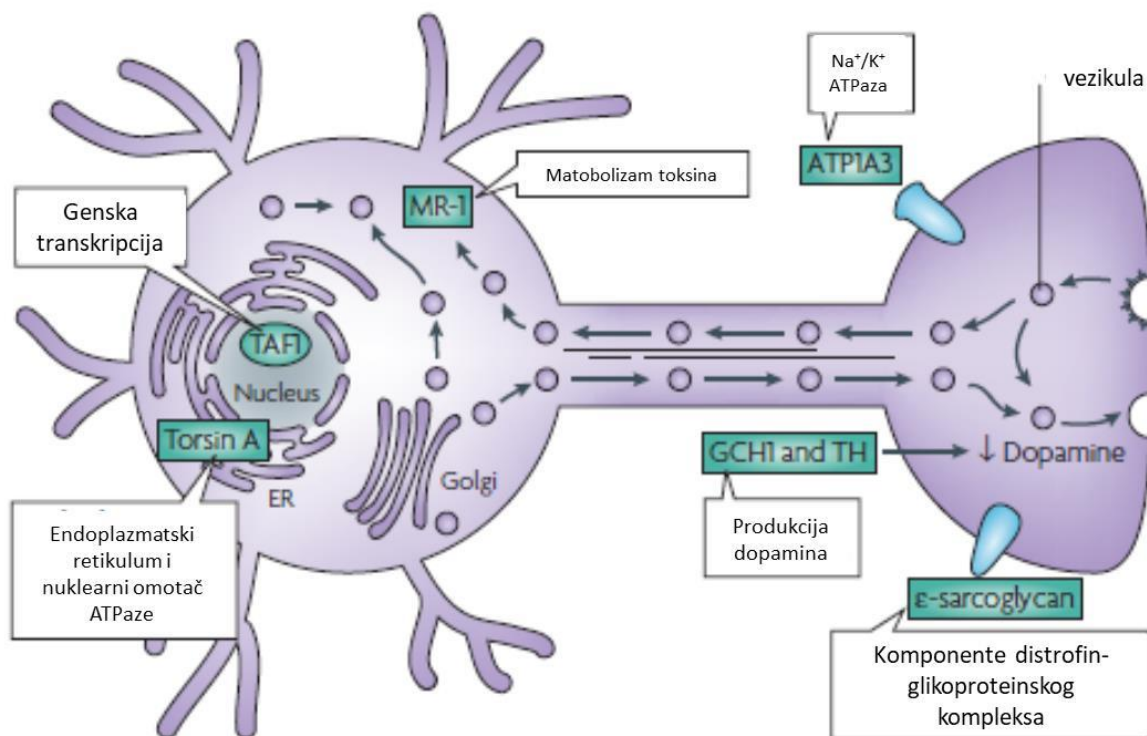
Slika 4. Pregled fenotipova i odgovarajućih genotipova u hereditarnim formama izolovane i kombinovane distonije (18)

Genetska nomenklatura (DYT) je originalno kreirana da označi redosled otkrića iz *linkage* studija u velikim porodicama sa distonijom, ali bez poznavanja genetskih mutacija koje su bile u osnovi. U međuvremenu, mnogi od “*locus*” simbola su se ponavljano potvrđivani, a mutacije gena koje uzrokuju bolest su identifikovane (npr. mutacije u TOR1A genu na DYT1 lokusu kao uzroku AD torziona distonije) (19). Simboli genetskog lokusa (npr. DYT1) su kasnije korišćeni kao sinonimi za određene fenotipove, kao npr. “DYT1 distonija”. Međutim, ovakvo korišćenje nomenklature se ne preporučuje od zvanične HUGO Gene Nomenclature Committee (www.genenames.org). S obzirom na rapidno širenje polja genetike distonija, postalo je nemoguće zadržavanja hronološkog, numeričkog sistema zbog brojnih problema koji su se javili, uključujući pogrešne ili duplirane lokuse (51). Po preporukama Task Force-a, uz prefiks fenotipa “DYT” dodaje se ime gena (52). To bi značilo da će DYT1 biti zamenjen sa DYT-TOR1A. Do sada je otkriveno 25 lokusa (“DYT1-25”) koji su povezani sa distonijom, ali samo za 11 “DYT gena” je nedvosmisleno potvrđena genetska mutacija koja uzrokuje distoniju (18). Pregled definisanih gena za izolovane i

kombinovane fenotipove distonije je predstavljen u tabeli 5, a genetske forme distonije koje će biti obrađene u našem istraživanju će biti detaljnije opisane u nastavku.

Tabela 7. Izolovane i kombinovane forme distonije sa definisanim genetskim uzrocima (modifikovano po radu Klein et al, 2014(18)). Crvenom bojom su obeležene genetske forme distonije koje su analizirane u ovom istraživanju.

Oznaka i fenotipska podgrupa	Fenotipske karakteristike	Nasledivanje	Simbol lokusa
Izolovane distonije			
DYT-TOR1A	Generalizovana distonija ranog početka	AD	DYT1
DYT-THAP1	Mešovita distonija sa početkom u adolescenciji	AD	DYT6
DYT-GNAL	Kranio-cervikalna distonija adultnog početka	AD	DYT25
Kombinovane distonije			
<i>Distonija plus parkinsonizam</i>			
DYT-GCH1	Dopa-responsivna distonija	AD	DYT5a
DYT-TH	Dopa-responsivna distonija	AR	DYT5b
DYT-ATP1A3	Distonija-parkinsonizam ranog početka	AD	DYT12
DYT-TAF1A	Distonija-parkinsonizam	X-vezano	DYT3
<i>Distonija plus mioklonus</i>			
DYT-SCGE	Mioklonus-distonija	AD	DYT11
<i>Paroksizmalna distonija sa drugim diskinezijama</i>			
DYT-PRRT2	Paroksizmalna kineziogena distonija	AD	DYT10
DYT-MR-1	Paroksizmalna nekineziogena distonija	AD	DYT8
DYT-SLC2A1	Paroksizmalna naporom indukovana distonija	AD	DYT18



Slika 5. Izmene u proteinima koji uzrokuju distoniju. Lokalizacija i moguća funkcija 7 različitih proteina su shematski prikazane (53). Skraćenice: GCHI=GTP ciklohidrolaza 1, TH=tirozin hidroksilaza (DYT5); MR-1=regulator miofibrilogeneze (DYT18); TAF1=TATA box binding protein associated factor I (DYT3)

DYT-TOR1A (DYT1)

Mutacije u TOR1A genu (torzinska familija 1 član A) koji kodira za TorsinA (ATP-aza udružena sa različitim ćelijskim aktivnostima, funkcionišu verovatno kao molekularni šaperoni), član AAA+ superfamilije, su uzrok generalizovane distonije ranog početka. Prva i do sada jedina jasno utvrđena mutacija je 3-bp delecija u TOR1A genu (c.904_906delGAG; p.302delGlu)(19). Ova mutacija je česta među Aškenazi Jevrejima zbog efekta osnivača (54). Postoje opisi retkih *missense* i *in-frame* mutacija u pojedinačnim slučajevima (55). Nasleđuje se AD sa redukovanom penetrantnošću (30%) i varijabilnom kliničkom ekspresijom u zavisnosti od uzrasta i mesta početka.

O pitanju anatomske lokalizacije distonije kod ovih bolesnika postoje brojne debate, ali su glavni fokusi primarnog patofiziološkog procena na moždanom stablu, cerebelumu (56)

i ključnim regionima senzomotorne integracije u posteriornom parijetalnom korteksu (57). Takođe, posebno zanimljivo, i još uvek otvoreno pitanje predstavljaju faktori koji definišu fenotisko (ne)/ispoljavanje mutacije.

DYT-THAP1 (DYT6)

Mutacije u THAP1 genu (THAP domen koji sadrži *apoptosis-associated protein 1*) koji kodira za transkripcioni faktor THAP1 su uzrok distonije adolescentskog doba sa mešovitim fenotipom (58,59). Do sada je opisano oko 100 različitih mutacija, uključujući *missense*, *nonsense*, *frameshift* koje su pronađene uglavnom kod pacijenata evropskog porekla. Zanimljivo je da THAP1 može da reguliše transkripciju TOR1A, tj. da suprimira ekspresiju TOR1A gena, sugerišući da je disregulacija transkripcije uzrok distonije (60). Nasleđivanje je AD, penetrantnost redukovana (do oko 50-60%), a obrazac fenotipske ekspresije varijabilan. Kao i kod većine drugih formi distonije, verovatno nema neurodegeneracije, kao ni specifične patologije vezane za bolest (50).

DYT-GNAL (DYT25)

GNAL pripada grupi novootkrivenih gena (CIZ1, ANO3) koji uzrokuju segmentnu distoniju (50). Mutacije u GNAL genu koji kodira za stimulatornu alfa subjedinicu (Gaolf) G proteina (guanin nukleotid vezujući protein) eksprimovanog u olfaktivnom epitelu u mozga, posebno u strijatumu, dovode do cervikalne ili kranijalne distonije adultnog početka. Mutacije u ovom genu su identifikovane u 6 od 39 (19%) porodica sa distonijom (61), ali i u naizgled sporadičnim slučajevima (62).

DYT-GCH1 (DYT5a)

Heterozigotne mutacije u GCH1 genu (GTP ciklohidrolaza 1), koji kodira za enzim u bioterinskom putu biosinteze dopamina, su uzrok dopa-responsivne distonije (DRD) sa početkom u dečjem uzrastu i karakterističnim diurnalnim fluktuacijama (63). Znaci parkinsonizma mogu biti udruženi sa distonijom ili predstavljati izolovani nalaz (64), sa čak prisutnim presinapričkim dopaminergičkim deficitom (65). GCH1 varijante mogu predstavljati faktor rizika za Parkinsonovu bolest (65). Opisano više od 100 mutacija uključujući *missense*, *nonsense*, *frameshift*, *splice-site* u celom genu, ali i u celom egzonu ili

čak delecije celog gena. GCH1 mutacija se nasleđuje AD, penetrantnost je oko 50%, ali značajno više kod žena nego kod muškaraca (50).

Usled enzimskog deficita u biosintezi dopamina, održava se dugotrajni terapijski efekat levodope. Treba napomenuti da, osim u biosintezi dopamina, biopterin učestvuje u sintezi i drugih neurotransmitera, uključujući serotonin, što može biti objašnjenje za razne nemotorne manifestacije u DRD (66).

1.5. Klinička prezentacija

1.5.1. Fokalne distonije

Brojne epidemiološke i kliničke karakteristike razdvajaju međusobno različite forme fokalne distonije, sugerišući etiološke razlike. Karakteristike koje najviše variraju u zavisnosti od tipa fokalne distonije su: prevalencija, uzrast na početku bolesti, polna distribucija, sklonost ka širenju, kao i efekat senzornog trika (Tabela 8). Dodatno, različiti tipovi fokalne distonije mogu koegzistirati kod istog bolesnika kao posledica širenja distonije, ili međusobno povezanih različitih formi distonije (67).

Tabela 8. Epidemiološke i kliničke karakteristike i sredinski faktori rizika u različitim formama izolovane fokalne distonije kasnog početka

	Blefarospazam	Laringealna distonija	Cervikalna distonija	Distonija šake
Prevalencija (slučajeva na million, rang)	17-133	11-59	23-130	38-80
Dominantan pol	Žene	Žene	Žene	Muškarci
Prosečan uzrast (god) na početku bolesti (95% CI)	55.7 (55-56.4)	43 (42-44)	40.7 (40.3-41.2)	38 (37-40)
Procenat širenja tokom prvih 5 god bolesti	58	9-19	12-35	13
Senzorni trik	Da	Ne	Da	Da
Specifičnost za zadatak	Ne	Da	Ne	Da
Mogući sredinski faktori rizika	Suvo oko, blefaritis, keratokonjunktivitis	Suvo grlo	Trauma vrata ili trupa, idiopatska skolioza	Repetitivna motorna aktivnost

1.5.1.1. *Specifičnost za zadatak fokalnih distonija*

Distonija specifična za zadatak (DSZ) (eng. *Task-specific dystonia (TSD)*) je forma izolovane fokalne distonije sa posebnom karakteristikom javljanja isključivo tokom izvođenja određenog, naučenog motornog zadatka (68). “Specifičnost za zadatak” opisuju nevoljni pokret koji je podstaknut specifičnom aktivnošću, kao što je gutanje, govor, pevanje, korišćenje ruke ili noge u mnogobrojnim zadacima (69). Ova karakteristika čini DSZ misterioznim i nedovoljno jasnim fenomenom. Sa druge strane još ne postoji dogovor o punom spektru oboljenja koja se mogu smatrati DSZ. U prilog ovome govori šira definicija DSZ koja podrazumeva gubitak motorne kontrole koja je potrebna za izvršenje određene motorne veštine (68).

Simptomi DSZ mogu biti veoma suptilni na početku. Prvo se primeti gubitak spretnosti pri izvođenju određenog zadatka, ali se tokom pregleda zahvaćenog dela tela ne može uočiti ispad. Kod nekih bolesnika čak i zamišljanje određene motorne aktivnosti može izazvati posturalnu distoniju. Takođe, prezentacija može biti veoma specifično ograničena na određenu sekvencu naučene motorne aktivnosti, što je posebno karakteristično za distoniju muzičara. Iako se ranije koristila reč grč (engl. *cramp*) za opis simptoma DSZ, bol obično nije dominantna karakteristika ovog oboljenja (68). DSZ progredira polako do pojave jasno abnormalnog položaja. Moguće su fluktuacije u prezentaciji simptoma, ali su remisije retke. Tokom vremena, značajan broj bolesnika koji su inicijano imali distoniju samo pri određenom, specifičnom zadatku, kasnije prijavljuje poteškoće pri izvođenju drugih finih motornih radnji. Na primer, kod oko polovine bolesnika sa grafospazmom se javlja distonija prilikom kucanja na tastaturi ili zakopčavanja dugmadi i sl (70). U tom slučaju može biti teško razlikovati distoniju ruke od DSZ koja zahvata ruku. Međutim, iako dolazi do širenja distonije na druge, slične motorne zadatke (koji se vremenom umnožavaju), većina bolesnika zadržava jasnu specifičnost za zadatke, tj. nema distoniju u mirovanju ili pri grubim motornim zadacima, kao što je npr. snažno rukovanje. Kada bolesnici sa grafospazmom (GS) počnu da pišu nedominantnom rukom, simptomi se javljaju i na toj, prethodno nezahvaćenoj ruci (70). Slično se dešava kod oko 3% muzičara (71).

Najčešći tipovi DSZ predstavljaju GS i distonija muzičara. Međutim, pretpostavlja se da će kao odgovor na razvoj tehnologije i stila života doći do pojave novih DSZ. Na primer, početkom 20. veka, 15% telegrafista je razvijalo distoniju usled brzih, repetitivnih pokreta

potrebnih za slanje Morzeovih znakova (68). Prevalencija GS je približno 1 na 15000 (72), dok je relativna prevalencija značajno povećana kod profesionalnih muzičara, sa procenom da će 1 od 100 razviti DSZ tokom života (73).

Pored repetitivnih motornih obrazaca i motornog treninga, postoje i drugi faktori koji mogu predstavljati rizik za razvoj DSZ, kao što su povrede, ili prekomerno opterećenje određenog dela tela koji je zahvaćen distonijom (70).

1.5.1.2. Fokalne distonije specifične za zadatak

1.5.1.2.1. Spazmodična disfonija

Spazmodična disfonija (SD) je izolovana, adultna, laringealna forma fokalne distonije koju karakterišu intermitentni spazmi glasnica koji selektivno zahvataju produkciju glasa (74). To je oboljenje specifično za zadatak, ispoljava se samo tokom govora, ali ne tokom emocionalne vokalne ekspresije, kao što su smeh, plač, vika (75). SD se ispoljava u različitim kliničkim formama, uz određenu hereditarnu predispoziciju. Najčešća forma je aduktorska SD (90% slučajeva), karakteriše se hiperadukcijom glasnica što dovodi do glasa koji se stvara sa naporom, isprekidanog na samoglasnicima. Ređu formu predstavlja abduktorska SD, koja nastaje zbog hiperabdukcije glasnica čineći da glas bude tih, šaputav, sa prekidima na bezvučnim suglasnicima (74,76). Javlja se u kasnom adultnom dobu. Težina kliničkog ispoljavanja varira od blagih to teško onesposobljavajućih formi koje značajno narušavaju verbalnu komunikaciju (77). SD je najčešće sporadična fokalna distonija, mada se pozitivna porodična anamneza za distoniju sreće kod oko 16% bolesnika (76).

1.5.1.2.2. Grafospazam

Grafospazam (grč pisanja) je forma fokalne distonije ruke koja se manifestuje kao nevoljni, održavani položaj ili kontrakcija mišića šake, prstiju i/ili ruke tokom pisanja (78). Predstavlja jednu od najčešćih formi fokalne distonije ruke (34,70,79), prevalencija je procenjena na 14/1000000 stanovnika u 8 evropskih zemalja (72).

Simptomi GS obično počinju postepeno, sa progresijom tokom nekoliko meseci. Bolesnici se obično žale na osećaj stezanja u podlaktici ili tokom pisanja, ili zamor tokom

prolongiranog pisanja. Ruka, prsti ili podlaktica mogu zauzimati nevoljne fleksione ili ekstenzione položaje tokom pisanja. Brzina je smanjena, a spazmi se pojačavaju pri dužem pisanju. Tremor ruke može biti prateći simptom tokom pisanja kod oko 45% (34). Uobičajeni obrasci distonije uključuju fleksiju, ekstenziju, supinaciju, pronaciju ili kombinaciju. Predominantni fleksioni obrazac često uzrokuje povećan pritisak na papir, zadebljan rukopis, otežano pisanje “pisanih” slova, dok ekstenzioni položaj otežava prislanjanje olovke na papir, držanje olovke, a pisani trag gotovo nevidljiv (78).

Patofiziološke teorije fokalne distonije ruke (FDR) ili GS stavljaju u prvi plan moguće triggere - prolongirane, repetitivne, stereotipne pokrete ruke, tj. prekomerno korišćenje ruke sa preterano uvežbanim pokretima (eng. *over-use, over-learned*) (80). Značaj povrede ruke u razvoju GS nije u potpunosti jasan, mada postoje podaci o pojavi distonije ruke posle periferne traume (34).

GS se može klasifikovati kao: jednostavan (distonija prisutna samo tokom pisanja), progresivan (širenje distonije na druge manuelne zadatke, npr. brijanje, kucanje, jedenje..), i kompleksan (distonija pri brojnim manualnim radnjama od početka bolesti). Kod oko 25% bolesnika sa GS distonija se širi proksimalno ili na drugu, nezahvaćenu ruku ukoliko počnu da je koriste za pisanje. Spontane remisije su retke, opisane su u oko 5% bolesnika, sa većom verovatnoćom javljanja u ranoj fazi bolesti (34). *Mirror* distonija, jedna od ključnih motornih karakteristika distonije, tipično se javlja u GS. Predstavlja distoničke položaje, tremor ili trzaje ruke koja miruje tokom pisanja suprotnom rukom (obično nedominantnom i nezahvaćenom distonijom) (81).

1.5.1.3. *Fokalne distonije nespecifične za zadatak*

1.5.1.3.1. Blefarospazam

Kliničke prezentacija blefarospazma (BS) obuhvata nevoljne spazme mišića *orbicularis oculi* (OO), apraksiju otvaranja kapaka (“*Apraxia of eyelid opening*” (AEO)) i učestalo treptanje. BS se obično javlja između 5. i 7. decenije života.

Kao što je Marsden (82) prvi naglasio, BS odlikuju stereotipni, obostrani i sinhroni spazmi mišića OO. Spazmi mogu biti kratki ili produženi, dovodeći do sužavanja ili

zatvaranja kapaka (83). Zadaci koji zahtevaju pažnju obično redukuju trajanje i učestalost spazama. Nije poznato da li se različiti tipovi spazama manifestuju sekvencijalno tokom trajanja bolesti ili grupišu u različite klastere koji definišu podtipove bolesnika (84).

Mnogi bolesnici sa BS imaju AEO koju karakteriše tranzitorna nemogućnost voljnog podizanja kapaka (tj. otvaranja očiju) bez očiglednog spazma mišića OO i uprkos snažnoj kontrakcija *m. frontalis*-a. AEO je posledica nevoljne kontrakcije pretarznog dela mišića OO koji antagonizuje podizanje kapaka. Pozitivan efekat botulinskog toksina aplikovanog u pretarzalni region kod izolovane AEO ili u okviru blefarospazma, snažno sugeruje prisustvo pretarznog blefarospazma. Izolovana pojava AEO može biti posledica nemogućnosti kontrakcije *m. levator-a palpebrae* (84).

Pokazano je da učestalost treptaja u mirovanju i tokom konverzacije veća kod bolesnika sa blefarospazmom nego kod zdravih kontrola. Učestalo treptanje u miru može prethoditi pojavi spazama OO, predstavljajući tako frustrnu formu BS (84).

Kod bolesnika sa BS postoji veća tendencija širenja distonije na susedne (najčešće oromandibularne i cervikalne) regione nego u drugim formama fokalne distonije. Procenjuje se da se distonije širi unutar prvih 5 godina od početka bolesti kod približno dve trećine obolelih sa blefarospazmom (85,86). Pretpostavlja se da uzroci bržeg širenja distonije u BS mogu biti: a) prisustvo genetskog polimorfizma DYT1 gena koji je predisponirajući faktor za neke forme generalizovane distonije ranog početka (87); b) starost bolesnika. Starije životno doba može modulirati bazične mehanizme patofiziologije distonije, kao što su intrakortikalna inhibicija, i kortikalne telesne mape u primarnom sensorimotornom korteksu (88) čineći bolesnika sa BS "vulnerabilnijim" na širenje distonije.

Senzorni simptomi u BS obuhvataju osećaj grebanja i peckanja u očima, suvo oko, fotofobiju, a pristupi su kod oko 22% do 57% bolesnika (89). Uglavnom se javljaju mesecima ili godinama pre BS i rezistentni su na lokalnu terapiju (84). Oftalmološka oboljenja mogu trigerovati BS kod značajnog broja predisponiranih bolesnika. Po analogiji sa distonijom ruke specifičnom za zadatak, ovo može biti posledica pojačanog refleksnog treptanja na senzorne simptome (84).

Senzorni trik u formi lakog dodira dela lica, podizanja gornjeg kapka ili obrve, nošenja sunčanih naočara, govora, pevanja, žvakanja je prisutan kod oko 70% bolesnika sa BS i olakšava održavanje očiju otvorenim (90).

BS i AEO mogu biti deo drugih neuroloških oboljenja, kao što su progresivna supranuklearna paraliza i kortikobazalna degeneracija.

1.5.1.3.2. Spazmodični tortikolis

Cervikalna distonija (CD), poznata i kao spazmodični tortikolis (lat. *Torticollis spasmodica* - TS) je najčešća forma fokalne distonije sa prevalencijom od 5.9 na 100000 (91). Prosečni uzrast na početku bolesti je 5. dekada. CD je hronično oboljenje, ali određeni broj bolenika može imati remisije, obično tranzitorne (92). Karakteriše se nevoljnim položajem glave uzrokovanim nevoljnim spazmima, trzajima ili tremorom (ili kombinacijom). Često je udružena sa bolom u vratu.

Klinička klasifikacija CD se zasniva na tipu pokreta i poziciji glave kod obolelih. Najčešća forma je rotatorni tortikolis (>50%), zatim latero i retrokolis, dok su anterokolis i kompleksne forme CD (u kojima se ne može identifikovati dominantna forma) nešto ređe. Bolesnici često imaju kombinaciju različitih patoloških obrazaca, uključujući i slučajeve kada se dominantna komponenta može identifikovati (77,93).

Različiti senzorni trikovi, kao što su dodir kontralateralne strane lica, ali ipsilateralne u pravcu rotacije glave, mogu privremeno poboljšati nevoljni pokrete vrata. Kao i kod drugih formi distonije, stres pogoršava, a relaksacije poboljšava simptome CD (67).

1.5.2. Genetske forme distonije

1.5.2.1. *DYT-TOR1A (DYT1)*

DYT-TOR1A distonija obično se prezentuje kao distonija ekstremiteta u detinjstvu. Simptomi kasnije progrediraju na druge delove tela, sa karakterističnom poštedom vrata i lica (54). Klinička ekspresija je veoma varijabilna i kreće se u rasponu od teške generalizovane distonije sa početkom u dečjem uzrastu, do kasne fokalne distonije. Fenotipska varijabilnost se može videti i u okviru iste porodice. Oko dve trećine nosilaca mutacije ostane tokom života kao asimptomatska forma bolesti, zbog redukovane penetrantnosti gena (94). Računa se da ako se distonija ne ispolji do 28 godine, nosioci

mutacija ostaju asimptomatski (18). Pokazano je da je duboka moždana stimulacija visoko efikasna terapijska opcija (95).

1.5.2.2. *DYT-THAP1 (DYT6)*

DYT-THAP1 distonija se obično manifestuje kao rana, progresivna distonija koja dominantno zahvata kranicervikalni region (spazmodična disfonija, oromandubularna disfonija, tortikolis) i mišiće gornjih ekstremiteta, a u poređenju sa DYT1, uglavnom ostaje fokalne ili segmentne distribucije (96,97). Kao i kod DYT-TOR1A, penetrantnost u DYT-THAP1 je veoma redukovana (oko 50%), sa varijabilnom kliničkom ekspresijom (98). Duboka moždana stimulacija se smatra dobrom terapijskom opcijom, iako je ukupni efekat lošiji nego kod DYT1 distonije (99).

1.5.2.3. *DYT-GNAL(DYT25)*

GNAL mutaciju uzrokuju cervikalnu ili kranijalnu distoniju koja se obično prezentuje u tridesetim godinama života, ali sa mogućim širokim rasponom početka simptoma, od 7 do 54 godine (61). Klinička slika može podsećati na standardnu, sporadičnu, neprogresivnu, izolovanu cervikalnu distoniju, sa dobrom reakcijom na botulinski toksin (62).

1.5.2.4. *Dopa responsivna distonija*

Dopa responsivna distonija (DRD) predstavlja klinički i genetski heterogenu grupu poremećaja koja se tipično manifestuje kao distonija donjih ekstremiteta sa diurnalnim fluktuacijama i odličnim odgovorom na levodopa. Obično se ispoljava kao akciona distonija nogu koja dovodi do *equinovarus* položaja stopala i kompromituje hod i stabilnost. Tokom prve 2 decenije života, distonija obično progredira do segmentne ili generalizovane forme distonije, ostajući najizraženija na donjim ekstremitetima (100). Opisane su ređe prezentacije DRD u formi parokizmalne, naporom indukovane distonije donjih ekstremiteta (101), ili rekurentnih padova (102). Diurnalne fluktuacije su zabeležene kod 56-80% bolesnika.

Intenzitet diurnalnih fluktuacija se smanjuje sa starenjem, gotovo potpuno nestajući do 3. decenije (100).

Atipične kliničke karakteristike DRD (GTP-CH1 deficit) obuhvataju: okulogirne krize (103), "gegav" hod, generalizovana hipotonija, proksimalne slabosti (104). Neki bolesnici, posebno deca, mogu imati življe mišićne reflekse (105), klonus stopala (103), strijatni palac (distonička ekstenzija palca stopala u odsustvu znaka Babinskog), skoliozu, mioklonus, tikove. Zbog udruženosti distonije i piramidnog deficit kod dece, često se pogrešno dijagnostikuje kao cerebralna paraliza (100).

DRD se može prezentovati parkinsonizmom (rigiditet, bradikinezija, tremor) (106), posebno sa početkom posle 15. godine života (64). Dok je distonija najčešća inicijalna prezentacija GTP-CH-1 deficita ranog početka, kod adultne forme bolesti česta je slika levodopa-responsivnog parkinsonizma koji podseća na idiopatsku Parkinsonovu bolest (105,107).

Nemotorni simptomi kao što su depresija, anksioznost, opsesivno-kompulzivni poremećaj su prepoznati kao deo kliničkog spektra GTP-CH-1 deficita (66,107).

1.5.3. Funkcionalna distonija

Funkcionalna (psihogena) distonija predstavlja drugi najčešći, i dijagnostički verovatno najteži FnevP (108). Aktuelni dijagnostički kriterijumi za FnevP se zasnivaju na nepodudarnosti i nekonzistentnosti u toku bolesti i neurološkom nalazu, naglašavajući značaj „pozitivne“ dijagnoze, pre nego dijagnoze *per exclusionem* (48). Nedavno je predloženo da znaci nepodudarnosti i nekonzistentnosti nisu isti, već u potpunosti specifični za različite fenotipove FnevP (45).

Specifičan fenotip fiksne distonije je ustanovljen kao prototip FunkD (109). Fiksna distonija se tipično javlja kod mlađih žena, karakteriše je naglo nastali fiksni, abnormalni položaj zahvaćenog ekstremiteta, obično precipitiran minornom perifernom traumom. Abnormalni položaj je često praćen ranim i izraženim bolom, ponekad ispunjavajući kriterijume za sindrom hroničnog regionalnog bola (*chronic regional pain syndrome* CRPS) (109). Poslednjih godina su prepoznate nove forme FunkD koje su prezentovane

abnormalnim položajem vrata, lica ili vilica (110), paroksizmalnim poremećajima (111) ili u starijem životnom dobu (112). Ovi fenotipovi su često u formi fazičnog, umesto toničkog distoničkog pokreta (78.4% slučajeva) (110), ili u potpunosti bez fiksne distonije (112). Takođe, dodatni nevoljni pokreti (trzaji, tremor, poremećaji hoda) i/ili drugi funkcionalni neurološki simptomi mogu biti prisutni u FunkD (109–112). U pojedinim slučajevima su zabeleženi placebo-like odgovori na botulinski toksin (113) ili transkranijalnu magnetnu stimulaciju (114).

Usled nedostatka prospektivnih studija, malo se zna da li i kako gore pomenute kliničke karakteristike, uključujući obrazac distoničnih pokreta (tonički vs. fazički), distribucija distonije (ekstremiteti vs. aksijalna afekcija), ili demografske karakteristike (mlađi vs. stariji pacijenti) utiču na tok bolesti, odgovor na terapiju ili placebo, i ukupni ishod bolesti (45,48,115–117). Podaci iz studija koje obuhvataju pacijente sa FnevP, uključujući FunkD, sugerišu da je opšta prognoza FunkD veoma loša, iako je obrazac progresije varijabilan (116,117).

1.5.4. Nemotorne karakteristike distonije

1.5.4.1. Fokalne i genetske forme distonije („organske distonije“)

Uprkos uobičajenoj „motornoj“ definiciji distonije, brojne studije ukazuju da osim poremećaja pokreta, u distoniji postoje druge, nemotorne karakteristike kao što su abnormalnosti u senzornim i perceptivnim funkcijama, neuropsihijatrijskim i kognitivnim domenima, kao i poremećaji spavanja (118,119). Nemotorni poremećaji mogu biti povezani sa disfunkcijom ključne mreže kortiko-strijato-talamo-kortikalnih krugova koji osim uloge u motornim funkcijama, imaju značaja u procesuiranju nagrade, senzornih i kognitivnih informacija (119).

Blagi senzitivni simptomi, kao što je osećaj neprijatnosti u vratu, mesecima mogu prethoditi razvoju CD, kao i osećaj suvog oka pre pojave BS, ili iritacije u grlu pre razvoja SD (120). Bolesnici ponekada interpretiraju distonične pokrete kao pokušaj smanjenja ove senzorne neprijatnosti (67). Bol vezan za distoniju je prisutan kod oko 70% bolesnika sa CD i do 30% sa FDR i GS (121). Jedan od razloga zašto je bol tako značajan deo kliničke slike

distonije je snižen prag bola kod ovih bolesnika, čak i u delovima tela koji nisu zavaćeni distonijom (122). Pojačan doživljaj bola može biti povezan sa izmenama u somatosenzornom sistemu.

Senzorni trik (franc. *geste antagoniste*) se definiše kao voljna aktivnost koja specifično koriguje abnormalni položaj ili olakšava distonički pokret (44). Ukazuje na ulogu senzornog aferentnog inputa koji tranzitorno menja eferentni motorni output u distoniji. Najveća učestalost opisana je u CD, do 70% bolesnika, dok je u drugih formama fokalne distonije ređe prisutna (119). Elektrofiziološke studije su pokazale da senzorni trik menja EMG aktivaciju, čak i pre kontakta ruke sa licem (123). Iako je patofiziologija senzornog tika nepoznata, pretpostavlja se da je povezan sa izmenjenom sensorimotornom integracijom.

Specifični senzorni ispadi su potvrđeni i određenim eksperimentalnim tehnikama. Povišen prag vremenske i prostorne taktilne diskriminacije pokazan kod adultnih primarnih distonija u zahvaćenim i nezahvaćenim regionima tela, bez korelacije sa težinom simptoma (124), kao i kod rođaka prvog i drugog stepena obolelih od distonije (125). Simptomatski i asimptomatski nosioci DYT1 mutacije imaju poremećenu vremensku, ali ne i prostornu taktilnu diskriminaciju (126). Opisani nalazi ukazuju da je senzitivni poremećaj moguća primarna endofenotipska karakteristika distonije (119) (detaljnije je opisano u poglavlju patofiziologija distonije).

Mentalna rotacija delova tela (mentalna simulacija pokreta) (127), vođena je centralnom „telesnom šemom“ koja zavisi od očuvanosti mreže koja je uključena u integraciju senzornih informacija sa motornim akcijama (128). Poremećena mentalna rotacija je prisutna u FDR i CD (129). Sličan nalaz postoji kod manifestnih i nemanifestnih nosilaca DYT1 mutacije koji u odnosu na zdrave kontrole sporije određuju lateralizaciju različitih delova tela (130).

Brojni nalazi ukazuju da poremećaj senzornog inputa, kao i njegovo procesuiranje predstavljaju primarni proces u distoniji (119).

Kliničke opservacije čestog komorbidnog prisustva depresije i anksioznosti kod bolesnika potvrđene su brojnim studijama koje su se bavile psihijatrijskom pozadinom obolelih od distonije (119). U studiji koja je analizirala 89 bolesnika sa različitim formama fokalne distonije, pokazano je da je 57.3% obolelih imalo neko psihijatrijsko oboljenje (u

poređenju sa 24.1% zdravih kontrola i 34.6% bolesnika sa hemifacijalnim spazmom) koje se javljalo godinama pre početka distonije. Uzrast, trajanje i težina distonije, kao i efekat botulinskog toksina se nisu razlikovali kod obolelih od distonije sa ili bez psihijatrijskih simptoma, što je sugerisalo da su psihijatrijske smetnje pre primarna karakteristika nego posledica distonije (131). Depresivni poremećaji su češći u CD, BS, SD i FDR u poređenju sa zdravim kontrolama, a u FDR je česta pozitivna porodična anamneza za depresiju (132–135). Osim u jednoj studiji (132), težine depresije uglavnom nije bila u korelaciji sa težinom distonije (134,136). Takođe, manifestni i nemanifestni nosioci DYT1 mutacija imaju povećan rizik od rekurentne depresije, bez povezanosti sa težinom motornih simptoma (137).

Brojne studije konzistentno ukazuju na značaj depresije u distoniji, sugerišući depresiju kao primarni nemotorni poremećaj, dok uloga drugih psihijatrijskih poremećaja u distoniji zahteva dodatno ispitivanje (119).

Sa druge strane, pitanje povezanosti anksioznosti i distonije nije u potpunosti jasno. Velika učestalost anksioznih poremećaja kod bolesnika sa fokalnim distonijama je pokazana u više istraživanja (detalje videti u revijskom radu Stamelou i saradnika (119)). Međutim, usled metodoloških ograničenja, ovi nalazi se ne mogu tumačiti kao potpuno validni. Novije, metodološki dobro vođene studije ne potvrđuju ove nalaze kod fokalnih (131), kao ni kod DYT1 distonije (137).

Jasno kognitivno oštećenje u izolovanoj fokalnoj (138) ili genetskoj distoniji (139) nije potvrđeno dosadašnjim istraživanjima. Mogući poremećaj pažnje i suptilne kognitivne izmene povezane su sa ometajućim efektom abnormalnih pokreta i bola, posebno zato što je nakon aplikacije botulinskog toksina dolazilo do normalizacije kognitivnog stanja (140).

Poremećaji spavanja koji se često opisuju u distoniji, uglavnom su u korelaciji sa depresijom, tako da nije jasno da li predstavljaju primarni poremećaj u distoniji (141,142).

1.5.4.2. Funkcionalne distonije – psihijatrijska osnova i psihološke teorije

Nozologija i procena funkcionalnih (psihogenih) neuroloških poremećaja (FNP) ima dugu istoriju, ali i dalje predstavlja predmet debata i ispitivanja (143). Ključni problem predstavlja istinsko patofiziološko razumevanje, sa brojnim etiološkim teorijama o funkcionalnim poremećajima koje se sve mogu smestiti u jedan od dva osnovna koncepta:

Morfološko-kliničke korelacije u različitim formama distonije

„mozak“ (engl. *brain*) ili „um“ (engl. *mind*) (108). Tradicionalno, izraz „konverzivni poremećaj“ (najbliži ekvivalent FNP prema DSM-IV kriterijumima) opisivao je pseudoneurološke simptome koji se nisu mogli dovesti u vezu sa nervnim sistemom ili sa pretvaranjem, ali se smatralo da su udruženi sa psihološkim faktorima (144).

Prvu pravu psihološku teoriju funkcionalnih poremećaja postavio je Freud i ona je u literaturi poznata pod nazivom „afekat-trauma model“. U normalnim okolnostima, kada je neko iskustvo praćeno intenzivnim afektom, afektivni naboj biva rasterećen motornim ili verbalnim reagovanjem, a sećanje na događaj se povezuje sa drugim svesnim psihičkim sadržajima i postepeno bleđi. Kod funkcionalnog poremećaja, afekat prouzrokovan traumatskim iskustvom usled nemogućnosti rasterećenja ostaje uklješten, a za njega vezano sećanje biva odsečeno od asocijativnih veza sa ostatkom svesti te ne podleže normalnom zaboravljanju. Ukupna količina ekscitacije raste u CNS, te dolazi do rasterećenja konverzijom u telesni simptom. Sećanje na traumatsko iskustvo koje je prividno zaboravljeno ostaje prisutno u svesti u vidu simptoma koji su „prerušena sećanja na traumatsko iskustvo“ (145).

Psihološke teorije koje nastaju od osamdesetih godina prošlog veka kod funkcionalnih poremećaja pronalaze *aleksitimični obrazac (a-lexy-thymia tj. bez reči za osećanja)* (146), *operatno mišljenje* (karakterističan stil mišljenja koji je logičan, ali lišen imaginacije zbog kojeg njihova osećanja ne mogu da budu procesuirana pa se nesvesni sadržaji direktno izražavaju kroz somatski kanal) (147) i *teškoće u mentalizaciji*. Mentalizacija je koncept koji bi mogao da objedini sve gore navedene pojmove, a moglo bi se reći da je dobra mentalizacija suprotnost aleksitimiji (148). Mentalizovati znači biti u kontaktu (delom svesno, delom predsvesno) sa sadržajem koji se događa u našem umu, ali i u umu drugoga- *videti sebe spolja i druge iznutra*. Bliska je konceptu teorije uma, ali toj teoriji dodaje afektivnu komponentu. Težina funkcionalnog poremećaja često korelira sa stepenom oštećenja mentalizacije (149).

Disocijacija kao mehanizam odbrane je takođe kandidat da ujedini sve ostale mehanizme u objašnjenju nastanka funkcionalnih poremećaja. Disocijacija predstavlja slom integrisanog psihološkog funkcionisanja, štiti psihički aparat od reaktiviranja trauma i predstavlja alternativu kada su borba ili bekstvo nemogući. Holandski psihotraumatolog Ono Van der Hart, stavlja disocijaciju na centralno mesto u nastajanju histerije i smatra da se u

osnovi svih funkcionalnih poremećaja nalazi disocijacija. On razlikuje dve vrste disocijacije: *somatoformnu i psihoformnu disocijaciju*. Somatoformna disocijacija nastaje usled kumulativne traumatizacije koja je vezana za nedovoljno dobro psihološko okruženje (engl. *holding*) tj. izostajanje podrške, empatije i brige, a neprorađen emocionalni naboj se u ovom slučaju manifestuje telesnom simptomatologijom. Psihoformna disocijacija nastaje češće kao reakcija na snažne traumatske situacije i manifestuje se smetnjama vezanim za psihološku sferu (amnezija, fuga) (150).

Sve psihijatrijske poremećaje možemo uslovno da razumemo na dve dimenzije, prva je nivo funkcionisanja (neurotski, granični ili psihotični), a druga specifičan tip adaptacije (npr. opsesivni tip adaptacije, može se rasporediti na neki od tri nivoa funkcionisanja kada razlikujemo opsesivnu neurozu, opsesivni poremećaj ličnosti, i na kraju psihozu sa opsesivnim elementima). Iz te perspektive funkcionalna tj. konverzivna simptomatologija se može manifestovati na tri nivoa, te govorimo o konverzivnom poremećaju u užem smislu (neurotskoj histeriji), histrioničnom poremećaju ličnosti (granični nivo funkcionisanja, viši i niži), te histeričnoj psihozi (psihotično funkcionisanje). Razumevanje postojanja funkcionisanja i na psihotičnom delu spektra je važno za razumevanje teških kliničkih slika psihoformne i somatoformne disocijacije. Izražena psihoformna disocijacija objašnjava slike disocijativnog poremećaja identiteta i “histerične psihoze” gde postoje poremećaji percepcije i mišljenja. Izražena somatoformna disocijacije može da objasni teške kliničke slike fiksnih distonija koje se neretko završavaju amputacijom i fenomene kao što su apotemnofilija i ksenomelija (doživljaj dela tela kao stranog i želja da se deo tela amputira).

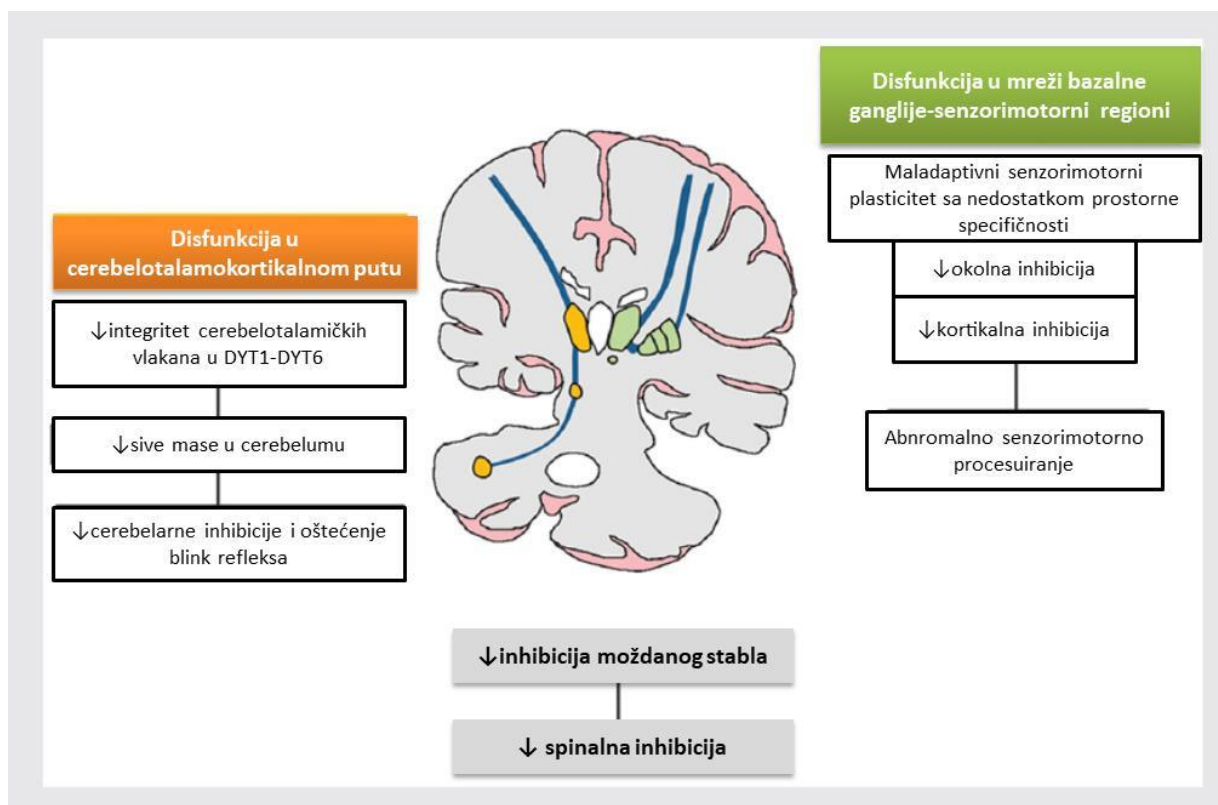
DSM-IV klasifikacija je kao dijagnostički kriterijum zahtevala prisustvo psihološkog faktora jasno povezanog sa početkom bolesti (144). Međutim, nova otkrića vezana za neurobiološku vulnerabilnost (151–154), fizičku traumu (155), socijalno i porodično modelovanje (156), ranu traumu (157,158) i profil ličnosti (106) pomeraju fokus sa traume i psiholoskog stresa. Novije studije pokazuju da u poređenju sa bolesnicima sa organskim nevoljnim pokretima, bolesnici sa FNP čak imaju iste skorove na odgovarajućim psihijatrijskim skalama (160). DSM-5 više ne zahteva prisustvo psihološkog faktora ili jasnu povezanost psihološkog stresa sa pojavom neuroloških simptoma (DSM5), što ne znači da psihološki faktor nije prisutan (161). Međutim, i dalje je veoma važno identifikovati širok spektar različitih psihijatrijskih komorbiditeta (depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti),

koji se često opisuju kod bolesnika sa FNP (117,157,162), pošto su udruženi sa lošijim ishodom (117).

Sa druge strane, većina istraživanja se bavi FNP kao celinom (117,158,162), dok se veoma malo zna o specifičnoj patogenezi funkcionalne distonije (FunkD) (109,115), verovatno najteže forme FnevP/FNP, često praćene kompleksnim senzornim (109) ili psihijatrijskim poremećajima (163,164). Uprkos činjenici da se izolovane („primarne“) distonije (PrimD) tradicionalno smatraju isključivo motornim poremećajem, sve je više dokaza koji ukazuju na prisustvo psihijatrijskih smetnji, posebno anksioznosti i depresivnosti, čak pre pojave distoničnih pokreta (131,165). Veza između psihijatrijskog komorbiditeta i PrimD je nepoznata (166). Ta vrsta relacije je hipotetički još značajnija u FunkD.

1.6. Patofiziološka osnova distonije

Glavna fenomenološka karakteristika distonije je definisana prirodom kontrakcije antagonističkih mišića koja je često repetitivna i izvodi se po utvrđenom obrascu; ovaj obrazac karakteriše distoniju, bez obzira na zahvaćeni region, uzrokujući pokrete uvrtnja ili abnormalne položaje (167). Pitanje patofiziološke osnove distonije delimično je razjašnjeno poslednjih 20-ak godina kada su brojne neurofiziološke i neurovizuelizacione studije identifikovale funkcionalne abnormalnosti u BG-senzorimotornoj mreži (83), a nedavno i u cerebello-talamo-kortikalnim vezama (168,169) (Slika 6).



Slika 6. Pregled glavnih patofizioloških mehanizama koji su u osnovi distonije. Neurofiziološke studije identifikovale su funkcionalne poremećaje u dva sistema: mreža bazalne ganglije-senzorimotorni korteks i cerebelotalamokortikalni putevi (167).

Distonija je generalno posmatrana kao bolest BG. Iako nema jasne neurodegeneracije, nalazi neurofizioloških studija, kao i pozitivan efekat DBS GPi govore u prilog afekcije BG. Međutim, sada se zna da patofioziologija distonije obuhvata mnogo šire mreže, posebno unutar kortiko-strijato-talamo-kortikalnih krugova i njihovih veza sa cerebelumom, moždanim stablom i kičmenom moždinom (167). Pretpostavlja se da su ove promene u osnovi kliničkih karakteristika distonije, kao što su mišićna ko-kontrakcija i prelivanje, senzorni trik, ustaljeni obrazac pokreta (170).

Neurofiziološke studije sugerišu da patofiziološki supstrat distonije predstavljaju 3 osnovna mehanizma (171):

- **gubitak inhibicije** na nivou korteksa, moždanog stabla i kičmene moždine
- **narušena somatosenzorna obrada i senzorimotorna integracija**
- **abnormalan plasticitet** senzorimotornih krugova

Neurovizuelizacione studije uvode novu, dodatnu perspektivu, i uz već postojeće stavove o patofiziologiji distonije, donose **koncept poremećaja mreže**. Postavlja se pitanje da li su ove promene posledica amplifikacije i dezorganizacije postojećih funkcionalnih sistema ili aktivacije pogrešnih motornih programa.

Međutim, uprkos ovim saznanjima, i dalje ostaje pitanje veze između ovih modela i promena u motornoj kontroli viših moždanih struktura koje su odgovorne za simptome distonije (171).

1.6.1. Gubitak inhibicije

Osnovna karakteristika distonije je pokret u višku. Elektromiografski (EMG) zapisi su pokazali patološki produženu EMG aktivnost, ko-kontraksiju antagonističkih mišića i „prelivanje“ aktivnosti na mišiće koji ne učestvuju u pokretu. Izmene u inhibitornim krugovima su pokazane na nivou kičmene moždine, moždanog stabla i korteksa (83). Studije transkranijalne magnetne stimulacije (TMS) su ukazale na različite kortikalne inhibitorne krugove (172), od kojih su mnogi oštećeni u distoniji. Narušena intrakortikalna inhibicija može biti prisutna u obe hemisfere iako su simptomi unilateralni (171). Međutim, s obzirom na to da su promene intrakortikalne inhibicije prisutne i u drugim neurološkim oboljenjima, pa čak i u funkcionalnoj distoniji, postavlja se pitanje direktne veze između gubitka inhibicije i distonije (173,174), tj. kako se nespecifični deficit intrakortikalnih inhibitornih krugova pretvara u tipičnu distoničnu mišićnu aktivnost. Pretpostavlja se da pri ostvarivanju specifičnog voljnog pokreta mozak mora da suprimira druge moguće pokrete. Na ovaj način motorni korteks proizvodi precizniji pokret, kao što okolna inhibicija senzornog sistema omogućava tačniju percepciju (175).

Neuronanatomski supstrat intrakortikalne inhibicije najčešće se interpretira u kontekstu disfunkcije BG. Pretpostavlja se da direktni krug BG omogućava izvršenje željenih pokreta, dok indirektni krug inhibira neželjene pokrete (175). Prema jednoj od teorija, osnova distonije je neravnoteža između direktnog i indirektnog puta, pri čemu je direktni put prekomerno aktivan (53) što vodi do ekscesivnih pokreta i gubitka okolne inhibicije. Sa druge strane, s obzirom na činjenicu da cerebelum ima ulogu u kortikalnoj ekscitaciji, a da se ova

njegova funkcija smanjuje tokom TMS-a kod zdravih ljudi, ali ne i kod obolelih od distonije, postavljena je hipoteza da i cerebelum učestvuje u oštećenju intrakortikalne okolne inhibicije (176).

Pitanje okolne inhibicije najbolje je proučeno u GS ili u drugim za zadatak specifičnim distonijama. Kod ovih bolesnika oštećenje intrakortikalne inhibicije doprinosi otežanom preciznom izvođenju motorne komande i pojavi fenomena preliivanja (177,178). Pokazano je da čak i zamišljanje abdukcije kažiprsta dovodi do izmene okolne intrakortikalne inhibicije kod bolesnika sa GS (179).

Ipak, u ovom trenutku nema definitivnih dokaza da je gubitak inhibicije povezan sa specifičnom disfunkcijom unutar mreže BG ili cerebeluma.

1.6.2. Senzorne abnormalnosti

Drugo značajno pitanje u patofiziologiji distonije je oštećenje senzorne ili perceptivne funkcije ili „senzomotorne integracije“. Senzomotorna integracija predstavlja proces u kome se senzorna informacija koristi za planiranje, nadgledanje i izvršenje voljnog pokreta, kao neka vrsta senzornog duplikata izvršenog pokretea (180).

Iako se distonija generalno smatra čistim motornim poremećajem, senzitivne smetnje u vidu bola i parestezija često predstavljaju prve simptome koji mogu da prethode distoniji (181). Ovi bolesnici imaju i blag senzorni deficit u okviru kog postoji oštećenje razlikovanja senzornih stimulusa u oba domena, i vremenskom i prostornom (124). Pokazano da je prag vremenske diskiminacije taktilnih stimulusa, koja predstavlja meru somatosenzorne obrade (eng. *tactile temporal discrimination threshold*-TDT) konzistentno povišen u izolovanoj distoniji, bez obzira na distirbuciju i težinu motornih simptoma (182). Značajno je naglasiti da su senzorni poremećaji prisutni i u nezahvaćenim delovima tela, ali kod zdravih rođaka obolelih od naslednih generalizovanih distonija (183).

U prilog ovome govore i podaci da upliv senzornih aferentnih signala može da moduliše distonične simptome. Dobro poznati klinički znak je “senzorni trik”, posebno jasno definisan u CD gde dodirivanje nekog dela lica ili vrata može da poboljša distoniju i olakša

motornu kontrolu. Kod FDR, toničke vibracije ruke mogu pogoršati distonični pokret, dok ga lokalna anestezija može ublažiti (184).

Neuroanatomske strukture odgovorne za senzorne abnormalnosti u distoniji su bazalne ganglije, talamus, cerebelum, senzorni korteks i holinergički interneuroni.

Bazalne ganglije imaju ulogu „senzorne kapije“ koja filtrira senzorne informacije koje se propuštaju do motornog sistema. Uloga filtera se ostvaruje preko uticaja strijatuma na izlazne projekcije BG (GPI/STN) do talamusa i dalje do motornih kortikalnih regiona (185).

Iako su prisutni samo u oko 2% neuronske populacije strijatuma, holinergički interneuroni imaju značaj u moduliranju kortikostrijatnih ulaznih signala, tj. ekscitatornih aferentnih impulsa (186). Delimična efikasnost antiholinergičke terapije u distoniji potvrđuje ulogu holinergičke disfunkcije u patogenezi ovog oboljenja (187).

Sa druge strane, cerebelum ima značajan uticaj na somatosenzorni sistem. Za razliku od BG koje senzorne signale primaju indirektno, cerebelum dobija senzorne aferentne impulse direktno iz kičmene moždine kroz donje cerebelarne pedunkule, a zatim deluje na somatosenzorni prag u korteksu, kao i na somatosenzornu prostornu i vremensku diskriminaciju. Pokazano je da repetitivna TMS cerebeluma menja kortikalnu ekscitabilnost (171).

Poremećaji su prisutni i u samom senzornom korteksu. Studijama somatosenzornih evociranih potencijala i magnetneencefalografije kod bolesnika sa distonijom specifičnom za zadatak otkivena je dramatična dezorganizacija somatotopske/homunkularne reprezentacije prstiju obe ruke u primarnom senzornom korteksu. Abnormalna kortikalna prezentacija prstiju, koja može poticati od gubitka okolne inhibicije, predstavlja endofenotipski trag distonije (188).

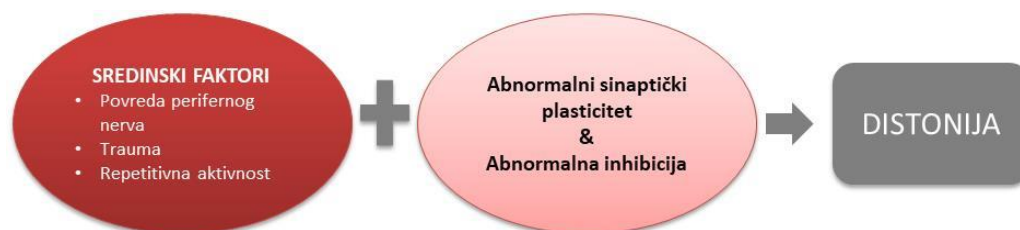
1.6.3. Maladaptivni plasticitet

Nalazi mnogih animalnih i humanih istraživanja ukazuju da je ključni faktor u distoniji poremećaj plasticiteta (189,190). Plasticitet predstavlja neuronski process koji leži u osnovi moždane sposobnosti da se adaptira zahtevima okruženja kao deo procesa učenja

(170,189,191). Iako je plasticitet normalna karakteristika nervnog sistema, maladaptivni plasticitet se može dogoditi u uslovima unutrašnjeg oštećenja mehanizama kontrole plasticiteta ili zbog sloma tih mehanizama usled prekomernog “treninga” (192). Najznačajniji modeli plasticiteta u mozgu sisara su dugotrajna potencijacija (Long term potentiation-LTP) i dugotrajna depresija (Long term depression-LTD). LTP se definiše kao dugotrajno pojačanje sinaptičke transmisije između dva neurona kao posledica njihove simultane stimulacije i najčešće se povezuje sa učenjem i dugotrajnom memorijom, dok LTD predstavlja dugotrajno smanjenje sinaptičke efikasnosti (189,193).

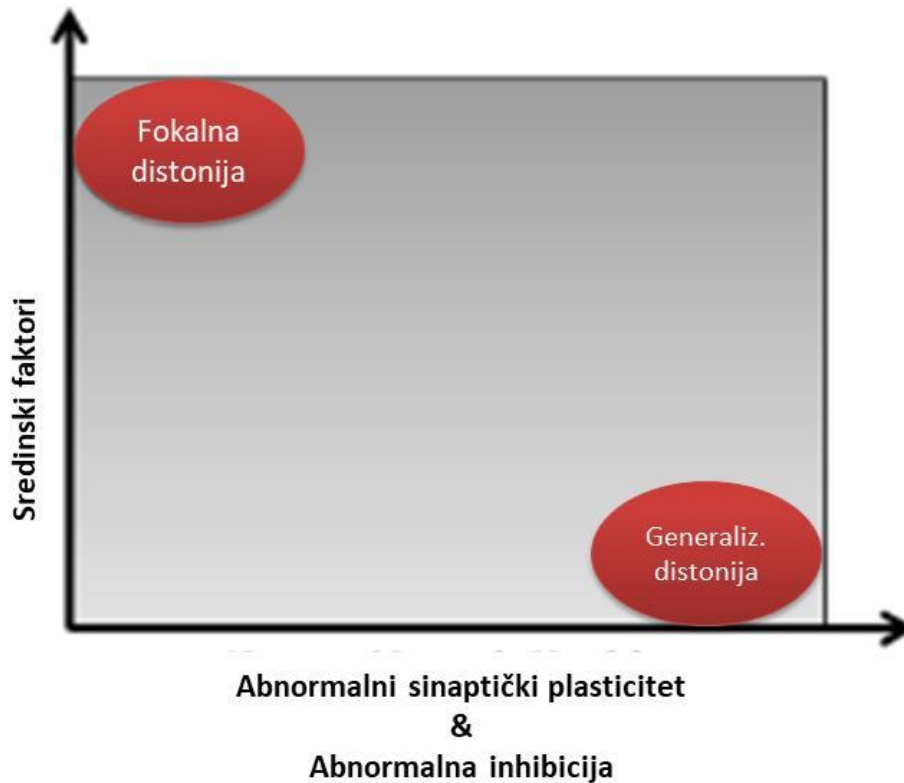
Pokazano je da je pojačanje sinaptičkog plasticiteta prisutno kod hereditarnih distonija bez obzira na kliničku ispoljenost (194), dok je kod bolesnika sa fokalnom distonijom prisutno u celom sensorimotornom sistemu, a ne samo u neuronalnim krugovima zahvaćenim distonijom (191), što sugerise da povišena sinaptička aktivnost može predstavljati faktor podložnosti ili endofenotipski trag. U prilog pretpostavci da pojačan plasticitet unutar sensorimotornih krugova može biti faktor podložnosti za pojavu distonije govori podatak da se distonija specifična za zadatak javlja samo kod pojedinih ljudi u uslovima ekstremnog treninga. U animalnim modelima je pokazano da prekomerni specifični trening indukuje promene u povezivanju senzornog i motornog korteksa dovodeći do pogrešne veze između senzornog ulaznog i motornog izlaznog signala (170). Ipak, to ne objašnjava selektivnost pojave distonije u uslovima repetitivne specifične aktivnosti tako da se predlaže dvofaktorska hipoteza nastanka fokalne distonije ruke specifične za zadatak (slika 7):

1. Faktori okruženja zavisni od korišćenja, npr. repetitivni trening ili periferna povreda;
2. Abnormalni mehanizmi plasticiteta unutar sensorimotornih krugova (190).



Slika 7. Dvofaktorska hipoteza u patofiziologiji distonije. Modifikovano prema radu Quartarone i Ruge 2018 (195)

Dvofaktorska hipoteza je značajna za okupacione distonije (grafospazam ili distonija muzičara) kod kojih se distonični položaj razvija ukoliko su repetitivnim pokretima promene plasticiteta dovedene do maksimuma. Uloga sredinskih faktora je manje značajna u trigerovanju generalizovane distonije gde se prisutne značajne strukturne promene plasticiteta (Slika 8) (195).



Slika 8. Značaj dvofaktorske hipoteze na spektar distonije. Modifikovano prema radu Quartarone et Ruge 2018 (195)

Neuroanatomske osnove kortikalnog plasticiteta smeštene su najverovatnije u BG i cerebelumu. Kod bolesnika sa primarnom distonijom postoji ekscesivna oscilatorna aktivnost 3-10 Hz u palidumu. Veličina palidalne oscilatorne aktivnosti je u korelaciji sa nevoljnom distoničnom mišićnom aktivnošću. Sa druge strane, neuroni BG, talamusa i korteksa pokazuju pojačanu sinhronizaciju neuronalne aktivnosti, što udruženo sa poremećenom i pojačanom oscilatornom aktivnošću može biti supstrat aberantnog plasticiteta BG i korteksa. DBS GPi svoju efikasnost u lečenju distonije verovatno ostvaruje desinhronizacijom ekscesivno sinhronizovane palidalne aktivnosti, uspostavljajući tako normalan plasticitet unutar sensorimotornog kruga. Postepeno kliničko poboljšanje nakon DBS GPi, za razliku od trenutnog u Parkinsonovoj bolesti, objašnjava se već formiranim

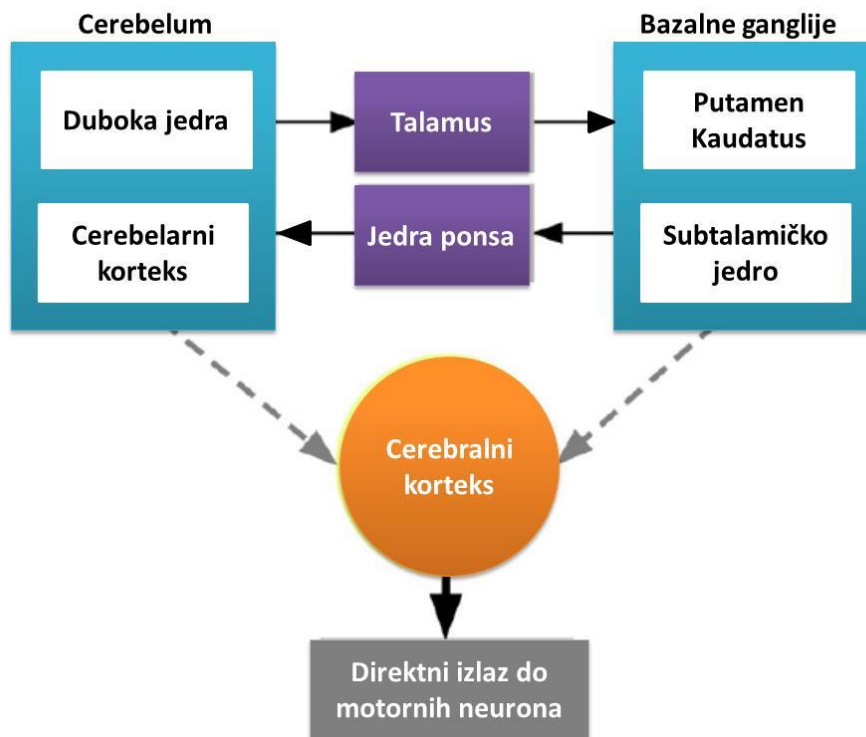
„lošim“ motornim obrascima kojima treba određeno vreme za remodelovanje u normalne motorne obrasce (171,189). Dodatno, pokazano je da cerebelum utiče na kortikostrijatnu LTD modulišući tako neuronalni plasticitet.

1.6.4. Neurofiziološke abnormalnosti kao poremećaj mreže

Iako prema klasičnom patofiziološkom modelu distonije BG imaju ključnu ulogu, sada postaje jasno da mnoge druge strukture, uključujući cerebralni korteks, cerebelum, talamus i moždano stablo doprinose nastanku poremećaja. Moždana disfunkcija u distoniji se može objasniti na principu mreže u kojoj oštećenje postoji na nivou pojedinačnog čvora, više čvorova ili na nivou aberantne komunikacije između čvorova (192). Model mreže u etiopatogenezi distonije može da objasni i objedini različite pretpostavljene mehanizme: abnormalnu senzomotoru integraciju, gubitak inhibicije i aberantni plasticitet. Prema ovom modelu, pogrešna obrada senzornih informacija uparena sa abnormalnom ekscitabilnošću unutar inhibitornih motornih krugova na različitim nivoima (kičmena moždina, moždano stablo, cerebelum, BG, korteks) rezultuje progresivno aberantnim plasticitetom u lokalnim i udaljenim čvorovima, dovodeći na kraju do distonije (171).

Prema tradicionalnom shvatanju, BG i cerebelum komuniciraju preko različitih talamičkih releja sa korteksom gde se organizuje finalni motorni izlaz. Mađutim, brojne animalne studije su pokazale da su BG i cerebelum međusobno povezani, omogućavajući putanje kojima funkcija (ili disfunkcija) jednog regiona može uticati na drugi region, a bez učešća korteksa (192,196) (Slika 9)

Ostaje otvoreno pitanje da li su izmene na različitim nivoima (kičmena moždina, somatosenzorni korteks, BG, cerebelum) uzrok, posledica ili epifenomen distonije.



Slika 9. Shematska prezentacija anatomske osnove poremećaja mreže u distoniji. Predstavljen je najčešće razmatrani mehanizam koji podrazumeva oštećenje u supkortikalnim vezama BG ili cerebeluma sa korteksom, dovodeći dalje do distonije kao finalnog motornog izlaza. Takođe, predstavljene su i supkortikalne komunikacije između BG i cerebeluma. Ovo je pojednostavljena shema koja ne prikazuje sve postojeće veze značajne za patofiziologiju distonije. Pune linije prezentuju dobro poznate, direktne puteve, a ispekidane linije predstavljaju indirektno puteve, koji uključuju jednu ili više konekcija do cilja. Modifikovano prema radu Neychev et al. (192)

1.6.5. Uloga cerebeluma u patogenezi distonije

Brojni animalni modeli distonije su pokazali da je distonija povezana sa poremećajem aktivnosti cerebelarnog korteksa, sa posledičnim poremećajem izlaznih cerebelarnih puteva, sugerišući da cerebellum predstavlja ključni čvor u mreži koja dovodi do ekspresije distonije (56). Animalni (mišji) model sindroma distonija-parkinsonizam naglog početka ukazuje da je aberantna cerebelarna aktivnost neophodna kao “*second heat*” koji menja aktivnost BG što dalje uzrokuje distoniju (197). Iako podaci iz humanih studija ukazuju na nedvosmisleni vezu cerebeluma i distonije, nije u potpunosti jasno da li je uloga cerebeluma uzročna, dopunska ili kompenzatorna (56).

Postoji veliki broj neurovizuelizacionih studija koje su pokazale izmene u cerebelumu u različitim formama distonije, ukazujući na različite patofiziološke modele oštećenja cerebeluma u distoniji. Korišćenjem morfometrije zasnovane na vokselima (eng. *Voxel-based morphometry* VBM), povećanja ili smanjenja sive mase (SM) su opisana u cerebelumu u sporadičnim formama distonije, uključujući distonije nespecifične za zadatak kao što su CD i BS (198–200), distonije specifične za zadatak kao SD i GS (201–203), kao i u naslednim formama (204,205). Korišćenjem difuzione tenzorske magnetne rezonance (DT-MR), promene u beloj masi (BM) su zabeležene u cerebelumu kod sporadičnih distonija, (200), i u cerebello-talamo-kortikalnom traktu kod nosilaca DYT1 i DYT6 mutacija (169,204). Pokazano je da su promene u cerebello-talamičkom traktu prisutne kod sporadičnih i naslednih distonija, dok su izmene u talamo-kortikalnom delu puta viđene samo kod nemanifestnih nosilaca DYT mutacija ili u nezahvaćenim delovima tela kod bolesnika sporadičnom distonijom (169). Funkcionalna MR je pokazala poremećenu aktivaciju cerebeluma tokom izvođenja različitih senzomotornih zadataka kod bolesnika sa blefarospazmom (206) i grafospazamom (207). Carbon i saradnici (208) su opisali značajno povećanje aktivnosti u levom cerebelarnom korteksu i desnom premotornom i donjem parijetalnom regionu tokom sekvencijalnog učenja kod bolesnika sa DYT1, ali ne i DYT6 mutacijama. Takođe, povećanje premotorne kortikalne aktivnosti povezane sa učenjem kod DYT1 nosilaca je koreliralo sa stepenom oštećenja cerebelarnog puta (208), u skladu sa izraženijim oštećenjem cerebello-talamičkog puta kod DYT1 nego kod DYT6 nosilaca (204). Pretpostavljeno je da su veličina i prostorna raširenost mikrostrukturnih poremećaja veći kod DYT1 nego kod DYT6 bolesnika (klinički više lokalizovan fenotip), sugerišući da DYT1 distonija može predstavljati neurorazvojni poremećaj mreže (209). S obzirom da je strijatna aktivacija prisutna u motornom učenju kod zdravih osoba, a da kod DYT1 nosilaca postoji poremećaj metaboličke aktivnosti u bazalnim ganglijama u mirovanju (210,211) koji može uticati na aktivaciju ovog regiona u učenju, moguće je da tokom motornog učenja kod DYT1 bolesnika dolazi do kompenzatornog pomeranja aktivnosti ka cerebelumu.

Dalje, strukturna oštećenja cerebeluma, uključujući atrofije i različite lezije mogu biti udružena sa distonijom (56,212).

Uprkos heterogenim nalazima neurovizuelizacionih studija, zajednički zaključak različitih metodoloških pristupa je da je cerebelum definitivno važan deo patofiziologije različitih tipova distonije (56). Posebno ako se uzme u obzir anatomija cerebeluma i njegove

funkcionalne veze sa bazalnim ganglijama i korteksom, sa posledičnim uticajem na motorno planiranje i egzekuciju, više kognitivne i emocionalne funkcije (213).

1.6.6. Neurofiziološka / neurobiološka osnova funkcionalnih distonija

Tradicionalno viđenje funkcionalnih (psihogenih) nevoljnih pokreta podrazumevalo je prisustvo psihološkog faktora ili psihijatrijske bolesti kod ovih bolesnika (214), a ne strukturno ili neurohemijsko oštećenje. Dihotomija između strukturnog/neurohemijskog oboljenja i psiholoških faktora/psihijatrijske bolesti sugerise razdvajanje mozga i uma (151), što je teško održivo.

Postoje brojni dokazi, prvenstveno iz neurovizuelizacionih i neurofizioloških studija, da FunkD ima brojne specifične patofiziološke poremećaje, od kojih su neki slični kao u organskim distonijama.

Neurofiziološke studije su ukazale da se neke karakteristike organske distonije preklapaju sa funkcionalnom distonijom (33) (Tabela 9)

Tabela 9. Neurofiziološke razlike i sličnosti organskih i funkcionalnih distonija (33)

	Organska distonija	Funkcionalna distonija
<i>Blink</i> refleks	Patološki	Normalan
Kortikalni inhibicioni krugovi	Narušena intrakortikalna inhibicija	
Spinalni inhibicioni krugovi	Narušena intraspinalna inhibicija	
Somatosenzorno procesuiranje	Povećan prag prostorne i vremenske taktilne diskriminacije	
Kortikalni plasticitet	Povišen	Normalan

Kortikalna i spinalna inhibicija je smanjena kod pacijenata sa FunkD na sličan način kao kod pacijenata sa organskom distonijom (173) (215). Poremećena somatosenzorna obrada, procenjena povišenim pragom prostorne i vremenske taktilne diskriminacije, a koja je

u organskoj distoniji prisutna u zahvaćenim i nezahvaćenim delovima tela (216), opisana je i u FunkD (217). Neurofiziološke studije ukazuju da oštećenje kortikalnog i spinalnog inhibitornog sistema, kao i abnormalna somatosenzorna obrada mogu predstavljati endofenotipsku i predisponirajuću karakteristiku za razvoj distonije kao fenotipa, bez obzira na moguću etiologiju (33). Sa druge strane, kortikalni plasticitet u sensorimotornim krugovima je normalan kod pacijenata sa FunkD (174), za razliku od pacijenata sa organskom distonijom (191).

U skladu sa modernim dijagnostičkim kriterijumima u kojima se fokus pomera ka pozitivnim znacima i ispitivanju koje podržava dijagnozu (umesto dijagnoze *per exclusionem* ili dijagnoze bazirane na prisustvu psihološkog faktora) (48,218), razvili su se novi neurobiološki modeli FnevP (151). Tri ključna procesa u neurobiologiji FnevP predstavljaju: poremećaj fokusa pažnje, poremećena verovanja i očekivanja i poremećen osećaj agensnosti. Pretpostavlja se da poremećena predikcija vezana za pokret, a koja je pokrenuta pažnjom usmerenom ka pokretu, rezultuje pokretom koji je generisan bez normalnog osećaja svesnosti o voljnoj kontroli pokreta.

- **Pažnja** – ključna karakteristika koja razdvaja pacijente sa FnevP od onih sa “organskim” poremećajima pokreta. Da bi se FnevP ispoljio i održao pažnja mora biti usmena na pokret. Sa distrakcijom pažnje, dolazi do redukcije, ili nestanka poremećaja pokreta (48). Međutim, tokom pregleda vizuelna pažnja je često usmerena na pokret (151).
- **Verovanja/očekivanja vezana za simptom** – ovaj ključni koncept se ne odnosi na svesno iskazivanje verovanja vezanih za simptome, već obuhvata očekivanja ili “prethodno formiranu mapa pokreta” (eng. *priors*) vezane za simptome u okviru aktivnog zaključivanja u mozgu. Aktivno zaključivanje se odnosi na dobro utemeljenu neurobiološku teoriju po kojoj mozak aktivno predviđa pokret i pokušava da objasni dobijeni senzorni input o pokretu na osnovu prethodnog iskustva, tj. postoji unutrašnji model sveta sa kojim se upoređuju dobijene informacije (151,219). Interakcija između ushodne (*bottom-up*) senzorne informacije i nishodne (*top-down*) predikcije o informaciji se verovatno dešava na više međusobno povezanih hijerarhijskih nivoa, sa krajnjim rezultatom u vidu pokreta ili informacije o pokretu. Bolesnici sa FnevP mogu prezentovati simptome koji se ne slažu sa osnovnim neuroanatomskim/neurofiziološkim ograničenjima/karakteristikama bolesti, ali koji se

dobro uklapaju sa njihovim pogrešnim uverenjima o funkciji mozga. Npr. kada se bolesniku fiksira ruka na kojoj je prisutan funkcionalni tremor, tremor se prenosi na druge delove tela. Dakle, ovakav način širenja je u suprotnosti sa poznatim obrascem fenotipskog ispoljavanja kod “organskog” tremora, ali je u saglasnosti sa prethodno kreiranom mapom pokreta bolesnika sa FnevP (151,152).

- **Poremećaj agensnosti (svesti o pokretu)** – Agensnost se odnosi na fundamentalni aspekt ljudske samosvesti. Drugim rečima, predstavlja bazični subjektivni osećaj kontrole sopstvenih aktivnosti (220). FnevP izgledaju kao voljno izvedeni (tj. sa svesnim promišljanjem) od strane pacijenta zbog pažnje koja je usmerena na motornu manifestaciju, dok sam pokret nije u saglasnosti sa osnovnim neuroanatomskim/neurofiziološkim ograničenjima. Očekivalo bi se da su ovakvi pokreti povezani sa snažnim osećajem svesti o kontroli pokreta. Međutim, pacijenti pokrete doživljavaju kao nevoljne, tako da može zaključiti da je osećaj agensnosti, tj. svesti o kontroli pokreta narušen kod bolesnika sa FnevP (151,152). Nova istraživanja pokazuju da u osnovi agensnosti leži fiziološki fenomen senzorne atenuacije, tj. fiziološko smanjenje pažnje prema senzornim konsekvencama sopstvenog voljnog pokreta (npr. ne možemo sami sebe golicati). Gubitak senzorne atenuacije i usmeravanje pažnje ka telesnim senzacijama (engl. *body-focused attention*) i posledična smanjena agensnost (engl. *loss of agency*) karakteristični su za funkcionalne poremećaje (221), a slični fenomeni se opisuju i kod shizofrenije sa sumanutostima uticaja i kontrole, kao i kortikobazalne degeneracije (*alien limb*).

1.7. Neurovizuelizacione metode u ispitivanju distonije

Nalazi konvencionalne MR kod “sekundarnih” distonija ukazali su na ključne anatomske strukture u patofiziologiji distonije (BG, talamus, cerebelum, moždano stablo). Uzimajući u obzir da kod “primarne” distonije nema strukturnih lezija na standardnoj MR, treba naglasiti da je razvoj nekonvencionalnih metoda MR omogućio potpuno novi uvid u strukturne i funkcionalne izmene u različitim kortikalnim i supkortikalnim regionima uključenim u izvršenje i preparaciju pokreta. Zbog toga je značaj nekonvencionalnih strukturnih i funkcionalnih neurovizuelizacionih metoda u razumevanju patofiziologije distonije izuzetno veliki.

1.7.1. Značaj lezionih studija u razumevanju patofiziologije distonije (konvencionalna magnetna rezonanca)

Rane neurovizuelizacione studije su konzistentno povezivale distoniju sa strukturnim lezijama BG (13). Međutim, ovi nalazi se odnose isključivo na pacijente sa hemidistonijom. Kasnije su analize pacijenata sa drugim formama distonije ukazale na druge regione. Tako su lezije moždanog stabla najčešće bile povezane sa cervikalnom ili kranio-cervikalnom distonijom (222,223). Interpretacija funkcionalne anatomije moždanog stabla u svetlu razvoja distonije predstavljala je izazov. Pretpostavlja se da je oštećenje moždanog stabla zahvatalo crvena jedra, rubrotalamički trakt i mezencefaličke dopaminergičke neurone ili njihove aksonalne projekcije (223), otvarajući mogućnost poremećenog inputa u BG (224). Različite strukturne promene u cerebelumu prezentovale su kliničku sliku najčešće cervikalne ili kranio-cervikalne distonije, a postoje opisi i segmentne i hemidistonije (192).

Distonija ekstremiteta najčešće je opisivana kod fokalnih lezija talamusa. Zanimljivo je da kliničke manifestacije distonije mogu varirati u zavisnosti od lokalizacije unutar talamusa, sa karaktersitikama “uvrtanja i stezanja” kod zahvatanja strijatopalidarnih puteva, i “tremoulozna i trzajna” kod afekcije cerebelarnih krugova (225,226).

Postoje brojni opisi udruženosti oštećenja parijetalnog korteksa i pojave distonije, najčešće u formi kontralateralne distonije šake, ali i cervikalne distonije i Meige-ovog sindroma. Pretpostavlja se da poremećena obrada senzornih informacija ili poremećaj doživljaja položaja tela u prostoru igraju ključnu ulogu u patofiziološkom mehanizmu (192).

Oštećenje cervikalnog dela kičmene moždine takođe može izazvati cervikalnu distoniju. Zabeleženo je da klinička prezentacije tortikolisa nastalog usled lezije cervikalne kičme može biti malo drugačija od “klasične” forme, prvenstveno po toničkom, više nego fazičkom karakteru distonije, kao i po odsustvu tremora (227).

Dodatnu potvrdu da tip distonije može biti povezan sa specifičnom lokalizacijom lezije dale su i neuropatološke studije (228).

1.7.2. Nekonvencionalne neurovizuelizacione metode u različitim formama distonije

1.7.2.1. *Neurovizuelizacione metode u blefarospazmu*

Promene u strukturnom imidžingu u BS, kao i u drugim fokalnim distonijama, vezane su za primarni sensorimotorni korteks, tj. kortikalne regione odgovorne za senzornu obradu i motornu kontrolu (84). Međutim, rezultati različitih studija su kontradiktorni i nekonzistentni.

Martino i saradnici, opisuju smanjen volumen SM u primarnom senzornom korteksu što se objašnjava poznatim funkcionalnim deficitom u ovom regionu (229). Sa druge strane, pretpostavlja se da relativna hiperaktivnost u ovom regionu tokom izvođenja kompleksnih motornih aktivnosti koje zahtevaju očuvanu sensorimotornu intergaciju može predstavljati kompenzatornu funkciju (230–233). Kako nije pronađena korelacija sa trajanjem ili težinom bolesti, pretpostavlja se da opisane promene predstavljaju neku vrstu supkliničkih karakteristika BS (229).

Međutim, druga istraživanja u BS opisuju suprotan nalaz, povećanje volumena SM u primarnom sensorimotornom korteksu bilateralno, a koje snažno korelira sa trajanjem i težinom bolesti što sugerise da su promene sekundarne tj. posledica dugotrajne motorne hiperaktivnosti (234). Tome u prilog govore nalazi Draganskog i saradnika, koji su u 2 studije pokazali da kontinuirani motorni trening ili učenje dovode od povećanja volumena SM u korespondirajućim moždanom regionima (235,236).

Interesantan je nalaz povećanja volumena SM u levom cingulumu (234) koji autori povezuju sa fotofobijom ili pojačanom osetljivošću na svetlost u BS, dobro poznatom karakteristikom BS (237). Ovakvo tumačenje se objašnjava studijama funkcionalnog imidžinga koje su pokazale da je nociceptivni bol praćen aktivnošću široke mreže moždanih struktura, uključujući thalamus, somatosenzorni, insularni i cingulatni girus.

Nema mnogo podataka o integritetu bele mase u BS. Suprotno od rezultata u drugim formama fokalne distonije, prve studije koje su ispitivale promene u DT MR u BS nisu našle razlike u odnosu na zdrave kontrole (238,239). To je objašnjeno aktuelnim efektom botulinskog toksina na BM, pošto su pacijenti bili u fazi aktivnog dejstva BT. Ipak, naredna ispitivanja rađena na nešto većem broju BS pacijenata koji uglavnom nisu primali BT, pokazala su da oboleli od BS imaju mikrostrukturne promene BM u desnom putamenu i

globusa palidusu (240). Uloga i značaj putamena i globusa palidusa u patogenezi BS, kao i drugih fokalnih distonija, podržana je nalazom strijatalne glioze i putaminalne degeneraciju u postmortem studijama (241), ali i pojavom BS posle unilateralnog ili bilateralnog infarkta u predelu strijatuma (242). Oštećenje BM u cerebelumu levo dodatno potvrđuje značaj cerebeluma kao ključne tačke poremećaja mreže u BS (240).

1.7.2.2. Neurovizuelizacione metode u tortikolisu

Kao i u drugim formama fokalne distonije, morfološke promene zabeležene metodama naprednog imidžinga su kontradiktorne, ali se naglašava značaj somatosenzornog korteksa, strijatuma i putamena (243).

Prve studije strukturne MR -VBM u CD opisale su povećanje volumena SM desnog GPi, flokulusa cerebeluma i obostrano motornog korteksa, dok je smanjenje volumena SM zabeleženo u desnoj SMA, desnom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (engl. prefrontal cortex PFC) i vizuelnom korteksu. Ovi nalazi su shvaćeni kao reorganizacioni fenomen u kontekstu kortikalnog plasticiteta, a ne kao primarni uzrok CD (198).

Uloga sensorimotornog korteksa je potvrđena brojnim neurofiziološkim i morfološkim studijama (180,183). Promene u volumenu (smanjenje ili povećanje) SM i strukturi BM primarnih i sekundarnih sensorimotornih regiona opisane su u većini studija CD (198,199,244). Delnooz i saradnici (245) opisuju dinamičke promene SM pre i posle terapije BT, tj. povećanje volumena SM unutar desnog precentralnog sulkusa i smanjenja volumena SM u arei 45 koja funkcionalno odgovara levom ventralnom premotornom korteksu. Ove promene ilustruju indirektnu centralnu posledicu modifikovanog perifernog senzornog stimulusa (245). Na biološkom nivou, izmene volumena SM se objašnjavaju promenom sinaptičke gustine do koje dovode grananje ili retrakcija centralnih produžetaka neurona (246). Dakle, dinamičke promene SM mogu biti posledica funkcionalne moždane reorganizacije nastale posle periferne terapije BT (245), a koja je pokazana elektrofiziološki (247) i metodama funkcionalne MR (248).

Zanimljivo je da su opisane promene SM i BM u frontalnom očnom polju, kao i u primarnom i sekundarnom vizuelnom korteksu što se objašnjava adaptacijom na distonični položaj glave (243).

I pored jasnog učešća drugih struktura, pretpostavlja se da bazalne ganglije imaju ključnu patofiziološku ulogu u fokalnim distonijama. Brojni nalazi (241) podržavaju hipotezu o narušenoj strijatalnoj kontroli GPi (83). Obermann sa saradnicima beleži promene u putamenu, nukleusu kaudatusu i talamusu (smanjenje SM u putamenu i povećanje SM u n. kaudatusu obostrano) (199). Novije studije pokazuju različite rezultate. Značajno povećanje volumena SM putamena i paliduma koje nije praćeno mikrostrukturnim promenama odgovarajuće BM, kao ni korelacijom sa težinom i trajanjem bolesti (243) ostavlja otvoreno pitanje da li su promene deo primarnog procesa ili sekundarne kompenzacije.

Promene u strukturama van bazalnih ganglija mogu se tumačiti kao posledica njihove disfunkcije. Poseban značaj imaju delovi mreže koja obuhvata cerebelum, cerebello-talamo-kortikalnu mrežu i moždano stablo (249,250).

Pretpostavlja se da disfunkcija kortiko-strijato-palido-talamo-kortikalnog kruga leži u osnovi distonije (251). Izmenjena, dominantno pojačana funkcionalna aktivnost talamusa je opisana u mnogim studijama, u različitim formama distonije (231,252–255). Sa druge strane, strukturna oštećenja talamusa u TS su heterogena, prepoznato je povećanje (199), smanjenje volumena SM (256), ili nepromenjeno stanje (205,257), kao i oštećenje talamo-prefrontalnih puteva. Strukturne ili funkcionalne promene u talamusu mogu reflektovati promene u „ushodnim“ jedrima kortiko-talamičkog motornog puta što potvrđuju i raniji nalazi oštećenja talamo-prefrontalnih puteva (258).

Značaj cerebeluma u etiopatogenezi distonije je analiziran u brojnim studijama (259). Draganski et al. sugerišu da su morfološke promene flokulusa cerebeluma u TS vezane za njegovu specifičnu ulogu u pokretima očiju i vestibularnoj kontroli, ali je nejasno da li su uzrok ili posledica abnormalnog položaja glave u TS (198). Povećanje volumena SM prednjeg režnja cerebeluma (260) se objašnjava njegovom aktivacijom i ulogom tokom sensorimotornih zadataka (233,261).

Pored izmena u cerebelumu, značaj infratentorijalnih promena u patofiziologiji TS naglašen je povećanjem volumena SM u moždanom stablu, dominantno ponsu (260). Pons predstavlja centralnu tačku cerebro-cerebelarnih motornih vlakana učestvujući u motornoj kontroli pokreta (262). Takođe, palido-pedunkuloponsna neuronska mreža, uključena u kontrolu mišićnog tonusa i položaja u mirovanju, funkcionalno je izmenjena u distoniji (249). Pokazane su promene i u BM fasciculus longitudinalis medialis-a ponsa, strukturi značajnoj za prenošenje senzornih informacija iz nc. gracilisa i nc. cuneatusa do talamusa (243).

Mreže funkcionalne povezanosti u mirovanju (engl. Resting state networks RSN) daju nove uvide u patofiziologiju cervikalne distonije baziranu na narušenoj sensorimotornoj integraciji i motornom planiranju. Pokazane su izmene u funkcionalnom povezivanju unutar sensorimotorne, primarne vizuelne i mreže egzekutivne kontrole (248). Delnooz sa saradnicima su pokazali smanjeno funkcionalno povezivanje regiona prefrontalnog koreksa, premotornog korteksa i superiornog parijetalnog lobulusa unatar široke sensorimotorne mreže. Ovi regioni imaju ulogu u motornom planiranju, izvršenju i senzornoj obradi podataka, tj. u najvišoj motornoj kontroli (248). Druge studije potvrđuju da fokalne distonije imaju pogrešnu obradu motornih programa, moguće kao deo šireg poremećaja planiranja, rezultujući otežanim usmeravanjem motorne komande na odgovarajući mišić (263). Sa druge strane, povezanost unutar mreže egzekutivne kontrole (eng. Executive control network ECN) je pojačana, možda kao deo kompenzatornog procesa uspostavljanja kontrole nad procesima motornog planiranja ili možda kao deo neuroplastičnih promena uslovljenih hroničnim nevoljnim pokretom. Međutim, pojačana povezanost unutar ECN se može posmatrati kao primarni poremećaj u kom pojačana pažnja u CD vodi ka pogrešnom motornom planiranju i izvršenju (248). Smanjena povezanost unutar primarne vizuelne mreže (PVM) može predstavljati supstrat narušene prostorne kognicije (248,264,265).

1.7.2.3. Neurovizuelizacione metode u grafospazmu

Patofiziologija grafospazma, distonije vezane za zadatak, nije u potpunosti jasna. GS se često se vezuje za prekomerno, repetitivno ponavljanje pokreta pisanja (34). Kao i u drugim formama distonije, glavna uloga u patogenezi GS se pripisuje bazalnim ganglijama i sensorimotornom korteksu (80). Novije studije naglašavaju značaj premotorno-parijetalnih krugova (266,267). Dorzolateralni premotorni korteks se izdvaja kao ključni region u planiranju i izvršenju pokreta pisanja (266–270). Pretpostavlja se da superiorni parijetalni korteks inkorporiše informacije o trenutnom stanju tela u motorni plan (271,272).

Strukturne promene (VBM) su inicijalno opisane obostrano u primarnom sensorimotornom korteksu (273), a zatim i ograničeno na prezentaciju ruke u kontralateralnom sensorimotornom korteksu uz obostrane izmene u talamusu i cerebelumu (201). Specifičnost patološkog procesa distonije koja se javlja samo pri određenom zadatku (pisanju) sugerisana je smanjenjem volumena SM u regionu somatotopske prezentacije šake

(201), kao i u širim regionima senzomotorne kontrole pisanja (200). Međutim, bilateralna distribucija strukturnih promena u unilateralno ispoljenoj distoniji (GS, CD) (198,273), ili kod asimptomatskih DYT1 (274) nosilaca ukazuje da su ove izmene primarne i da ne određuju kliničko ispoljavanje bolesti. Analiza puteva bele mase ukazala je na difuzione abnormalnosti u zadnjem kraku kapsule interne obostrano, tj. u vlaknima koja povezuju primarne senzomotorne regione sa supkortiklanim strukturama i naglasila ulogu kortiko-supkortikalnih puteva u patofiziologiji GS (275).

Studije funkcionalne povezanosti u mirovanju pokazale su smanjenu povezanost unutar senzomotorne mreže (engl. *Sensorimotor network* –SMN), a pojačanu povezanost putamena sa osnovnom mrežom (eng. *Default mode network* DMN) levo, kontralateralno sa zahvaćenom rukom (276). Postavlja se pitanje da li su ove funkcionalne promene, tj. smanjenje povezanosti unutar SMN, uzrokovane prethodno opisanim smanjenjem volumena SM u levom primarnom senzomotornom korteksu (201) ili odražavaju smanjenu kortikalnu inhibiciju (179). Pojačana povezanost putamena sa DMN može predstavljati smanjenu selektivnost i funkcionalnu segregaciju unutar BG ili kompenzatornu aktivnost na smanjenu povezanost u somatosenzornom korteksu (276). Ako se razmotri pretpostavka da BG učestvuju u fokusiranju motorne komande selektovanjem senzornih imputa u cilju izvođenja pokreta (83), izmenjena funkcionalna povezanost u oba sistema (DMN, SMN) može objasniti prelivanje motorne aktivnosti dovodeći do distoničnog položaja (276). Studija koja je ispitivala ciljano funkcionalnu povezanost premotorno-parijetalnog kruga, pokazala je da GS pacijenti imaju smanjeno funkcionalno uparivanje između levog dorzalnog prefrontalnog korteksa (kontrola pokreta pisanja) i levog superiornog parijetalnog regiona (somatosenzorno vođenje pokreta ruke) (263). Smanjena integracija između 2 ključna čvora u mreži može odražavati sistemsku izmenu sinaptičke aktivnosti premotorno-parijetalnog kruga, tako da u slučaju GS, kompleksan zadatak kao što je pisanje, dovodi do pogrešne obrade senzornog inputa i potrebne senzomotorne transformacije, indukujući pojačanu aktivnost dorzalnog premotornog korteksa koji zatim dovodi do pogrešne aktivacije mišića (263,268). Ipak, funkcionalne alteracije obuhvataju širu mrežu. Nedavno je pokazano da izmenjena funkcionalna povezanost u mirovanju prevazilazi senzomotornu mrežu, i da obuhvata subkortikalne i cerebelarne regione unutar cerebelo-bazalne ganglije-talamokortikalnih krugova (255).

Izmene u moždanim mrežama u mirovanju potvrđuju da su funkcionalni putevi senzomotorne integracije izmenjeni i u odsustvu specifičnih simptoma i distoničke aktivnosti (263). Zanimljivo je da se aktivnost i povezanost *resting state* mreža ne menjaju ni nakon terapije BT, što sugeriše da BT nema uticaj na bazičnu kortikalnu disfunkciju u GS (276). Međutim, pojačanje funkcionalne aktivnosti premotornog korteksa, posteriornog i donjeg parijetalnog korteksa nakon terapije BT uočeno je kod zadataka koje izazivaju distoniju (277).

Značajan je nalaz da se čak i u fazi pripreme, odnosno zamišljanja motornog zadatka (sekvencijalna aktivacija prstiju), spontano ili na nalog, registruje smanjena moždana aktivnost u premotornom korteksu (precentralnom girusu) levo za sve zadatke. Tokom spontano inicirane aktivnosti, dodatno se vidi smanjena funkcionalna aktivnost u SMA, prednjem putamenu i levoj insuli. Opisane promene se javljaju tokom pripreme pokreta obe ruke, zahvaćene i nezahvaćene što ukazuje da se greške u motornim programima ispoljavaju već tokom planiranja pokreta, u odsustvu distonije i da poremećaj motornog kontrolnog sistema nije ekskluzivno vezan za izvršenje motorne radnje (278). Kako se GS dominantno vezuje za prekomernu i repetitivnu motornu aktivnost („overuse“), rađena je studija koja je ispitivala funkcionalne mreže tokom motornog učenja u GS. Pokazano je da pacijenti sa GS tokom motorne vežbe imaju redukovanu hipokampalnu aktivaciju i hipokampalno-strijatalnu funkcionalnu povezanost, uz pojačanu povezanost premotorno-strijatalne mreže koja je korelirala sa motornom performansom nakon konsolidacije. Ovi rezultati sugerišu da pacijenti sa GS koriste alternativne mreže u stvaranju novih motornih sećanja (207).

1.7.2.4. *Neurovizuelizacione metode u spazmodičnoj disfoniji*

Iako je patofiziologija SD nepoznata, pretpostavlja se da je voljna produkcija glasa pod kontrolom laringealnog motornog korteksa i njegovih veza, dok je urođena, emocionalna govorna produkcija pod kontrolom anteriornog cingulatnog korteksa (ACC) (279). Ovo je potvrđeno studijama funkcionalne MR u SD tokom izvođenja zadatka koji indukuje distoniju i zadatka koji ne dovodi do distonije. Pokazan je abnormalan obrazac moždane aktivnosti tokom ovih zadataka, posebno u primarnom motornom korteksu i somatosenzornom korteksu, kao i u superiornom temporalnom girurs (STG), insuli, bazalnim ganglijama,

talamusu i cerebelumu obostrano (203,231,280). Pored funkcionalnih, pokazane su i strukturne promene. Abnormalnosti kortikalnog volumena i/ili debljine su nedavno opisane u strukturama odgovornim za kontrolu govora, kao što su laringealni sensorimotorni korteks, premotorni korteks, inferiorni frontalni girus (IFG), lateralni temporalni i inferiorni parijetalni girusi, cerebelum (200). DT MR prepoznaje promene u BM, dominantno u kolenu unutrašnje kapsule desno, i obostrano duž kortikospinalnog/kortikobulbarnog puta, ali i u bazalnim ganglijama, ventralnom talamusu i cerebelumu (199,200,281,282). Kombinovana DT MR i neuropatološka studija polazala je da su takve mikrostrukturne abnormalnosti udružene sa fokalnim histopatološkim izmenama u istim regionima (281), kao i u jedrima moždanog stabla odgovornim za kontrolu larinksa (283).

1.7.2.5. Neurovizuelizacione metode u genetskim formama distonije (DYT1, DYT6, DYT25, DRD)

Iako su rezultati kontradiktorni, imidžing studije u obe forme, idiopatskim i genetskim izolovanim distonijama ukazuju na strukturne promene u BG, sensorimotornom korteksu i cerebelumu (202). U naslednjim formama, veza između statusa nosilaca gena i kliničkih manifestacije distonije je još manje poznata (284).

Tri forme genetski determinisane distonije (DYT-TORIA (*DYT1*), DYT-THAPI (*DYT6*), and DYT-GNAL (*DYT25*) (58,61,285) nasleđuju se autozomno-dominantno, sa dobno zavisnom kliničkom penetrantnošću distonije kod samo 25-30% nosilaca *DYT1* i 60% nosilaca *DYT6* mutacije i značajnom varijabilnošću u težini i distribuciji distoničkih pokreta (286–288). Ovaj fenomen je posebno zanimljiv i omogućava istraživanje u cilju razdvajanja genotipa i fenotipa (288). S obzirom da nisu pronađene specifične patološke lezije u post-mortem studijama (289), istraživanja neurovizuelizacionim metodama pružaju mogućnost identifikovanja promena u specifičnim mrežama vezanim za genotip i penetrantnost (209,290). Funkcionalni MR u mirovanju otkrio je karakterističnu topografiju u sporadičnim izolovanim distonijama, a što je kasnije potvrđeno u genetskim formama (211,291). Obrazac karakterističan za “primarnu” distoniju se prezentuje relativnim povećanjem metaboličke aktivnosti u posteriornom putamenu, globus palidusu, cerebelumu i SMA. Ovakav model je opisan kod simptomatskih i asimptomatskih nosilaca *DYT* mutacija, ali i kod sporadične fokalne distonije (292). Međutim, obrazac vezan za fenotipsku ekspresiju distonije kod

nosilaca DYT mutacija je drugačiji, i karakteriše ga povećana metabolčka aktivnost u pre-SMA i parijetalnom asocijativnom korteksu, uz smanjenu aktivnost cerebelumu, moždanom stablu i ventralnom talamusu (284). Diskrepanca između genotipske i fenotipske topografije sugerise da diskretne promene u povezivanju i aktivnosti određenih moždanih krugova posreduju u kliničkoj penetrantnosti kod nosilaca genetskih mutacija u ovom oboljenju.

U DRD postoji veoma mali broj neurovizuelizacionih studija. Nedostatak dokaza o nigralnom ćelijskom gubitku ili o neurodegeneraciji u neuropatološkim studijama u DRD (293–295), kao i nemogućnost dopaminergičkih funkcionalnih studija da detektuju poremećaje u nigrostrijatnoj intervaciji (296) sugerisu sa DRD predstavlja neurohemijsko, a ne neurodegenerativno oboljenje (297). Međutim, postoje opisi slučajeva nosilaca GCH1 mutacije sa adultnom slikom distonija-parkinsonizam sindroma (298) ili sa Parkinsonovom bolešću bez distonije (65,244), a sa patološkim nalazom DaTSCAN-a, ukazujuću sa varijante GCH1 mutacije mogu dovesti do nigrostrijatne dopaminergičke denervacije.

1.7.2.6. Neurovizuelizacione metode u funkcionalnim distonijama

Kao što je već pomenuto, osnovni neurobiološki model FNP sugerise tri ključna patofiziološka procesa koja obuhvataju poremećaj fokusa pažnje usmerene na pokret, kao i očekivanja, tj. prethodno pretpostavljenog obrasca pokreta, što rezultuje narušenom predstavom o pokretu (151,152). Neurovizuelizacione studije doprinose razjašnjenju složene patofiziologije ukazujući na poseban značaj kompleksa prefrontalni korteks-insula-amigdale, posteriorni parijetalni režanj/temporoparijetalna spojnica i premotorni korteks (299). Ovo su strukture važne za procese motornog planiranja, selekcije i koordinacije pokreta, kognitivne kontrole i motorne inhibicije, emocionalne ekspresije, regulacije, svesnosti o pokretu, kao i autonomnog odgovora (299,300).

Konzistentan nalaz u različito dizajniranim studijama predstavlja hipoaktivacija desne temporoparijetalne spojnice (dTPS), bez obzira na zahvaćenu stranu (153,220,301). Pretpostavlja se da je dTPS ključna struktura odgovorna za osećaj „nevoljnog“ pokreta, tj. pokreta koji pacijent ne doživljava kao voljan (153). Predstava o voljnoj kontroli pokreta je narušena („agency“) (152). Ovaj fenomen se objašnjava narušenom multisenzornom

integracijom, tj. neusklađenošću između plana očekivanog, predviđenog pokreta i povratne senzorne informacije o ostvarenom pokretu. Dakle, neslaganje očekivane i dobijene senzorne informacije o pokretu dovodi do pokreta kog bolesnika nije svestan, tj. ne kontrolise ga, kako bi se moglo očekivati u konverzivnim motornim poremećajima. Takođe, oboleli sa fiksnom distonijom imaju narušenu telesnu šemu koja se najčešće vezuje za disfunkciju desnog fronto-parijetalnog ili posteriornog parijetalnog regiona (163,164).

Brojne neurovizuelizacione studije iz funkcionalnih paraliza (koje predstavljaju negativan simptom) naglašavaju abnormalnosti prefrontalnog korteksa (PFC) i anteriornog cingulatnog korteksa (ACC) (302,303). Postavlja se pitanje da li više kortikalne strukture (kao PFC) vrše direktnu inhibiciju motornih zona ili strukture uključene u procese pažnje i obrade emocija menjaju aktivnost motornih zona (304,305). FNP sa „pozitivnim“ ili ekscesivnim motornim simptomima su udruženi sa pojačanom aktivnošću amigdala na uznemirujuće stimulse, kao i sa pojačanom funkcionalnom povezanošću između amigdala i SMA (306). Pretpostavlja se da emocionalno uznemirujući stimuli mogu uticati na izbor pogrešnog motornog obrasca u SMA koja je hipoaktivna i funkcionalno diskonektovana od više kortikalne strukture (ostaje bez kontrole iz PFC) (154). U fiziološkim uslovima, amigdale učestvuju u strahom indukovanom motornom odgovoru, što objašnjava neophodnost veze između amigdala i motornog sistema u uslovima adaptivnog bihevioralnog odgovora na pretnju. Moguće je da je veza između amigdala i motornog sistema disfunkcionalna u konverzivnim poremećajima. Takođe, progresivna senzitivizacija amigdala na strah može biti značajan klinički nalaz kod perzistentnih ili rekurentnih somatskih odgovora na stres ili pretnju, dovodeći do učvršćivanja simptoma (307). Iako se psihološki faktor više ne smatra ključnim u patofiziologiji konverzivnih poremećaja, ovi nalazi ipak naglašavaju njegov značaj.

Još jedno potencijalno objašnjenje prirode motornih simptoma u okviru FNP (hiperkinetski – hipokinetski) predloženo je u razlicitom obrascu supkortikalne aktivnosti (BG, talamus i cerebelum). Pojačana aktivnost talamusa i ostalih supkortikalnih struktura je opisana kod hiperkinetskih („pozitivnih“) FNP, dok je suprotan obrazac viđen kod hipokinetskih („negativnih“) FNP (308). Takođe, Schrag i autori su opisali različite kortiko-supkortikalne nalaze i pri poređenju fiksne i genetske forme distonije. Pacijenti sa genetskom formom distonije ispoljili su predominantno kortikalni obrazac aktivacije u mirovanju, zauzimanju položaja i izvođenju zadatka (povećan protok u primarnom motornom,

premotornom i parijetalnom korteksu, smanjen protok u supkortikalnim strukturama), dok su u istim uslovima pacijenti sa fiksnom distonijom pokazali dominantno pojačanje protoka u supkortikalnim strukturama, uz prisutno pojačane aktivnosti i kortikalno (301). Autori sugerišu da abnormalna supkortikalna aktivacija (uključujući strijatum, dorzalni talamus i cerebellum) može predstavljati dodatni problem sa pažnjom usmerenom ka simptomima i nadgledanjem, možda kroz frontosupkortikalne krugove koji učestvuju u motornoj pažnji, ili čak kao odraz limbičkih impulsa.

Osim pomentute uloge u diferencijaciji hipo i hiperkinetskog fenotipa FNP, talamus se može posmatrati i kroz kompleksniju i širu sliku. Uzimajući u obzir ulogu psihološkog faktora, kao i limbički posredovanu motornu pažnju (301), „limbički talamus“ može biti značajan u patofiziologiji FNP. Limbički talamus se sastoji od jedara smeštenih dorzoventralno uz srednju liniju talamusa: paraventrikularno (PV), paratenijalno (PT), reuniens (RE), romboidno jedro (RH), zajedno sa medijalnim delom mediodorznog jedra (MDm) i centralnog medijalnog jedra (CM). Ova jedra učestvuju u čitavom spektru limbičkih funkcija. Ventralna jedra (RE, RH) uglavnom su povezana sa kortikalnim limbičkim strukturama (mPFC i hipokampus) i učestvuju u kognitivnim procesima, naročito radnoj memoriji za koju se smatra da zavisi od hipokampalno-prefrontalnog kruga. Dorzalna jedra (PV, PT) su povezana sa supkortikalnim limbičkim strukturama (naročito amigdalama i *nc. accumbens-om*) i imaju ulogu u afektivim ponašanjima kao što su stres/anksioznost, ponašanje vezano za hranu, zloupotrebu susptanci (309). Mediodorzalno jedro (*mediodorsal nucleus - MDN*) je veliko asocijativno jedro, snažno recipročno povezano sa PFC, tako da predstavlja relejno jedro višeg nivoa PFC (310). Uključeno je u brojne kognitivne procese (asocijativno učenje, *set-shifting*, prisećanju), ali i u svesnost o sebi i bihevioralnu fleksibilnost (309,310). CM je izvor značajnih projekcija do limbičkih struktura, i može učestvovati u strijato-zavisnim aktivnostima i radnoj memoriji (309).

Zanimljivo je napomenuti da lezije centralnih talamičkih jedara mogu izazvati „namerni“ motorni neglect (311) kada bolesnici ne mogu da koriste zahvaćene ekstremitete, ili se ponašaju kao da imaju hemiplegiju uprkos očuvanoj snazi i senzibilitetu (312). Pretpostavlja se da je motorni neglect odraz disfunkcije strijato-talamičkih krugova koji posreduju u motornoj preparaciji i nameri (311), a ako je udružen sa stvarnom slabošću može doprinositi anozognoziji za hemiplegiju. U oba slučaja, i kod bolesnika sa FNP i bolesnika sa anozognozijom, postoji diskrepaca između doživljaja obolelog i objektivne neurološke

funkcije, verovatno kao posledica strijato-talamičkog oštećenja i narušenosti svesti o ponašanju, nezavisno od integriteta primarnih sensorimotornih puteva. Mehanizmi koji učestvuju u procesima pažnje i motivacije mogu na nivou talamua i BG uticati na sensorimotorne procese u konverzivnim poremećajima (312).

Brojne studije su pokazale patološku aktivaciju ventromedijalnog prefrontalnog korteksa (vmPFC) u FNP. Ventromedijalni PFC je region koji kontroliše emocionalnu procenu, prisećanje i predstave o sebi. Pacijenti sa FNP mogu imati izmenjenu reprezentaciju informacija značajnih za predstavu o sebi, a koja je kodirana u ovom regionu, što može uzrokovati poseban obrazac ponašanja kroz interakciju sa sensorimotornim krugovima (313). VmPFC, kao ključna limbička struktura može predstavljati vezu između emocionalne regulacije i kompleksne kontrole telesnih funkcija (308). Pojačana povezanost između vmPFC i primarnog motornog korteksa kontralateralno u odnosu na funkcionalnu paralizu tokom motorne pripreme ili zadatka (314) ili simulacije motornog zadatka (engl. *motor imagery*) (315), kao i između vmPFC i okcipitalnih regiona tokom epizoda funkcionalnog slepila, sugerišu na potencijalnu ulogu vmPFC u emocionalnoj modulaciji motorne aktivnosti.

Prednji cingulatni korteks (engl. *Anterior cingulate cortex ACC*) se klasično deli na ventralni (afektivni) i dorzalni (kognitivni) deo. Značajna je i njegova uloga u motivaciji i viscerosomatsko-nociceptivnoj obradi (299). Dorzalni anteriorni cingulatni korteks (dACC) je povezan sa dorzolateralnim (dl) PFC i SMA. U FNP je posebno važna njegova veza sa mrežom odgovornom za pažnju (naročito održavanu pažnju), zatim uloga u motornoj pripremi, izboru motornog obrasca, kognitivnoj kontroli, emocionalnoj proceni i ekspresiji (299,300). Hiperaktivnost cinguluma u FNP može biti povezana sa emocionalnim odgovorima tokom motornog planiranja, posebno ako se radi o zahvaćenoj strani tela (154).

Periakveduktalna siva masa (periaqueductal gray matter PAG), anatomska i funkcionalna veza između prednjih regiona mozga i moždanog stabla, koja ima ulogu u bihevioralnim odgovorima na unutrašnje (npr. bol) ili spoljašnje (npr. pretnja) stresore (316) nedavno je prepoznata kao dodatno značajna struktura u patofiziologiji konverzivnih poremećaja. Pojačana aktivacije PAG na negativne stimulse u KP interpretirana je kao analog „freeze“ odgovoru na pretnju, posebno preko svojih veza sa amigdalama (307). Prisustvo CPRS kod pacijenata sa fiksnom distonijom (109), kao i fizički trigeri (uključujući

bol) koji prethode pojavi FNP u oko 80% pacijenata (155) mogu biti povezano sa poremećenom funkcijom PAG.

2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja obuhvatili su sledeće celine:

1. Ispitivanje fenotipskih karakteristika u različitim formama distonije

Ispitivanje obrasca fenotipskog ispoljavanja i karakteristika kliničkog toka u različitim formama distonije (fokalne, genetski determinisane i funkcionalne distonije).

2. Ispitivanje profila ličnosti i psihijatrijskih karakteristika kod bolesnika sa funkcionalnom i „organskom“ distonijom

Analiza psihijatrijske osnove, tj. psihijatrijskih komorbiditeta i procena profila ličnosti kod obolelih od funkcionalne distonije u poređenju sa obolelima od „organske distonije“.

3. Ispitivanje morfoloških i funkcionalnih promena u fokalnim distonijama

Ispitivanje debljine korteksa, volumena supkortikalne sive mase i puteva bele mase, analiza funkcionalnog povezivanja zasnovanog na slobodnom pristupu u različitim formama fokalne distonije, kao i uspostavljanje korelacija sa kliničkim karakteristikama.

4. Ispitivanje morfoloških promena u genetskim formama distonije

Ispitivanje debljine korteksa, volumena supkortikalne sive mase i puteva bele mase u genetski determinisanim formama distonija, uspostavljanje korelacija sa kliničkim karakteristikama.

5. Ispitivanje morfoloških i funkcionalnih promena u funkcionalnoj distoniji

Ispitivanje debljine korteksa, volumena supkortikalne sive mase i puteva bele mase, analiza funkcionalnog povezivanja u mozgu zasnovano na „semenima“ od interesa u funkcionalnoj distoniji, kao i uspostavljanje korelacija sa kliničkim karakteristikama.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitanici i dizajn studije

Studija se odvijala u sledećim institucijama: Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Univerzitet u Beogradu, gde je obavljena regrutacija bolesnika i zdravih kontrola, kliničko ispitivanje bolesnika i akvizicija MR snimaka endokranijuma, Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele, Milano, Italija gde je obavljena analiza MR snimaka endokranijuma. Studija se odvijala u periodu od januara 2011. godine do oktobra 2017. godine. Istraživanje je obavljeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i uz dobijanje dozvole Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Pre testiranja svi ispitanici su bili obavešteni o detaljima studije i potpisali su Informisani pristanak za učešće u studiji.

3.1.1. Opšti kriterijumi selekcije bolesnika i dizajn studije

U studiju je uključenu ukupno 205 bolesnika sa dijagnozom distonije, koji su lečeni na Klinici za neurologiju, Kliničkog Centra Srbije, a koji su zadovoljavali kriterijume za:

1) dijagnozu izolovane fokalne distonije – blefarospazma, tortikolisa, grafospazma ili spazmodične disfonije (1);

2) molekularno-genetičkim analizama potvrđeno prisustvo mutacija DYT-TOR1A 1(DYT1), DYT-THAP6 (DYT6), DRD (DYT5), DYT-GNAL (DYT25) (simptomatski i asimptomatski nosioci);

3) “klinički definitivne” (45) FunkD prema predloženim kriterijumima Gupta i Lang (48).

Dijagnoza je postavljena od strane dva nezavisna neurologa, sa dugim kliničkim iskustvom u oblasti neurodegenerativnih bolesti, koji nisu imali uvid u rezultate drugih ispitivanja obuhvaćenih ovom studijom. Bolesnici su zatim bili klasifikovani u 6 grupa u zavisnosti od tipa distonije.

Kontrolnu grupu činili bi zdravi subjekti upareni po polu i uzrastu, a kojima je kliničkim pregledom isključena dijagnoza distonije. U delu istraživanja strukturnih i funkcionalnih MR promena dva fenotipa FunkD zdrave kontrole su podeljene u 2 grupe - mlađe zdrave kontrole (mZK) koje su uparene sa grupom fiksne FunkD (FiksFunkD) i starije zdrave kontrole (sZK) uparene sa grupom mobilne FunkD (MobFunkD).

Opšti kriterijumi za uključenje bolesnika u studiju su bili sledeći:

1. Pristanak bolesnika za učešće u studiji
2. Dijagnoza izolovane fokalne, genetski determinisane ili funkcionalne distonije
3. Normalan nalaz standardnog MR pregleda endokranijuma
4. Odsustvo poznatih uzroka sekundarnih distonija (anamnestički, neurološki nalaz, laboratorijski nalazi)
5. Trajanje bolesti najmanje 1 godinu
6. Poslednja aplikacija botulinskog toksina najmanje 3 meseca pre ispitivanja
7. Odsustvo prethodne terapije neurolepticima i antiholinergicima
8. Odsustvo drugih neuroloških (sa izuzetkom tremora udruženog sa distonijom), psihijatrijskih ili teških somatskih oboljenja
9. Desnorukost

Bolesnici sa **fokalnom distonijom** su za dalje analize grupisani prema karakteristikama distonije na grupu **distonije specifične za zadatak** (DSZ) koju su činili bolesnici sa grafospazmom i spazmodičnom disfonijom; i grupu **distonije nespecifične za zadatak** (DNSZ) koju su činili bolesnici sa blefarospazmom i trotikolisom.

Funkcionalne distonije: Ova kategorija je obuhvatala bolesnike sa prisutnim jasnim kliničkim pokazateljima FnevP koji su nekompatibilni se organskim oboljenjem, a bez drugih karakteristika (drugi lažni znak, multiple somatizacije, očigledne psihijatrijske smetnje, namerna usporenost) neophodnih za dijagnozu.

Osim akutnog početka i fiksnog položaja zahvaćenog dela tela, drugi znaci nekonzistentnosti i nepodudarnosti sa organskom distonijom obuhvatali su: a) varijabilnost u prezentaciji mevoljnog pokreta, uključujući poboljšanje tokom distrakcije; b) neuobičajeni uzrast za početak specifičnog fenotipa (npr. pojava blefarospazma u ranom uzrastu (<40

godina), ili kasni početak (>25 godina) mobilne distonije stopala ili mobilne distonije ruke nespecifične za zadatak); c) perzistentni unilateralni ili asimetrični simptomi (npr. bilateralni, ali asimetrični ili unilateralni spazam *m. orbicularis oculi* sa kontralateralnom prekomernom kontrakcijom *m. frontalis* ili donje polovine lica); d) istorija spontanih poboljšanja ili remisija abnormalnih pokreta; e) izražen i rani bol; f) neočekivani odgovor na botulinski toksin i/ili sugestije.

Takođe, posebno je ispitano eventualno prisustvo drugih znakova FNP, kao što su PNEN, „lažne“ slabosti, neorganski senzorni simptomi ili prisustvo drugih bizarnih pokreta. Međutim, ove karaktersitke nisu predstavljale diskriminantorni faktor u dijagnozi organske vs. funkcionalne distonije. Bolesnici sa fenotipom karakterističnim za organsku distoniju, a sa udruženim „lažnim“ neurološkim znacima, multiplim somatizacijama i očiglednim emocionalnim poremećajima, nisu uključeni u studiju.

Preporučena ispitivanja za sekundarnu distoniju (317), uključujući standardnu MR mozga su bila normalna za sve bolesnike. Genetska testiranja za DYT1 i DYT6 mutacije su bila negativna za sve bolesnike, kao i mutacije za DYT11 u slučajevima da fenotip podseća na distonija-mioklonus sindrom, i *Parkin* gene kod kasnog početka distonije stopala ili šake.

U svakoj grupi ispitanika bi se pristupilo sledećem zajedničkom protokolu

- a) *podaci o toku bolesti* (demografski podaci, dužina i tok bolesti, precipitirajući faktori, dosadašnja terapija) dobijeni korišćenjem prilagođenog upitnika
- b) *kliničko ispitivanje i testiranje* koje obuhvata primenu skala za procenu kliničkih specifičnosti bolesti
 1. Unifikovana skala za procenu distonije (Unified Dystonia Rating Scale - UDRS) (318);
 2. Burke-Fahn-Marsden-ova skala – motorni deo i onesposobljenost (Burke-Fahn-Marsden Rating Scale BFMRS -motor and disability) (319);

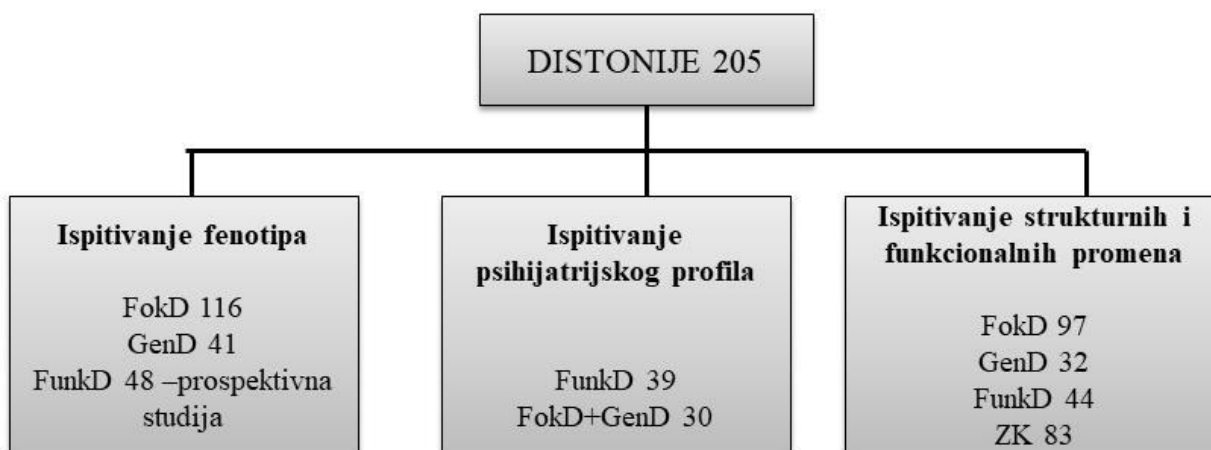
uz specifične skale za kliničku procenu određenog tipa distonije u zavisnosti od grupe ispitanika:

1. Skala za procenu grafospazma (WCRS -Writer's Cramp Rating Scale) (320)

2. Skala za procenu onesposobljenosti usled blefarospazma (Blepharospasm Disability Scale - BDS) (321)
3. Index onesposobljenosti usled blefarospazma (Blepharospasm Disability Index - BDI) (322)
4. Janković-eva skala za procenu blefarospazma (Jankovic Rating Scale - JRS) (323)
5. Toronto Western skala za procenu spazmodičnog tortikolisa (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale - TWISTRS)(324)
6. Tsui skala za procenu (Tsui Rating Scale) (325)

Korišćene su sledeće skale za procenu funkcionalne distonije (kliničke, psihijatrijske):

1. Skala za procenu psihogenih nevoljnih pokreta (Psychogenic Movement Disorders Rating Scale - PMDRS) (326)
2. Mini-mental test (Mini Mental State Examination – MMSE) (327)
3. Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) (328)
4. Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D) (329)
5. Skala za procenu apatije (Apathy scale) (330)
6. Skala za procenu disocijativnih fenomena (Dissociative Experience Scale – DES-II) (331)
7. Upitnik za procenu somatoformne disocijacije (Somatoform Dissociation Questionnaire – SDQ 20) (332)
8. Revidirani upitnik za procenu neuroticizma, ekstroverzije i otvorenosti (NEO Personality Inventory-Revized – NEO-PIR) (333)



Slika 9. Broj ispitanika sa različitim formama distonije koji je učestvovao u pojedinim segmentima istraživanja. Skraćenice: GenD=genetske distonije; FokD=fokalne distonije; FunkD=funkcionalne distonije; ZK=zdrave kontrole

U delu istraživanja koje se odnosi na psihijatrijske karakteristike funkcionalne i organske distonije bolesnici sa FunkD su upareni po polu, uzrastu i distribuciji distonije sa bolesnicima sa PrimD. U grupu PrimD uključeni su pacijenti sa fokalnom, segmentnom i generalizovanom distonijom, genetski determinisanom ili etiološki nejasnom.

3.2. Analiza sociodemografskih i fenotipskih karakteristika bolesnika

U cilju što detaljnijeg prikupljanja podataka o sociodemografskim i fenotipskim karakteristikama bolesnika sa distonijom, korišćen je semistrukturisan upitnik, koji je popunjavao na osnovu razgovora sa ispitanikom i članovima njegove uže porodice. Kod bolesnika sa fokalnim i genetskim formama prikupljeni su podaci o: početku i trajanju bolesti, trigeru (kao mogućem “*second heat*”), efektu farmakološke terapije i botulinskog toksina, prisustvu senzornog trika, toku bolesti i eventualnim remisijama, prisustvu bola, porodičnoj anamnezi.

Kod bolesnika sa FunkD posebna pažnja posvećena precipitirajućim događajima (fizičkim ili psihološkim trigerima), evoluciji bolesti, odgovoru na terapiju ili klinički tok.

3.2.1. Procena toka bolesti u funkcionalnoj distoniji

Bolesnici sa FunkD su redovno praćeni na 4-6 meseci kada je obavljan neurološki pregled i primenjivan semistrukturisan uputnik u cilju procene evolucije bolesti, odgovora na terapiju i klinički tok. Na svakoj poseti ishodi su procenjeni kao: 1) bolji ili bez simptoma; 2) nepromenjeni; 3) gori. Tok bolesti (finalni ishod) je definisan kao: 1) progresivan (pogoršanje ili širenje distonije sa ili bez prisustva dodatnih FnevP ili FNP, bez perioda poboljšanja); 2) fluktuirajući (sa poboljšanjima/remisijama, i relapsima sa istim ili drugim FnevP). Remisije su definisane kao potpuno ili skoro potpuno (minorni rezidualni simptomi) povlačenje simptoma i znakova u trajanju od najmanje 12 meseci.

3.3. Procena težine motornih simptoma

JRS (323) procenjuje težinu i učestalost simptoma koji se skoruju od 0 (najbolje stanje) do 4 (najgore stanje).

BDI (322) procenjuje funkcionalno oštećenje zbog blefarospazma u aktivnostima svakodnevnog života na skali od 5 poena (0-nema oštećenja, 5-aktivnost nije moguća zbog blefarospazma, ili su ocenjeni kao non-applicable (nije moguća procena). Ukupan skor se kreće od 0 do 24.

BDS (321) se sastoji iz subskale koja procenjuje onesposobljenost zbog blefarospazma, kao i procenat očuvane funkcije, subskale za procenu učestalosti, distribucije i težine nevoljnog pokreta, i subskale za procenu globalne težine blefarospazma. U subskali za procenu onesposobljenosti ocenjuje se oštećenje u aktivnostima svakodnevnog života (od 1 (neprijatnost zbog blefarospazma ali nema ograničenja) do 4-5 (nemogućnost izvođenja aktivnosti), sa maksimalnim skorom 26. Procenat očuvane aktivnosti se računa kao odnos ostvarenog i maksimalnog mogućeg skora. Subskala za procenu nevoljnog pokreta se sastoji od merenja učestalosti blefarospazma (1<10% vremena, 5>75% vremena) i težine u okviru gornjeg (1-4) i/ili donjeg dela lica (1-3), sa maksimalnim skorom 12. U poslednjem delu težina blefarospazma se gradira od 0 do 4.

TWISTR (324) je skala razvijena za procenu cervikalne distonije, a za potrebe kliničkih studija. Sastoji se od 3 subskale koje procenjuju težinu, onesposobljenost i bol. Subskala za težinu bolesni se sastoji od 11 pitanja kojima se procenjuju pokreti glave, trajanje simptoma, efekat senzornog trika, elevacija ramena i prednja dislokacija, opseg pokreta, zadržavanje glave u neutralnoj poziciji; maksimalan skor je 35. Procena onesposobljenosti obuhvata 6 pitanja uključujući dnevne aktivnosti, rad, čitanje, vožnju, sa maksimalnim skorom 30. Subskalu za procenu bola ocenjuje bolesnik, a sadrži 3 pitanja o težini, trajanju, onesposobljenosti zbog bola, sa maksimalnim skorom 20. Svaka subskala se skoruje posebno. Ukupni TWISTR skor može varirati od 0 do 85.

TSUI skala (325) procenjuje amplitudu i trajanje održanih položaja i intermitentnih pokreta glave, kao i prisustvo elevacije ramena i tremor. Rotacija, tilt, sagitalni pokreti su ocenjeni na skali od 0 do 3, sa maksimalnim skorom 9. Dodatno, tremor glave se ocenjuje od 0 do 2, a elevacija ramenom od 0 do 3. Trajanje pokreta se množi sa amplitudom održanih pokreta (1=intermitentno, 2=konstantno) i tremorom (1=povremeno, 2=kontinuirano) što rezultuje maksimalnom mogućim skorom od 25.

WCRS (320) se sastoji iz dva dela. Deo A procenjuje distoničke simptome tokom pisanja i obuhvata podskorove sa distonički položaj lakta, zgloba ručja i prstiju, latencu do pojave distoničkih simptoma i prisustvo tremora pisanja. Maksimalan skor A dela je 28. Deo B procenjuje brzinu pisanja, sa maksimalnim skorom 2. Ukupan skor se kreće u rasponu od 0 do 30. Veći skor označava izraženije distoničke simptome tokom pisanja.

BFMRS (319) se sastoji od dve subskale koje ocenjuje lekar: subskale za procenu težine distonije (engl. *Movement Score*), bazirane na neurološkom pregledu, i subskale za procenu onesposobljenosti (engl. *Dysability Score*), bazirane na izjavi bolesnika o onesposobljenosti u aktivnostima svakodennog života. Subskala za procenu težine distonije ocenjuje težinu na skali od 0 do 5 u devet regiona tela (uključujući oči, usta, govor i gutanje, vrat, trup, obe ruke i noge), kao i provokacioni faktor koji predstavlja javljanje distonije u zavisnosti od motorne aktivnosti, od 0 (nema distonije u miru ili prilikom aktivnosti), do 4 (prisustvo distonije u miru). Pre nego što se saberu za ukupni skor, skorovi dobijeni za oči, usta i vrat se množe sa 0.5 (zbog manjeg značaja za težinu kliničke slike). Ukupni skor za *Movement* subskor BFMRS se dobija sabiranjem težine distonije, provokacionih faktora i faktora pojačanja. Maksimalan skor je 120. Subskala za procenu onesposobljenosti se sastoji

od 7 pitanja o aktivnostima svakodnevnog života, kao što su govor, pisanje, ishrana, higijena, oblačenje i hod, koji se ocenjuju na skali od 0 do 5 (osim hoda koji ima skor 0-7) dajući maksimalan mogući skor od 30.

UDRS (318) procenjuje distoniju u 14 regiona tela uključujući oči, donji deo lica, vilicu i jezik, larinks, vrat, trup, rame/proksimalni deo ruke (desno i levo), distalni deo ruke/šaku (desno i levo), proksimalni deo noge (desno i levo), distalni deo noge/stopalo (desno i levo). Za svaki od 14 regiona tela ocenjuje se težina, u rasponu od 0 (nema distonije) do 4 (izražena distonije) i trajanje (0-4) kojim se procenjuje da li se distonija javlja u miru ili u aktivnosti, i da li je dominantno maksimalnog ili submaksimalnog intenziteta. Ukupni skor UDRS je zbir težine i trajanja, raspon se kreće od 0 do 112.

PMDRS (326) ocenjuje 10 fenomena (tremor u miru, akcioni tremor, distoniju, horeu, bradikineziju, mioklonus, tikove, atetozu, balizam, cerebelarnu inkoordinaciju), 2 funkcije (hod i govor), i 14 regiona tela. U prvom delu svaki fenomen se označava kao prisutan ili odsutan. Ako je fenomen prisutan, ocenjuje se težina i trajanje (0 najniže, 4 najviše) za svaki region tela. Trajanje označava koliko je fenomen bio prisutan tokom period posmatranja. Globalna težina i onesposobljenost se ocenjuju za svaki fenomen i rangiraju od 0 do 4. Globalna težina opisuje dominantnu ocenu težine nevoljnog pokreta (važno ukoliko je više različitih skorova prisutno za isti region). Globalna onesposobljenost se odnosi na pitanje koliko je funkcionalno relevantan opservirani abnormalni pokret. Ukupni skor prvog dela koji procenjuje fenomenologiju predstavlja sumu svih ocena za težinu, trajanje i onesposobljenost u različitim delovima tela. Drugi deo PMD skale ocenjuje prisustvo, težinu, trajanje i onesposobljenost dve funkcije: govora i hoda. Ukupni subskor predstavlja sumu težine, onesposobljenosti i trajanja simptoma koji utiču na funkcije hoda i govora. Ukupni PMD skor predstavlja sumu ukupnih skorova fenomenologije (prvi deo) i funkcije (drugi deo).

3.4. Procena psihijatrijskog i kognitivnog statusa

Psihijatrijska procena obuhvatala je detaljan psihijatrijski intervju baziran na DSM-5 kriterijumima, a koji je sprovodio kvalifikovani psihijatar (161). Medicinska dokumentacija i psihijatrijski intervjui su korišćeni za procenu psihijatrijske dijagnoze pre početka distonije.

La belle indifférence znak je utvrđen prema tradicionalnom opisu „relativnog odsustva brige oko prirode ili posledica simptoma“ (144,334). Ovaj znak je procenjen tokom psihijatrijskog intervjua, a zatim dalje praćen na regularnim kontrolama.

Prisustvo anksioznosti kod svih bolesnika ispitivano je upotrebom Hamiltonove skale za procenu anksioznosti (HAMA) (328). Skalu popunjava ispitivač (obučeni lekar) na osnovu intervjua sa bolesnikom prema 14 predviđenih simptoma koji se skoruju od 0 (nije prisutno) do 4 (izraženo prisutno). Ukupan skor se kreće od 0 do 56, pri čemu su bolesnici okarakterisani kao anksiozni u slučaju skora ≥ 13 .

Prisustvo depresivnosti ispitivano je pomoću Hamiltonove skale za procenu depresije sa 21 pitanjem (HAMD) (329). HAMD testiranje, u vidu strukturisanog intervjua, sprovedeno je od strane obučenog lekara. Skor na HAMD skali veći od 17 smatran je pokazateljem postojanja depresivnosti.

Procena apatije obavljena je upotrebom Modifikovane skale za procenu apatije (AS-Apathy Scale) sa 14 pitanja (330). Prema preporukama bolesnici su klasifikovani kao apatični ukoliko je skor bio ≥ 14 .

Procena disocijativnih fenomena ispitana je upotrebom skrining Skale za procenu disocijativnih iskustava (DES-II Dissociative Experiences Scale II) sa 28 pitanja. Ukupan skor se kreće od 0 do 100. Skor >20 ukazuje ne verovatan disocijativni poremećaj; bolesnici sa somatoformnim poremećajima imaju skor između 15 i 20; dok se pacijenti sa anksioznim poremećajem raspoređuju u rasponu 10-15 (331).

Procena težine somatoformne disocijacije obavljena je upotrebom Upitnika za procenu somatoformne disocijacije sa 20 pitanja (SDQ-20 Somatoform Dissociation Questionnaire). Ukupan skor se kreće od 20 do 100. Pacijenti sa skorom u rasponu 30-60 su klasifikovani kao disocijativni/somatoformni poremećaj, dok su pacijenti sa mešovitim, nedisocijativnim poremećajem imali skor u rasponu 22-35 (332).

Petodimenzionalni revidirani upitnik za procenu neuroticizma, ekstroverzije i otvorenosti je korišćen za kvantifikaciju karakteristika ličnosti (NEO-PI-R Neuroticism-Extroversion-Openess Personality Inventory) (333).

3.5. Statističke analize

Za sve statističke analize, osim gde je to naglašeno drugačije, korišćen je sledeći softverski paket: SPSS, version 17.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA.

3.5.1. Metode deskriptivne statistike

Za opisivanje karakteristika ispitivanih grupa u definisanim celinama našeg istraživanja, korišćene su metode deskriptivne statistike (proporcija, srednja vrednost, medijana, standardna devijacija, koeficijent varijacije). Normalna distribucija je proverena srednjim vrednostim Q-Q plota i Shapiro-Wilk i Kolmogorov-Smirnov testova. Za međusobno poređenje dve grupe korišćene su sledeće metode: χ^2 test za nominalne i ordinalne varijable, Mann-Whitneyev U-test za kontinuirane neparametarske varijable i Studentov t-test za kontinuirane parametarske varijable. Za komparaciju više grupa korišćene su parametarska ANOVA ili neparametarska ANOVA (Kruskal-Wallisov test). Analize su ograničene na $p < 0,05$.

3.5.2. Specifične statističke metode

3.5.2.1. Ispitivanje karakteristika dva različita fenotipa funkcionalne distonije

U studiji koja je ispitala 2 različita fenotipa FunkD, podaci su analizirani u 2 koraka. Prvo, dvostepena klaster analiza je primenjena radi izdvajanja različitih klastera pacijenata korišćenjem 5 glavnim fenotipskih karakteristika kao prediktorskih varijabli: prisustvo fiksne distonije, prisustvo CPRS, prisustvo dodatnih FnevP ili FNP, prisustvo spontanih ili terapijom indukovanih poboljšanja. Broj klastera je dobijen eksploratornom analizom (automatski izdvojen procesom klasterovanja, bez predefinisanih brojeva klastera). Silueta mera separacije i kohezivnosti je korišćena da označi kvalitet klastera, ukazujući na dobar ili pristojan kvalitet ako je vrednost iznad 0.5, odnosno 0.2. Značajnost prediktorskih varijabli korišćenih za klasterovanje je opisan na skali od 0.0 do 1.0. U drugoj fazi, rađena je analiza razlika između dva dobijena klastera. χ^2 -test ili Fišerov test tačnih vrednosti su korišćeni za

kategorijalne varijable, dok su t-test, Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallis test korišćeni za kontinualne varijable (u zavisnosti od normalnosti distribucije).

3.5.2.2. Ispitivanje karakteristika psihijatrijske osnovne funkcionalne distonije

Za identifikaciju glavnih psihijatrijskih prediktora FunkD vs PrimD, korišćena je regresiona logistička analiza. Logistička regresiona analiza je upotrebljena kako bi se utvrdilo postojanje povezanosti između opštih psihijatrijskih varijabli (nezavisne varijable) i prisustva ili odsustva dijagnoze FunkD (zavisna varijabla). Sve statistički značajne varijable koje su bile povezane sa dijagnozom FunkD su unete u multivarijantni logistički regresioni model kako bi se procenio njihov nezavisni doprinos (IBM SPSS Statistics Version 20.0).

3.5.2.3. Ispitivanje strukturnih i funkcionalnih moždanih promena u različitim formama distonije

Statističke metode koje su korišćene za obradu MR nalaza deo su specijalizovanih softverskih pakata i opisane su uz metodologiju (videti poglavlje 3.6.2.3. i 3.6.2.5.)

3.6. Neurovizuelizacione metode

3.6.1. Akvizicija MR snimaka

Akvizicija MR snimaka je obavljena na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije, na 1,5 Tesla Philips Medical System Achieva mašini. Urađene su sledeće sekvence:

- a) Dual-eho turbo spin eho [SE] (vreme repeticije [TR]=3125 ms, eho vreme [TE]=20/100 ms, eho dužina voza=6, 44 aksijalna preseka, debljina=3 mm bez praznina, veličina matriksa =256×247, polje pregleda [FOV]=240×232 mm²);
- b) Trodimenzionalni (3D) sagitalni T1-opterećeni Turbo Field Echo (TFE) (smer frekvence=anteriorno-posteriorni; TR=7.1 ms, TE=3.3 ms, vreme inverzije [TI]=1000

ms, ugao nagiba=8°, veličina matriksa=256×256x180 [inferior-superior, anterior-posterior, levo-desno], FOV=256×256 mm²);

- c) Pulsni gradient SE pojedinačni udar eho-planarni (TR=6715 ms, TE=86 ms, ugao nagiba=90°, veličina matriksa=112×110, FOV=224×220 mm²; 50 aksijalnih preseka, debljina=2.6 mm bez praznina), sa difuzijom-kodiranim gradijentima primenjenim u 65 nekolinearnih smerova, izabranih kao standardni za skener (b faktor= 1000 s/mm²; sedam preseka). Maksimalna amplituda difuzionih gradijenata je bila 33 mT/m i navoj za glavu sa multiplim kanalima je korišćen za recepciju signala.
- d) Gradijent-eho imidžing (GRE) eho planarni imidžing (EPI) sekvence za funkcionalni MR u mirovanju (RS fMR); (TR=3000 ms, TE=35 ms, ugao nagiba=90°, FOV=240 x 240 mm²; veličina matriksa=128x128, debljina preseka=4 mm, 200 setova od 30 contigualnih aksijalnih preseka). Ukupno vreme akvizicije RS fMR je bilo oko 12 min. Ispitanici su instruirani da miruju, da drže oči zatvorene i da ne razmišljaju ni o čemu posebno.

3.6.2. Analiza MR snimaka

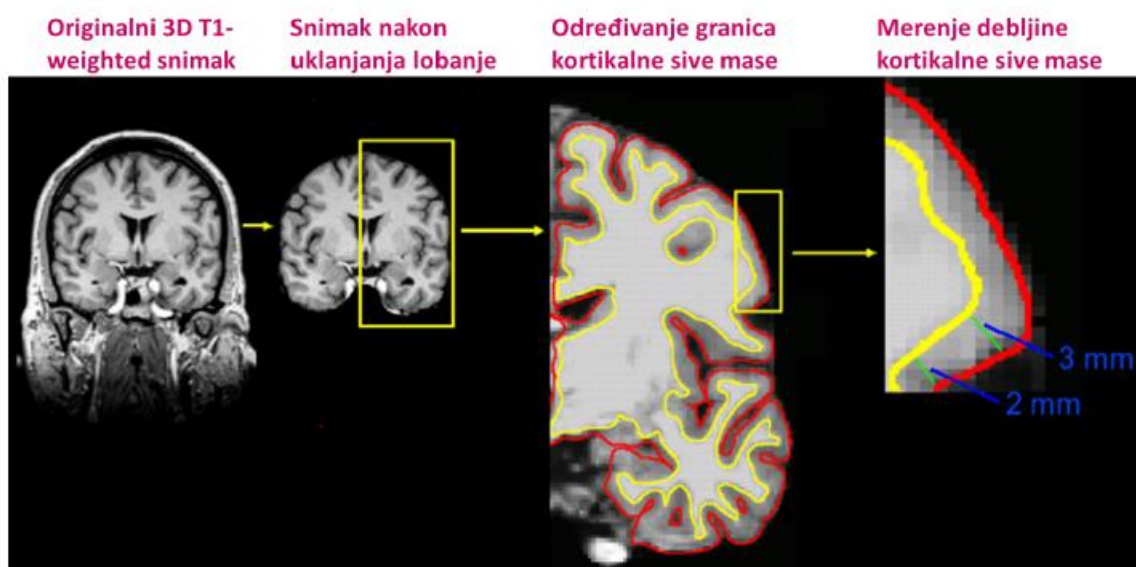
MR analiza je obavljena u Neuroimaging Research Unit, Scientific Institute San Raffaele, Milano, Italija. Prisustvo hiperintenziteta u beloju masi je identifikovano na DE sekvenci. Opterećenje lezijama bele mase je izmereno koristeći Jim softverski paket (Version 5.0, Xinapse Systems, Northants, UK; <http://www.xinapse.com>) i isključeni su ispitanici sa volumenom promena većim od 3000 mm³.

3.6.2.1. Analiza sive mase

Merenje debljine korteksa. Rekonstrukcija korteksa i procena debljine korteksa je obavljena na 3D T1 – opterećenim snimcima koristeći FreeSurfer softver za analizu, verzija 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) (335). Posle registracije u Talairach prostor i normalizacije intenziteta procesa uključuje automatsko “skidanje” lobanje koja uklanja ekstracerebralne strukture, cerebelum i moždano stablo, koristeći hibridni metod kombinovanja “watershed” algoritama i deformabilnih modela površine. Snimci su zatim

pažljivo provereni za prisustvo grešaka pri “uklanjanju” lobanje i segmentirani na sivu masu, belu masu i cerebrospinalnu tečnost. Potom, cerebralne hemisfere su razdvojene i supkortikalne strukture su odvojene od kortikalnih komponenti. Granica sive i bele mase je podeljena i površina deformisana prateći gradijente intenziteta kako bi se optimalno postavile granice bela masa/siva masa i siva masa/cerebrospinalna tečnost i tako se dobile površina bele mase i pijalna površina (336).

Rezultati procedure segmentacije su ispitane vizualno, i, ako je bilo potrebno, editovane manuelno koristeći kontrolne tačke. Potom, inflacija površine i registracija u sferičnom atlasu je sprovedena i korteks je podeljen u 34 regiona po hemisferi, bazirano podacima o strukturi girusa i sulkusa, kako je opisano od strane Desikana i kolega (337). Konačno, debljina korteksa je procenjena kao prosečna najkraća udaljenost između granice bele mase i pijalne površine (Slika 10).



Slika 10. Grafički prikaz postupka merenja debljine korteksa zasnovano na površini

Volumetrija regiona od interesa (ROI). FMRIB's integrisani alat sa registraciju i segmentaciju (FIRST) u FSL-u (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/first>) je primenjen na 3D T1-opterećenim sekvencama i korišćen da se automatski segmentira siva masa ROI za koje je poznato da učestvuju u motornoj kontroli i emotvnim procesima – nc. caudatus, globus pallidus, putamen, talamus, hipokampus i amigdala obostrano. Ishod segmentacije je vizuelno ispitan za prisustvo grešaka. Volumeni od interesa su ekstrahovani i normalizovani prema intrakranijalnom volumenu svakog pojedinačnog učesnika.

3.6.2.2. Analiza bele mase

Difuzijom-opterećene sekvence (DWI) su oslobođene lobanje pomoću alata koji je implementiran u FSL-u pod nazivom *Brain Extraction Tool* (BET) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>). DWI sekvence su potom korigovane za distorzije izazvane vrtložnim strujama i pokretima koristeći implementaciju algoritma kako je ranije opisano (338). (http://white.stanford.edu/newlm/index.php/DTI_Preprocessing#dtiRaw_Preprocessing_Pipeline). Ovaj korak korekcije kombinuje kruto-telo 3D korekciju pokreta (6 parametara) sa uključenom nelinearnom osnovom (8 parametara) bazirano na modelu očekivanih distorzija vrtložnih struja.

Difuzioni tenzor (DT) je procenjen na “voksel-po-voksel” principu koristeći DTIfit toolbox, deo FMRIB Diffusion Toolbox u okviru FSLv4.1.7 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) kako bi se dobile mere frakcione anizotropije (FA), i mape srednje (MD); aksijalne (axD) i radijalne (radD) difuzivnosti.

3.6.2.3. Statistička analiza za strukturne neurovizuelizacione metode

Demografske i kliničke varijable su predstavljene kao srednje vrednosti \pm standardne devijacije (SD) za kontinualne ili apsolutne ili relativne učestalosti (procenti) za kategorijalne varijable. Normalna distribucija je proverena srednjim vrednostim Q-Q plota i Shapiro-Wilk i Kolmogorov-Smirnov testova. Upareno poređenje između grupa mereno je Mann-Whitney U-testom za kontinualne varijable, i Fišerovim testom tačne verovatnoće za za kategorijalne varijable Sve statističke analize su urađene u SAS Release 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Prosečne mere debljine korteksa i regionalni volumeni sive mase su poređeni među FunkD grupama i njihovima uzasno uparenim zdravim kontrolama korišćenjem ANOVA modela, kojim su procenjene homogene i heterogene grupne varijance (na bazi značajnosti Levenovog testa). Zatim su urađene dve odgovarajuće post-hoc uparene komparacije (npr.

FiksFunkD vs mZK, MobFunkD vs sZK). P vrednosti su korigovane za multipla poređenja uz pomoć “stepena lažnog otkrivanja” (eng. false discovery rate - FDR). Svaka p vrednost je korigovana na nivou klastera, brojem analiziranih varijabli debljine kortksa i regionalnih volumena sive mase. Isti ANOVA modeli su ekvivalentno urađeni za sledeće binarne kovarijate: 1) prisustvo FunkD (da vs ne); 2) pripadanje specifičnoj uzrasnoj klasi (stari vs mladi); 3) Interakcija grupa FunkD prema uzrasnoj klasi. U cilju evaluacije razlika MR nalaza između FunkD i ZK u zavisnosti od forme FunkD (tj. u cilju identifikovanja obrazaca MR poremećaja specifičnih za svaku formu FunkD), razmatrana je značajnost uslova interakcije (p interakcije). Dalje, zbog potencijalnog neslaganja između grupa, ANOVA modeli su korigovani za uzrast subjekta.

3.6.2.4. Funkcionalna MR u mirovanju

Funkcionalna MR u mirovanju zasnovana na slobodnom pristupu

Analiza funkcionalne MR u mirovanju je sprovedena FSLa (FSLv5.0, dostupan na <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Preprocessing je sproveden uz pomoće FEAT (339,340) i uključivao je: (i) uklanjanje prva četiri volumena kako bi se dozvolila ekvibracija signala (ii) korekcija pokreta glave pomoću repozicije volumena ka srednjem volumenu uz pomoć MCFLIRT; (iii) globalna 4D prosečna normalizacija intenziteta; and (iv) prostorno glačanje (5 mm FWHM). Potom smo primenili ICA-AROMA (automatsko uklanjanje artefakata pokreta zasnovano na analizi nezavisnih komponenti) (341) sa ciljem da se identifikuju one nezavisne komponente koje predstavljaju artefakte vezane za pokrete. Ovaj metod kalkuliše set prostornih i vremenskih diskriminativnih karakteristika i, u skladu sa njima, koristi klasifikaciono procedure da registruje nezavisne komponente koje predstavljaju artefakte pokreta. Specifično, ove karakteristike evaluiraju prostorna preklapanje svake komponente sa ivicama mozga i cerebrospinalnom tečnošću, i učestalost sadržaja i temporalne korelacije sa repozicionim parametrima vremenske serije nezavisnih komponenti. Najzad, nezavisne komponente klasifikovane kao vezane za pokret se uklanjaju iz seta podataka funkcionalne MR pomoću linearne regresije.

Rezultujući funkcionalni MR set se potom filtrira sa visokim prolazom (cut-off frekvenca od 0.01 Hz) i koregistruje na ispitanikov 3D T1 TFE snimak koristeći na granicama zasnovanu registraciju koja je implementirana u FLIRT (342,343). Potom se rezultat transformiše u MNI152 standardni prostor sa 4 mm izotropnom rezolucijom koristeći nelinearnu registraciju kroz MNIRT (344).

Preprocesuirani funkcionalni MR podaci koji sadrže 196 vremenskih tačaka za svakog pacijenta su vremenski konkatenerirani za sve ispitanike kako bi se kreirao jedinstveni 4D set podataka. Ovaj set podataka funkcionalne MR je potom dekomponovan u nezavisne komponente sa slobodnom procenom za broj komponenti koristeći MELODIC (Multivarijatna Eksploratorna Linearna Optimizovana Dekompozicija u Nezavisne komponente) (345). Kako bi se identifikovale temporalna dinamika i prostorne mape vezane za svaku grupu nezavisnih komponenti, a specifične za ispitanika primenjena je dualna regresiona analiza (346). Među grupnim prostornim mapama nezavisnih komponenti, selektovane su nezavisne komponente od interesa (standardna (“default mode”) mreža, vizuelna, sensorimotorna, leva i desna frontoparijetalna mreža) vizuelnom inspekcijom, bazirano na prethodnoj literaturi (347). Potom je sprovedena procedura dualne regresije koja podrazumeva: (a) upotrebu odabrane grupne prostorne mape nezavisnih komponenti u linearnom modelu podešenom (prostorna regresija) prema fMR setu podataka pojedinačnih ispitanika; i (b) upotrebu ovih vremenskih matrica koje su unete u linearni model podešen (temporalna regresija) prema pridruženom fMR setu podataka da bi se procenile prostorne mape specifične za ispitanike.

Funkcionalna MR zasnovana na “semenu” od interesa

Definisanje “semena”: Definisali smo sedam regiona od interesa (ROI): ventromedialni prefrontalni korteks (vmPFC), desna temporoparijetalna spojnica (dTPS), dorzalni anteriorni cingulatni korteks (dACC), medialno dorzalno jedro (MDN) talamusa (bilateralno), i “kognitivni” deo cerebeluma (Kog-Cerebelum) (bilateralni).

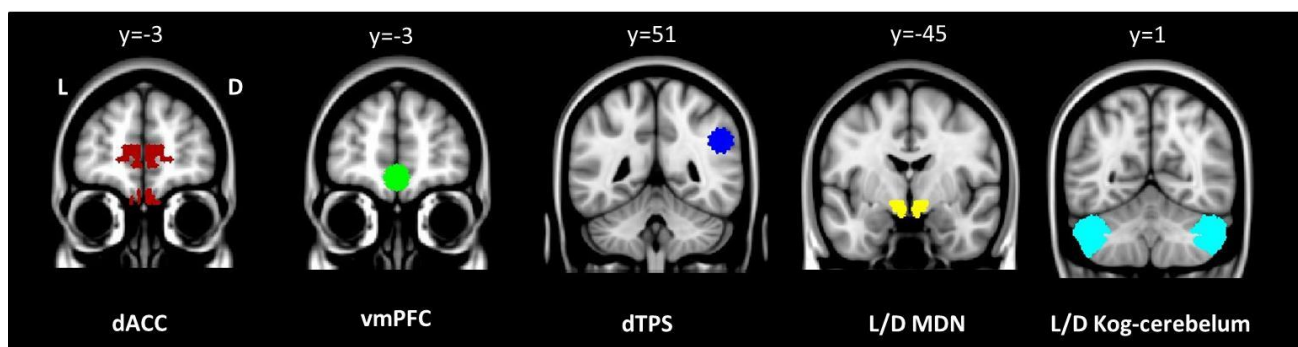
vmPFC: Za definisanje vmPFC koristili smo rad Cojan-a i saradnika (2009) (314). Korišćenjem fMRI *Go-noGo* paradigme kod bolesnika sa konverzivnom paralizom, autori su pokazali sa konverzivni simptomi mogu biti modulirani afektivnim i motivacionim procesima iz vmPFC, a ne kognitivnim inhibitornim krugovima, kako je ranije smatrano

(314). Prema ovoj studiji (314), kreirali smo sferu radiusa 10 mm, sa centrom u MNI koordinatama “x0, y48, z-12” korišćenjem MarsBaR ROI toolbox za SPM (SPM12) (348).

Desna TPS: Desna TPS je kreirana metodom definisanim u prethodnoj RS fMRI (220). Koristili smo meta-analizu neurovizuelizacionih studija koje se ispitivale ulogu dTPS u doživljaju agensnosti (349). ROI dTPS je kreiran kao sfera radiusa 10 mm, sa centrom u MNI koordinatama “x51, y-46, z31” (prosečne vrednosti MNI koordinata 15 studija u meta-analizi. Koordinate predstavljene *Talairach* sistemom su konvertovane u MNI prostor) korišćenjem *MarsBaR ROI toolbox-a*.

dACC i MDN: Bazirano na anatomskom znanju, ovi regioni od interesa su kreirani korišćenjem *Talairach Daemon (TD) Broadmann areas (BA) + in WFU PickAtlas* (350), toolbox za *SPM 12*. Cela BA32 je korišćena za dACC. *Kog-cerebelum:* Funkcionalna podela cerebeluma na “motorni” i “kognitivni” učinjena je prema njegovim projekcijama u druge regione mozga. (213,351). „Kognitivni“ cerebelum se sastoji od Crus I i II koji imaju projekcije u prefrontalni i parijetalni kortkes (213,351). Kog-cerebelum ROI (tj. kombinacija Crus I i II) ekstrahovan je iz probabilističkog cerebelarnog atlasa (352) u FMRIB software library (FSLv5.0).

Sva semena su definisana u MNI prostoru i prebačena u nativni T1 prostor kroz linearne i nelinearne tranformacije.



Slika 11. Semena od interesa unutar afektivno-kognitivne mreže. Semena od interesa: dorzalni anteriorni cingulatni korteks (dACC, crvena), ventromedialni prefrontalni korteks (vmPFC, zelena), desna temporoparijetalna spojnica (dTPS, plava), bilateralno mediodorzalno jedro talamusa (MDN, žuta) i kognitivni deo cerebeluma (Kog-cerebelum, Crus I-II, tirkiz). Semena su predstavljena u Montreal Neurological Institute obrascu (desno je desno). L=levo; D=desno.

Preprocessing funkcionalne MR u mirovanju. Procesuiranje podataka za RS fMR je sprovedeno pomoću FMRIB softverske biblioteke (FSLv5.0). Prvo, T1 snimci su oslobođeni lobanje uz pomoć *Brain Extraction Tool* i segmentirani na sivu masu, belu masu i cerebrospinalnu tečnost koristeći *FMRIB's Automated Segmentation Tool*. Rezultujuće slike su registrovane u nativni prostor RS-fMR svakog ispitanika kroz linearnu transformaciju sa 7 stepeni slobode koristeći *FMRIB's Linear Image Registration Tool*. Prva četiri volumena su uklonjena za svakog ispitanika kako bi se postigla kompletna stabilizacija magnetnog signala. Zatim, individualni fMR snimci su procesuirani koristeći MELODIC (Multivariatna Eksploratorna Linearna Optimizovana Dekompozicija u nezavisne Komponente; verzija 3.10; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/melodic/>) (345). Primenjena je sledeća standardni FSL tok za preprocessing: (1) korekcija pokreta koristeći MCFLIRT; (2) vremensko filtriranje visokog prolaza (niža frekvenca: 0.01 Hz); (3) prostorno glačanje (Gaussian Kernel FWHM_a 6 mm); (4) jednokratna nezavisna analiza komponenata (ICA). Rezultujuće nezavisne komponente su ispitane vizuelno radi analize spacijalnih obrazaca i temporalnih karakteristika, i one koje su se mogle pripisati pokretima glave, fiziološkoj “buci” ili fluktuacijama cerebrospinalne tečnosti su uklonjene iz originalnog seta, koristeći “*fslregfilt*” alat .

Analiza funkcionalne MR u mirovanju zasnovane na “semenu” od interesa. Analiza je sprovedena koristeći dvostepenu regresionu analizu implementiranu u FMRIB softversku biblioteku (FSLv5). Prvo, vremenske serije bele mase, cerebrospinalne tečnosti i volumeni celog mozga u mirovanju su ekstrahovani iz preprocesovanih podataka i njihovi efekti su regresirani koristeći *FMRI Expert Analysis Tool*. Sva semena od interesa (Slika 11) su registrovana u RS fMR nativni prostor svakog ispitanika kroz individualni T1 snimak koristeći 12 DOF linearnu transformaciju. Za regione od interesa (ROI) su izračunate srednje vremenske serije. Kao što je prethodno sugerisano (353–355), 18-20 svih ROI vremenskih serija su unete kao regresori u isti generalni linearni model i ortogonalizovani imajući u vidu svaki preostali prema Gram Schmidt procesu implementiranom u FSL. Imajući u vidu da ove ROI pripadaju istoj kortikostrijatnoj mreži, ortogonalizacija je sprovedena da bi se obezbedilo da njihove vremenske serije odražavaju njihovu jedinstvenu varijansu, kako bismo bili sigurni da ovaj pristup ne dovodi do potcenjivanja funkcionalne konektivnosti usled uklanjanja zajedničke varijanse ili artefaktualnog generisanja negativnih korelacija (353–355). Ishod ovog koraka je reprezentovan mapama na nivou svakog pojedinačnog ispitanika

koje prikazuju pozitivno i negativno prediktovane voksele za svaki regresol. Zatim su mape na nivou svakog pojedinačnog ispitanika registrovane u MNI standardni obrazac kroz linearnu transformaciju sa 12 stepeni slobode.

3.6.2.5. Statistička analiza za funkcionalne neurovizuelizacione metode

Kliničke i demografske karakteristike. Grupe su poređene korišćenjem ANOVA modela (SAS Release 9.3, SAS Institute, Cary, NC, USA). Analize su ograničene na $p < 0.05$ i korigovane za multipla poređenja uz pomoć “stepena lažnog otkrivanja” (eng. false discovery rate - FDR).

Funkcionalna konektivnost u mirovanju – zasnovana na slobodnom pristupu. Nakon dualne regresije, prostorne mape svih ispitanika su kolektovane u jedan 4D fajl za svaku originalnu nezavisnu komponentu. Ispitivane su dve vrste razlika u konektivnosti među grupama: razlike unutar i među mrežama od interesa (DMN, primarna vizuelna, senzomotorna, leva i desna frontotemporalna mreža) u mirovanju koje su dobijene uz pomoć MELODIC (jedan 4D fajl za svaku originalnu nezavisnu komponentu). Primenjena je “Family-wise error” (FWE) korekcija.

a) Unutar grupna analiza RS mreža: Unutar grupne razlike u konektivnosti u okviru mreža od interesa su sprovedene neparametarskim permutacionim testom (5000 permutacija). Analize su prilagođene za starost ispitanika i za kovarijatu zavisno od vokselu sive mase (4D fajl snimaka sive mase koregistrovanih u RS fMR prostor). Dalje, analize su ograničene u okviru prostornih RS mreža od interesa koristeći binarne maske dobijene postavljanjem praga korespondentnog snimka Z mapa ($Z > 2.3$). Sprovedena je FWE korekcija za multipla poređenja koristeći pojačavanje klastera bez praga i koristeći nivo značajnosti $p < 0.05$. Analize su sprovedene koristeći i skorove na skalama depresije ili apatije kao kovarijate.

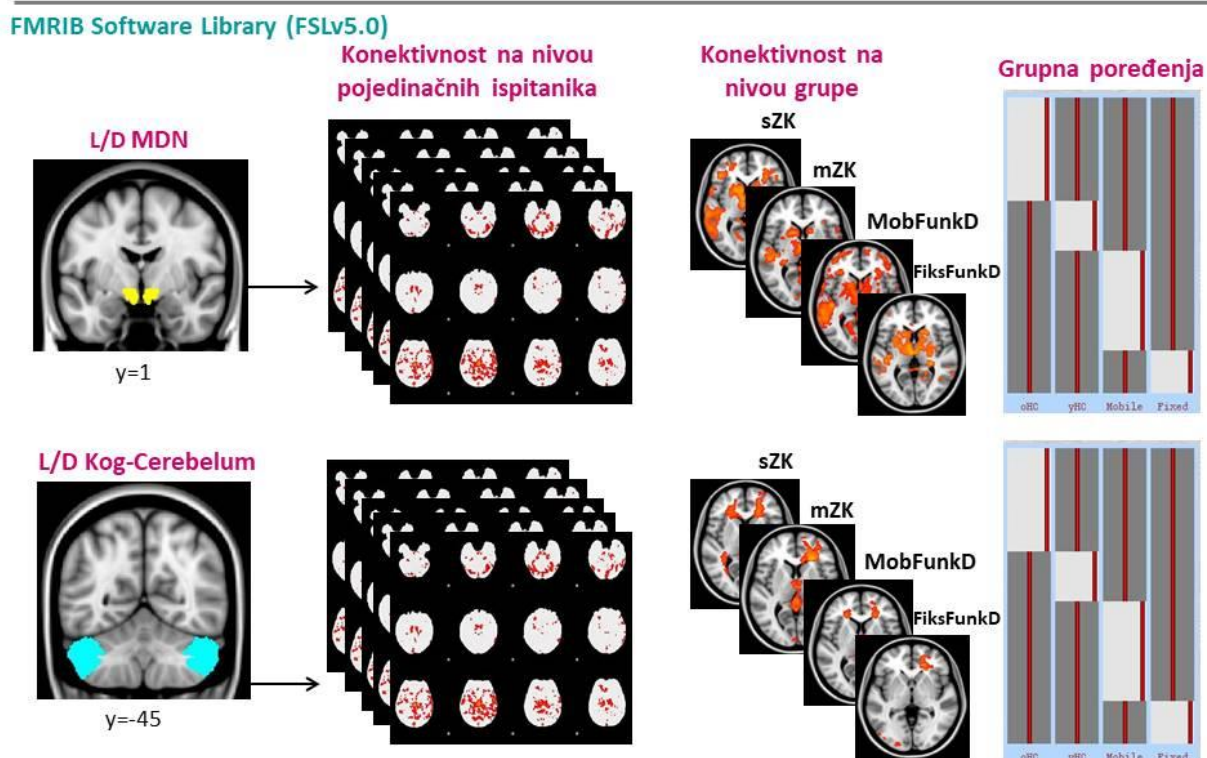
b) Među grupna analiza RS mreža: Da bi se ispitalo da li postoje razlike u konektivnosti među grupama i da li su one povezane sa kliničkim (UDRS, BFMRS, trajanje bolesti) u grupama obolelih od distonije koristili smo FSLNets v0.6 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLNets>). Prvo smo za svakog ispitanika izračunali NxN matriks konektivnosti (gde je N broj čvorova RS mreže), koji sadrži parcijalne

korelacije između svakog čvor-vremenska serija para. Individualni matriksi su spojeni po grupama kako bi se oformio 4D matriks za svaku grupu. Na ove matrikse smo primenili multiple regresione modele u FSL-u prilagođavajući za starost kako bi se procenile i razlike u konektivnosti među grupama i kako kliničke odnosno kognitivne karakteristike modulišu konektivnost među svakim parom RS mreža. Primenjena je FWE korekcija.

Funkcionalna konektivnost u mirovanju – zasnovana na “semenima” od interesa.

Međugrupne razlike su testurane korišćenjem modela mešanih efekata (FLAME). Funkcionalna konektivnost je ispitana u svakoj grupi bolesnika u poređenju sa onom drugom i sa uparnom grupom zdravih kontrola korišćenjem generalnog linearnog modela koji obuhvata sve grupe kao nezavisne faktore (funkcionalna konektivnost FiksFunkD, mZK, MobFunkD, sZK), korigovano za uzrast. Ovim modelom smo dalje ispitivali interakciju funkcionalnog povezivanja: prvi model interakcije testirao je sledeće: $[(mZK > FiksFunkD) > (sZK > MobFunkD)]$, tj. -1 1 1 -1; drugi model interakcije testirao je sledeće: $[(mZK > FiksFunkD) < (sZK > MobFunkD)]$, tj. 1 -1 -1 1. U cilju procene odnosa funkcionalne konektivnosti i skorova motornih (UDRS, BFMRS, BFMRS-Dys, PMDRS) i psihijatrijskih skala (HAMD, HAMA, AS, DES-II, SDQ) i trajanja bolesti, korišćen je FLAME. Kreirali smo model mešovutih efekata koji je obuhvatao mape funkcionalne konektivnosti kao zavisne varijable i gore pomenute skorove kao kovarijate, korigovane za uzrast. Korekcije za multipla poređenja su sprovedene na nivou klastera, koristeći Gaussian teoriju nasumičnog polja, $Z > 2.3$; značajnost klastera: $p < 0.05$, korigovano(356). Navedeni koraci u analizi su ilustrovani na slici 12.

MR analiza/RS-fMR konektivnost



Slika 12. Grafički prikaz postupka određivanja funkcionalne konektivnosti mozga zasnovane na unapred definisanom “semenu” (primer kognitivnog cerebeluma i mediodorzalnog jedra talamusa). Skraćenice: MDN=mediodorzalno jedro talamusa; Kog-cerebellum=kognitivni deo cerebeluma (Crus I i II); D=desno; L=levo; sZK=stare zdrave kontrole; mZK=mlade zdrave kontrole; MobFunkD=mobilna funkcionalna distonija; FiksFunkD=fiksna funkcionalna distonija.

4. REZULTATI

4.1. Fenotipske karakteristike različitih formi distonije

4.1.1. Fokalne distonije

U studiju je uključeno 116 bolesnika sa različitim formama fokalne distonije, od toga 34 sa blefarospazmom (BS), 36 sa tortikolisom (TS), 26 sa grafospazmom (GS) i 20 sa spazmodičnom disfonijom (SD). Bolesnici sa BS su u odnosu na ostale 3 grupe bili značajno stariji u trenutku ispitivanja, kao i na početku bolesti, i nižeg nivoa edukacije. Trigger koji je prethodio distoniji je češće bio prisutan kod GS u odnosu na TS i BS. Distonički tremor se najčešće javljao kod TS i GS, dok su bol na mestu distonije i senzorni trik najizraženiji bili u TS. Psihofarmake su najčešće primali bolesnici sa BS i TS, a BT bolesnici sa BS, TS i GS, sa najboljim efektom BT u grupi sa BS. Bolesnici sa BS su imali niži MMSE. Skale za procenu težine bolesti (BFMRS, UDRS) su pokazale najveće skorove u grupi TS, dok je stepen onesposobljenosti najizraženiji bio kod bolesnika sa GS. Ispitivane grupe bolesnika se međusobno nisu razlikovale po: polu, trajanju bolesti, hereditetu, latenci od dejstva trigera do pojave simptoma, načinu početka (akcioni početak), prisustvu drugih nevoljnih pokreta, paroksizmalnom javljanju bolesti, diurnalnim fluktuacijama i spontanim remisijama. Težina bolesti je za svaku formu predstavljena odgovarajućim skalama (Tabela 10).

Tabela 10. Demografske i kliničke i karakteristike bolesnika sa različitim formama fokalne distonije

	Blefarospazam N=34	Tortikolis N=36	Grafospazam N=26	Spazmodična distonija N=20	P	BS vs TS	BS vs GS	BS vs SD	TS vs GS	TS vs SD	GS vs SD
Pol (odnos žene:muškarci)	24:10	24:12	18:8	11:9	ns						
Starost (godine)	65.97±6.72	50.86±10.48	50.35±12.00	57.35±14.54	<0.001	<0.001	<0.001	0.049	ns	ns	ns
Dominatna desna ruka N (%)	34 (100)	35 (97,2)	26 (100)	19 (95)	ns						
Obrazovanje (godine)	10.35±4.40	12.81±2.48	14.00±2.245	13.05±3.02	<0.001	0.020	0.001	0.035	ns	ns	ns
Uzrast na početku bolesti (godine)	59.91±8,23	41.31±10.27	40.42±12.55	49.33±16.49	<0.001	<0.001	<0.001	0.018	ns	ns	ns
Trajanje bolesti (godine)	6.13±4,65	9.44±6.57	9.88±8.15	8.03±6.39	ns						
Hereditet	1 (2.9)	4 (11.1)	5 (19.2)	1 (5.0)	ns						
Triger za distoniju	6 (17,6)	10 (27.8)	14 (53.8)	7 (30.0)	0.025	ns	0.004	ns	0.035	ns	ns
Mesto dejstva trigera											
- Distonički region		5	14	3							
- Drugi region		5		4							
Vreme od dejstva trigera do pojave distonije (meseci)	33,20±50,33	12.43±17.59	63.67±169.37	108.80±106.328	ns						
Način početka N (%)											
- u miru	3 (8.8)	5 (13.9)	0	0	ns						
- akciono	31 (91.2)	31 (86.1)	26 (100)	20 (100)							
Distonički tremor N (%)	0	20 (55.6)	4 (15.4)	0	<0.001	<0.001	0.031	ns	0.001	<0.001	ns
Drugi nevoljni pokreti N (%)	1 (2.9)	5 (13.9)	1 (3.8)	1 (5.0)	ns						
Bol na mestu distonije N (%)	5 (14.7)	22 (61.1)	6 (23.1)	0	<0.001	<0.001	Ns	ns	0.003	<0.001	0.025
Senzorni trik N (%)	10 (29.4)	19 (52.8)	2 (7.7)	0	<0.001	0.024	0.036	0.005	<0.001	<0.001	ns
Paroksizmalna pojava bolesti N (%)	1 (2.9)	0	1 (3.8)	0	ns						

Diurnalne fluktuacije N (%)	6 (17,6)	6 (16,7)	5 (19,2)	4 (20)	ns						
Spontane remisije N (%)	0	4 (11,1)	3 (11,5)	0	ns						
MMSE	28,45±1,58	29,69±0,67	29,85±0,46	29,20±1,32	<0,001	<0,001	<0,001	ns	ns	ns	ns
BFMRS	4,71±2,08	5,18±1,96	2,67±1,49	4,00±1,97	<0,001	ns	0,002	ns	<0,001	ns	ns
BFMRS onesposobljenost	0,76±1,08	0,59±0,96	2,42±0,58	1,94±0,87	<0,001	ns	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	ns
UDRS	5,82±1,41	7,60±2,92	3,94±0,88	4,80±1,47	<0,001	0,003	0,005	ns	<0,001	<0,001	ns
Stepen blefarospazma (Medijana [opseg])	2 [1-4]	-	-	-							
BSRS											
- Ukupni	15,32±5,63	-	-	-	-						
- % normalnog	35,83±20,91	-	-	-	-						
BMS ukupni skor	6,59±2,15	-	-	-	-						
BDI ukupni skor	12,12±5,13	-	-	-	-						
TWISTRS											
- Ukupni	-	32,21±13,79	-	-	-						
- Bol	-	3,98±4,02	-	-	-						
- Onesposobljenost	-	9,31±7,22	-	-	-						
- Težina	-	18,97±5,75	-	-	-						
TSUI	-	10,58±4,32	-	-	-						
WCRS	-	-	13,12±5,67	-	-						
Specifična terapija N (%)	4 (11,8)	1 (2,8)	0	0	ns						
Terapija psihofarmacima N (%)	13 (38,2)	20 (55,6)	8 (30,8)	3 (15)	0,002	ns	0,016	0,001	0,046	0,003	ns
Terapija BT N (%)	31 (91,2)	34 (94,4)	15 (57,7)	9 (45,0)	<0,001	ns	0,003	<0,001	0,001	<0,001	ns
Efikasnost BT (procenat poboljšanja)	64,06±15,62	58,57±20,17	34,67±25,32	58,89±17,64	<0,001	ns	<0,001	ns	0,001	ns	0,021
Broj aplikacija	15,64±12,62	15,86±10,86	4,56±4,71	4,00±2,00	<0,001	ns	0,005	0,027	0,004	0,027	ns
NE BT N (%)	5 (14,7)	4 (11,1)	9 (34,6)	0 (0)							
Trajanje NE (dani)	33,80±33,28	9,00±1,73	31,67±17,68	-							

Brojevi u tabeli predstavljaju srednje vrednosti \pm standardna devijacija, osim ukoliko nije naznačeno drugačije; p-učestalost određenih pojava upoređivana je primenom hi kvadrat testa (nivo statističke značajnosti $p < 0,05$). Za poređenje razlika srednjih vrednosti u tabeli korišćena je one way ANOVA, sa pratećom post-hoc analizom tamo gde je nađena statistička značajnost; ns-nije statistički značajno. Skraćenice: MMSE=Mini-Mental State Examination; UDRS=Unified Dystonia Rating Scale; BFMS=Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; BSRS=Blepharospasm Severity Rating Scale; BMS=Blepharospasm Motor Score; BDI=Blepharospasm Disability Index; TWISTRs=Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; TSUI=Tsui Rating Scale; WCRS=Writer's Cramp Rating Scale; BT=botulinski toksin; NE=neželjeni efekti; BS=blefarospazam; TS=tortikolis; GS=grafospazam; SD=spazmodična disfonija; Specifična terapija=dopaminomimetici, antiholinergici, baclofen; Psihofarmaci=benzodiazepini, antidepresivi, antiepileptici.

4.1.2. Genetske forme distonije

Analiza genetskih formi distonije obuhvatala je sledeće grupe: asimptomatski i simptomatski DYT1 nosioci, asimptomatski i simptomatski DYT6 nosioci, jednu bolesnicu koja je nosilac DYT25 mutacije i bolesnike sa dopa reaktivnom distonijom (DRD) (Tabela 11, bolesnica sa DYT25 nije predstavljena u tabeli). Ispitivane grupe se nisu međusobno razlikovale po uzrastu, polu, obrazovanju, starosti na početku bolesti, trajanju bolesti, prisutvu trigera za distoniju ili senzornog trika, motornim karakteristikama bolesti (BFMRS, UDRS), stepenu onesposobljenosti, opštem kognitivnom statusu (MMSE). Bolesnici sa DRD su značajno češće imali diurnalne fluktuacije i lečeni su dopaminomimeticima.

Bolesnica koja je nosilac DYT-GNAL (DYT25) mutacije ima 47 godina, početak bolesti u 40. godini, sa trajanjem od 7 godina i slikom izraženog tortikolisa, ali bez daljeg segmentnog ili generalizovanog širenja distonije. Težina bolesti procenjena specifičnim skalama je: TWISTRs ukupni skor 30, podskor za težinu bolesti 17, onesposobljenost 13, bol 0, TSUI 11. UDRS 5.5, BFMS 6, BFMS onesposobljenost 0.

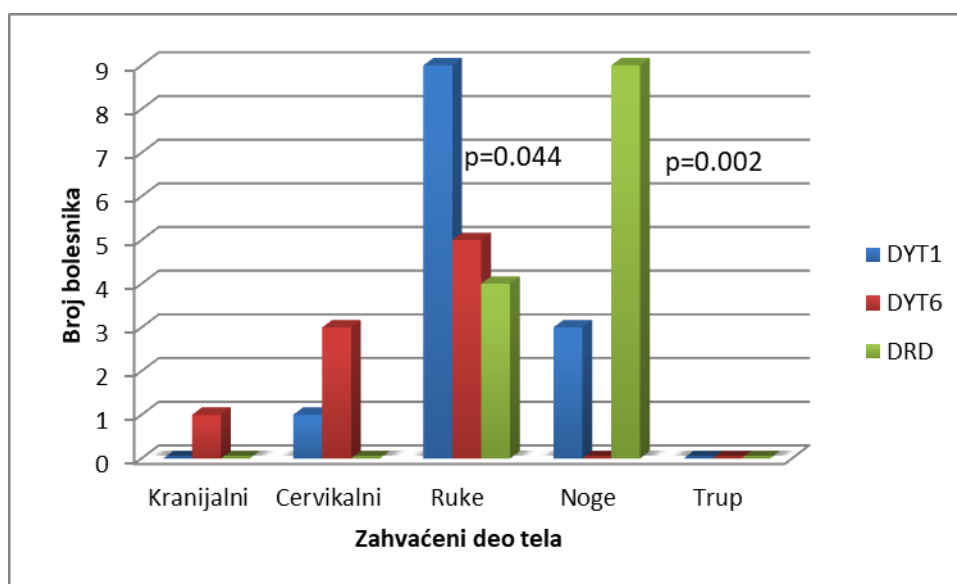
Tabela 11. Demografske i kliničke karakteristika bolesnika sa genetskim formama distonije (DYT1, DYT6, DRD)

	Asimptomatski DYT1 N=4	Simptomatski DYT1 N=11	Asimptomatski DYT6 N=4	Simptomatski DYT6 N=9	DRD N=12	P	sDYT1 vs sDYT6	sDYT1 vs DRD	sDYT6 vs DRD	aDYT1 vs aDYT6
Pol (m/ž)	3:1	5:6	4:0	4:5	8:4	ns				-
Uzrast	47.75±19.91	39.09±11.94	39.00±14.33	38.89±15.03	41.83±16.29	ns				
Dominatna ruka desna	-	11 (100)	-	8 (88.9)	12 (100)	ns				-
Obrazovanje	10.00±6.93	11.91±1.97	12.00±3.27	12.44±1.59	12.00±1.95	ns				
Uzrast na početku bolesti	-	14.00±6.75	-	13.33±5.34	13.42±11.10	ns				-
Trajanje bolesti	-	25.27±12.45		25.33±15.53	28.42±15.22	ns				-
Hereditet	4 (100)	8 (72.7)	4 (100)	7(77.8)	10 (83.3)	ns				-
Triger za distoniju	-	3 (27.3)		1 (11.1)	1 (8.3)	ns				
Mesto dejstva trigera										
- Distonički region		2		0						-
- Drugi region		1		1						-
Vreme od dejstva trigera do pojave distonije		8.33±6.35		-						
Način početka										
- Mir		1 (9.1)		2 (22.2)	0	ns				
- Akciono		10 (90.9)		7 (77.8)	12 (100)					
Distonički tremor		3 (27.3)		2 (22.2)	2 (16.7)	ns				
Drugi nevoljni pokreti		2 (18.2)		4 (44.4)	2 (16.7)	ns				
Bol na mestu distonije		5 (45.4)		1 (11.1)	4 (33.3)	ns				
Senzorni trik		1 (9.1)		1 (11.1)	0	ns				

Paroksizmalna pojava bolesti		0		0	0					
Diurnalne fluktuacije		1 (9.1)		1 (11.1)	8 (66.7)	0.004	ns	0.003	0.017	
Spontane remisije		0		0	1 (8.3)					
MMSE	29.50±1.00	29.55±0.93	29.75±0.50	29.89±0.33	29.58±0.90	ns				
BFMRS		15.82±22.75		14.28±15.68	3.75±4.86	ns				
BFMRS onesposobljenost		4.91±5.75		3.33±2.12	1.25±1.22	ns				
UDRS	-	19.09±23.42		16.17±13.91	6.17±6.53	ns				
Specifična terapija N (%)		3 (27.3)		1 (11.1)	10 (83.3)	0.002	ns	0.004	0.002	
Terapija psihofarmacima N (%)		6 (54.5)		2 (22.2)	2 (16.7)	ns				
Terapija BT N (%)		4 (36.4)		3 (33.3)	1 (8.3)	ns				
Efikasnost BT (% poboljšanja)		25.00±28.87		50.00±20.00	50.00					
Broj aplikacija		13.00±18.24		10.23±7.23	15					
NE BT		0		0	0					
Trajanje NE		-		-						

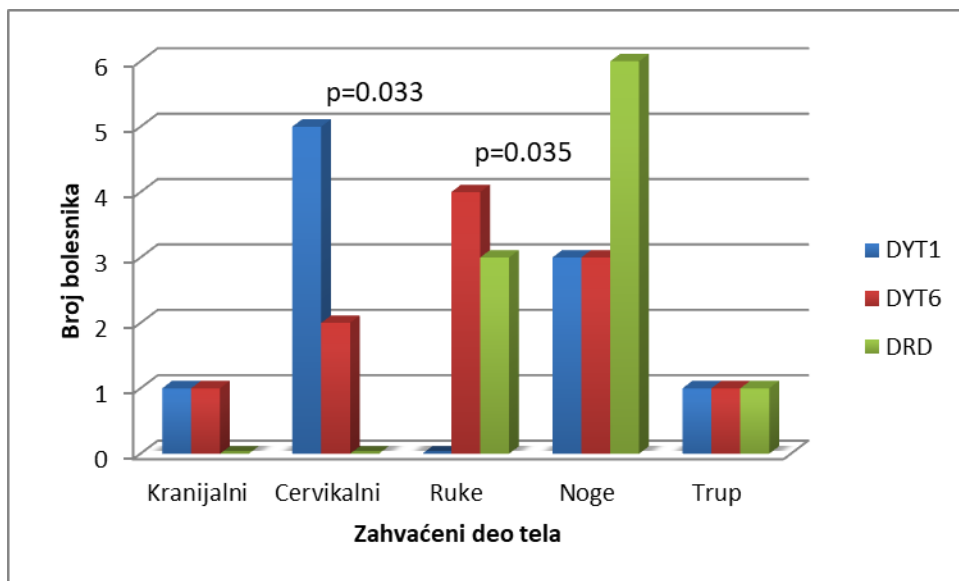
Brojevi u tabeli predstavljaju srednje vrednosti± standardna devijacija, osim ukoliko nije naznačeno drugačije; p-učestalost određenih pojava upoređivana je primenom hi kvadrat testa (nivo statističke značajnosti $p < 0,05$). Za poređenje razlika srednjih vrednosti u tabeli korišćena je one way ANOVA, sa pratećom post-hoc analizom tamo gde je nađena statistička značajnost; ns-nije statistički značajno. Skraćenice: MMSE=Mini-Mental State Examination, UDRS=Unified Dystonia Rating Scale; BFMS=Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; BT=botulinski toksin; NE=neželjeni efekti; sDYT=simptomatski DYT1 bolesnici; sDYT6=simptomatski DYT6 bolesnici; DRD=dopa rpsonivna distonija; Specifična terapija=dopaminomimetici, antiholinergici, baclofen; Psihofarmaci=benzodiazepini, antidepresivi, antiepileptici.

Analizirali smo način prezentacije distonije i obrasce širenja u genetskim formama. Ruke (desna ili leva) su bile najčešći primarno zahvaćeni region u DYT1 distoniji, što se statistički značajno razlikovalo ($p=0.044$) odnosu na DYT6 i DRD kod kojih je ovaj region takođe bio zahvaćen u visokom procentu. Drugi značajan nalaz je primarno ispoljavanje distonije na nogama (desnoj ili levoj) kod bolesnika sa DRD u odnosu na DYT1 i DYT6 ($p=0.002$) (Grafikon 1). DYT1 distonija se prezentovala afekcijom najčešće ruku, zatim nogu, i ređe cervikalnim regionom. DYT6 distonija je primarno najčešće imala zahvaćene ruke, zatim cervikalni i kranijalni region, dok su bolesnici sa DRD imali dominantnu prezentaciju na donjim, a nešto ređe i na gornjim ekstremitetima. Neki bolesnici su imali multifokalnu ili segmentnu prezentaciju distonije.



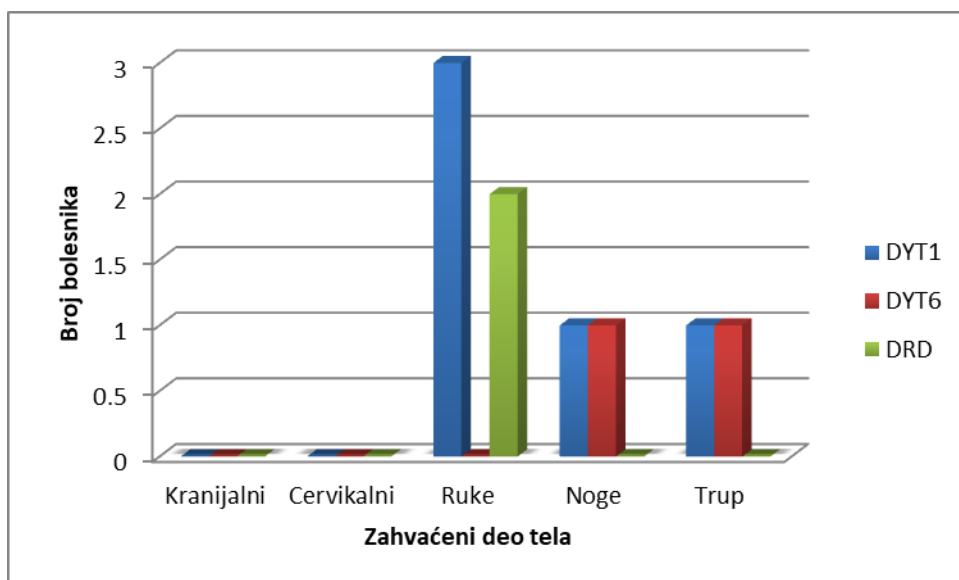
Grafikon 1. Inicijalno zahvaćeni regioni (prva faza) u različitim genetskim formama

U sve 3 grupe kod značajnog broja bolesnika došlo je do širenja distonije na druge regione: 1) DYT1 kod 6 (54.6%) bolesnika za 93.00 ± 66.14 meseci; 2) DYT6 kod 7 (77.8%) bolesnika za 79.43 ± 82.38 meseci; 3) DRD kod 8 (66.7%) bolesnika za 81.00 ± 101.77 meseci. U grupi DYT1 došlo je do širenja na kranijalni i cervikalni region, noge i trup. Kod određenog dela DYT6 bolesnika distonija je zahvatila sve ispitivane regione. U grupi DRD distonija je kod značajnog procenta bolesnika prešla na drugu nogu i ruke, a nešto ređe na trup. Širenje na cervikalni region je najčešće bilo prisutno kod DYT1 bolesnika ($p=0.033$), dok se širenje na ruke najčešće javljalo u grupi DYT6 bolesnika ($p=0.035$) (Grafikon 2).



Grafikon 2. Širenje distonije (druga faza) u različitim genetskim formama

U daljem toku, u trećoj fazi bolesti dolazi do širenja distonije na nove, do tada nezahvaćene regione: 1) U DYT1 grupi kod 3 (27.3%) bolesnika za 52.00 ± 38.57 meseci u odnosu na drugu fazu širenja; 2) Kod 2 (22.2%) bolesnika sa DYT6 za 42.00 ± 25.46 meseci; 3) U DRD grupi kod 2 (16.7%) bolesnika za 60.00 ± 0.00 meseci. Kod bolesnika sa DYT1 distonijom i DRD najčešće je bilo širenje na ruke (obično stranu koja prethodno nije bila zahvaćena), dok su DYT1 i DYT6 bolesnici u manjem broju imali širenje na noge ili trup (Grafikon 3).



Grafikon 3. Širenje distonije (treća faza) u različitim genetskim formama

4.1.3. Funkcionalne distonije

U ovom delu ispitivanja analizirali smo 48 bolesnika sa FunkD (37 žena; 77%) (Tabela 12). Prosečna starost na početku bolesti je bila 41.8 ± 12.7 godina. Gotovo trećina bolesnika (28.9%) je bila starija od 50 godina u trenutku kada je bolest nastala, a samo šestoro (12.5%) je imalo početak simptoma pre 20. godine života. Psihijatrijsko oboljenje je bilo prisutno kod 60% obolelih pre postavljanja dijagnoze FunkD (77.8% bolesnika je primalo psihijatrijsku terapiju, ali niko nije prijavio primenu blokatora dopaminskih receptora). Precipitirajući stres je kod 70.8% prethodio distoniji, mada je kod samo oko polovine bolesnika identifikovana jasna vremenska povezanost između stresnog događaja i početka distonije. Akutni početak distoničnih pokreta je bio prisutan kod 42 bolesnika (87.5%). Distonički pokreti su zahvatili ekstremitete kod 18 bolesnika (37.5%), od čega je 15 bolesnika (83.3%) prezentovalo rani, fiksni, abnormalni položaj. Preostala 3 bolesnika su prezentovala statički i/ili akciono indukovanu intermitentnu mišićnu kontrakciju ekstremiteta koja je uzrokovala repetitivne pokrete, položaje ili oba, a koji su podsećali na distoniju. Nijedan bolesnik nije imao distoniju specifičnu za zadatak (npr. grafospazam). U slučaju zahvaćenosti noge, abnormalni nevoljni pokreti su se javljali uglavnom tokom hoda. Trideset bolesnika je inicijalno imalo aksijalnu distribuciju distoničkih pokreta, sa fiksiranim položajem vrata, usana ili kapaka kod 5 od njih (16.7%). Niko od bolesnika nije naveo voljnu kontrolu pokreta, ili senzorni trik.

Tok bolesti tokom prosečnog perioda praćenja od 3.1 ± 1.4 godina je bio stacionaran kod 20.8% slučajeva, progresivan u 27.1%, dok je preostalih 52.1% bolesnika imalo klinički tok sa spontanim ili terapijom indukovanim (*placebo-like*) poboljšanjima/remisijama koji su se smenjivali sa pogoršanjima. Samo 2 bolesnika (4.2%) su imala stabilne remisije bez pogoršanja i ponovne pojave simptoma tokom praćenja od 20, odnosno 24 meseca. Širenje distonije na druge delove tela primećeno je kod 35.4% slučajeva posle prosečnog praćenja od 25.5 ± 31.0 meseci. Pojava dodanih nevoljnih pokreta primećena je u 14 (29.2%), dok je prisustvo drugih funkcionalnih neuroloških simptoma zabeleženo u 16 pacijenata (33.3%). Tremor (30.3%) i poremećaji hoda (30.3%) su bili najčešći, a nešto ređe su se javljali neoganski senzorni simptomi (18.2%), mioklonus (15.1%), “lažne” slabosti (12.1%), hipokinezija (6.7%) i PNEN (6.2%).

Tabela 12. Demografske i kliničke karakteristike 48 bolesnika sa funkcionalnom distonijom

Karakteristike	
Uzrast (godine)*	48.8±14.1
Uzrast na početku bolesti (godine)*	41.8±12.7
Trajanje bolesti (godine)*	6.9±5.3
Period praćenja (godine)*	3.1±1.4
Nagli početak	42 (87.5%)
Lokalizacija– ekstremiteti	18 (37.5%)
Lokalizacija - kranijalna/vrat/trup	30 (62.5%)
Fiksna distonija	20 (41.7%)
Bol na mestu distonije	34 (70.8%)
CPRS	7 (14.6%)
Fizička trauma prethodi nevoljnom pokretu	11 (22.9%)
Psihološka trauma prethodi nevoljnom pokretu	34 (70.8%)
Psihijatrijsko oboljenje pre početka distonije	27 (60.0%)
Prehodno psihijatrijsko lečenje	22 (48.9%)
BFMS skor*	11.0±8.1
UDRS total*	10.5±6.6
MMSE*	28.3±1.6
HAMD*	16.2±9.9
HAMA*	13.4±10.1
Skala za procenu apatije*	17.7±11.3
DES-II*	3.8±6.6
SQD-20*	28.0±9.7
Tok bolesti:	
Stacionaran	10 (20.8%)
Poboljšanje/RR	25 (52.1%)
Progresija	13 (27.1%)
Dodatni nevoljni pokret	14 (29.2%)

Dodatni funkcionalni poremećaj

16 (33.3%)

Vrednosti su prezentovane kao broj bolesnika sa procentima u zagradi ili * kao srednja vrednost±standardna devijacija; CPRS: chronic regional pain syndrome; MMSE: Mini-Mental State Examination; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; AS: Apathy scale; SDQ-20: Somatoform Dissociation Questionnaire; DES-II: Dissociative Experiences Scale II; UDRS: Unified Dystonia Rating Scale; BFMS: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; RR: remisije/relapsi

Dvostepena klaster analiza izdvojila je 2 klastera bolesnika: grupu 1 (n=33; 68.8%) i grupu 2 (n=15; 31.2%). Odnos veličina između ova 2 klastera je bio 2.2, što se smatra adekvatnim pošto je cilj da odnos veličine između najmanjeg i najvećeg klastera bude ispod 3. Vrednost siluete klastera, kao mere separacije i kohezije bio je 0.5 (tj. kvalitet klastera između pristojnog i dobrog). Najznačajniji prediktor klasterovanja bila je aksijalna (kranijalna/vrat/trup) distribucija distoničkih simptoma (1.0), zatim prisustvo fiksne distonije (0.85), prisustvo CPRS (0.53), i prisustvo poboljšanja bolesti (0.40), dok je manje značajan prediktor bio prisustvo dodatnih nevoljnih pokreta ili funkcionalnog poremećaja (0.33).

Uzimajući u obzir kliničke karakteristike dva identifikovana klastera (Tabela 13 i 14), pacijenti u grupi 1 su dominantno predstavljeni distonijom koja zahvata kranijalni region/vrat/trup (n=30; 90.9%), fluktuirajućim tokom bolesti (n=23; 69.7%) i prisustvom dodatnih FnevP/FNP (n=21; 63.6%). Samo 5 od bolesnika iz ove grupe je imala fiksnu prezentaciju distonije, a niko nije imao CPRS. U grupi 2, svih 15 bolesnika je imalo fiksnu distoniju ekstremiteta, kod polovine udruženu sa CPRS (7 bolesnika; 46.7%). U grupi 2 klinički tok bolesti je bio progresivan (9; 60%) ili stacionaran (4; 26.7%), Izvestan stepen poboljšanja/remisije je uočen kod 2 bolesnika (13.3%), sa određenim brojem bolesnika koji su imali dodatne FnevP/FNP.

Analizirajući fenotipske razlike između 2 grupe (Tabela 13), bolesnici u grupi 2 su bili značajno mlađi na početku bolesti, imali su više skorove na skalama za procenu distonije, bol je uglavnom bio pristuan, MMSE skorovi veći, a fizikalna terapija češće primenjivani način lečenja. Širenje distonije se češće javljalo u grupi 2 (60%), dok je u grupi 1 češće bilo prisustvo dodatnih FnevP (63.3%) (Tabela 14). Bolesnici sa poboljšanjima i relapsima su češće bili prisutni u grupi 1, u poređenju sa više stacionarnim tokom bolesti u grupi 2. Nije bilo značajnijih razlika između grupa po pitanju skorova psihijatrijskih skala, prethodne fizičke trauma ili psihološkog stresa.

Tabela 13. Kliničke karakteristike 48 bolesnika sa funkcionalnom distonijom podeljenih u dve grupe

Karakersitike	Grupa 1	Grupa 2	p vrednost
Broj pacijenata	33 (68.8%)	15 (31.3%)	-
Uzrast (godine)*	52.8±11.9	40.0±14.6	0.007 ^a
Uzrast na početku bolesti (godine)*	45.2±10.4	34.3±14.3	0.022 ^a
Trajanje bolesti (godine)*	26 (78.8%)	11 (73.3%)	0.720 ^b
Period praćenja (godine)*	11.5±1.9	11.0±1.6	0.371 ^a
Nagli početak	7.5±5.9	5.5±3.5	0.384 ^a
Lokalizacija– ekstremiteti	28 (84.8%)	14 (93.3%)	0.650 ^b
Lokalizacija - kranijalna/vrat/trup	3 (9.1%)	15 (100%)	< 0.001 ^b
Fiksna distonija	30 (90.9%)	0 (0%)	< 0.001 ^b
Bol na mestu distonije	5 (15.2%)	15 (100%)	< 0.001 ^b
CPRS	19 (57.6%)	15 (100%)	0.002 ^b
Fizička trauma prethodi nevoljnom pokretu	0 (0%)	7 (46.7%)	< 0.001 ^b
Psihološka trauma prethodi nevoljnom pokretu	7 (21.2%)	4 (26.7%)	0.720 ^b
Psihijatrijsko oboljenje pre početka distonije	25 (75.8%)	9 (60%)	0.315 ^b
Prehodno psihijatrijsko lečenje	18 (58.1%)	9 (64.3%)	0.948 ^b
Uzrast (godine)*	13 (41.9%)	9 (64.3%)	0.286 ^b
BFMS skor*	7.2±4.8	19.4±7.7	< 0.001 ^a
UDRS total*	8.8±5.6	14.1±7.4	0.007 ^a
MMSE*	27.9±1.6	29.0±1.3	0.039 ^a
HAMD*	17.1±9.7	14.1±10.2	0.411 ^a
HAMA*	14.1±10.1	12.0±10.2	0.447 ^a
Skala apatije*	19.3±11.3	14.0±10.8	0.134 ^a
DES-II*	3.8±6.4	3.9±7.2	0.774 ^a
SQD-20*	26.9±9.5	30.3±10.1	0.194 ^a
Lečenje			
BT	29 (87.9%)	13 (86.7%)	1.000 ^b
KBT	19 (57.6%)	9 (60%)	1.000 ^b
Fizikalna terapija	17 (51.5%)	13 (86.7%)	0.026 ^b

Vrednosti su prezentovane kao broj bolesnika sa procentima u zagradi ili * kao srednja vrednost±standardna devijacija; ^a Zavisno od parametarskih ili neparametarskih karakteristika varijabli, t-test ili Man-Whitney U test je primenjen; ^bChi² test ili Fisher's exact test su primenjeni gde je bilo potrebno; CPRS - chronic regional pain syndrome; MMSE - Mini-Mental State Examination, HDRS - Hamilton Depression Rating Scale; HARS - Hamilton Anxiety Rating Scale; AS - Apathy scale; SDQ-20 - Somatoform Dissociation Questionnaire; DES-II - Dissociative Experiences Scale II; UDRS - Unified Dystonia Rating Scale; BFMS - Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; RR – remisije/relaps; KBT – kognitivno bihevioralna terapija, BT – botulinski toksin.

Tabela 14. Karakteristike toka bolesti 48 bolesnika sa funkcionalnom distonijom podeljenih u dve grupe

Karakteristike	Grupa 1	Grupa 2	p vrednost
Period praćenja (godine)*	3.1±1.5	3.1±1.2	0.875 ^a
Tok bolesti			< 0.001 ^b
Stacionaran (S)	6 (18.2)	4 (26.7)	S vs. P/RR 0.043 ^c
Poboljšanje/RR (P/RR)	23 (69.7)	2 (13.3)	S vs. P: 0.222 ^c
Progresija (P)	4 (12.1)	9 (60.0)	P/RR vs. P: < 0.001 ^c
Stabilna remisija	2 (6.1%)	0	1.00 ^b
Dodatni nevoljni pokreti/funkcionalni poremećaji	21 (63.6)	2 (13.3)	0.003 ^b
Vreme do pojave dodatnih nevoljnih pokreta/funkcionalnih poremećaja	24.2±41.0	36.0±16.9	0.285 ^a
Progresija distonije	8 (24.2)	9 (60.0)	0.038 ^b
Vreme do progresije distonije (meseci)*	34.9±41.5	17.1±15.8	0.481 ^a
Dodatni nevoljni pokreti	13 (39.4)	1 (6.7)	0.037 ^b
Vreme do pojave dodatnih nevoljnih pokreta (meseci)*	15.5±20.8	24.0	0.571 ^a

Vrednosti su prezentovane kao broj bolesnika sa procentima u zagradi ili * kao srednja vrednost±standardna devijacija; ^a Zavisno od parametarskih ili neparametarskih karakteristika varijabli, t-test ili Man-Whitney U test je primenjen; ^bChi² test ili Fisher's exact test su primenjeni gde je bilo potrebno; ^c Bonferroni-jeva korekcija za značajnost 0.05/3=0.017 (*Posthoc Fisher's exact tests*)

4.2. Psihijatrijski profil bolesnika sa funkcionalnom i organskom distonijom

Detaljni demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa FunkD i PrimD su predstavljene u tabeli 15.

Tabela 15. Demografske i kliničke karaktersitke bolesnika sa funkcionalnom i primarnom distonijom

Varijabla	Funkcionalna distonija	Primarna distonija	p
Uzrast (godine)*	46.5±14.7 (17-71)	44.0±12.9 (19-62)	n.s.
Pol (m/ž) [#]	10/29 (34%)	5/25 (20%)	n.s.
Obrazovanje (godine)*	11.3±1.5 (8-14)	12.1±1.2 (11-16)	n.s.
Dominantna ruka (desna) [#]	35 (89.7%)	28 (93.3%)	n.s.
Hereditarna distonija [#]	1 (2.6%)	6 (20%)	0.038
Uzrast na početku bolesti (godine)*	41.9±13.4 (19-65)	27.1±17.0 (2-55)	0.000
Trajanje bolesti (godine)*	4.6±4.2 (0-18)	16.2±12.2 (1-44)	0.000
Triger [#]	21 (53.8%)	6 (20%)	0.004
Triger na mestu distonije [#]	6 (15.4%)	5 (16.7%)	n.s.
Latencija triger-distonija (meseći)*	2.6±4.7 (0-12)	3.0±2.7 (1-6)	n.s.
Lečenje BT [#]	17 (43.6%)	28 (93.3%)	0.000
Efikasnost BT (%) [*]	44.7±23.0 (0-100)	49.3±18.8 (20-80)	n.s.
Senzorni trik [#]	0 (0%)	8 (26.7%)	0.001
Bol [#]	29 (74.4%)	13 (43.3%)	0.009
Izražen bol [#]	16 (55.2%)	6 (46.2%)	n.s.
MMSE [*]	28.3±1.56 (25-30)	29.0±1.3 (26-30)	0.078
BFMS [*]	11.7±8.6 (2-34)	16.9±18.2 (0-65)	n.s.
UDRS [*]	11.2±7.9 (2-30)	22.9±22.8 (5-84)	0.020
PMD ukupni skor fenomenologije [*]	10.8±4.8 (4-33)	/	/
PMD ukupni funkcionalni skor [*]	7.8±3.6 (0-12)	/	/
PMD ukupni skor [*]	18.9±7.0 (4-32)	/	/

*Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti ± SD, sa rangom u zagradi ; [#] Vrednosti su predstavljene kao broj bolesnika sa procentima u zagradi; n.s.= nije statistički značajno; BT=botulinski toksin; MMSE= Mini-Mental State Examination; BFMS= Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; UDRS= Unified Dystonia Rating Scale; PMD= Psychogenic Movement Disorders Scale

Opšte psihijatrijske karakteristike obe grupe su predstavljene u tabeli 16. Većina bolesnika sa FunkD je imala psihijatrijsko oboljenje u trenutku ispitivanja ili pre početka distonije. Skoro polovina obolelih od FunkD je prošla prethodno psihijatrijsko lečenje ili lečenje antidepresivima, što je bilo statistički značajnije češće u poređenju sa bolesnicima sa PrimD. Bolesnici sa FunkD u odnosu na bolesnike sa PrimD značajno češće imali precipitirajući stres (interpersonalni konflikti, kompleksna porodična i partnerska dinamika), više skorove na skalama apatije, DES-II i SDQ-20, kao i značajno češće prisustvo *la belle indifférence* znaka. Skorovi HAMS su bili viši u grupi FunkD.

Tabela 16. Opšte psihijatrijske karakteristike u funkcionalnoj i primarnoj distoniji

Varijabla	Funkcionalna distonija	Primarna distonija	P
Stres pre početka distonije [#]	28 (71.8%)	2 (6.8%)	0.000
Vrsta stresa:			
Interpersonalni [#]	7 (26.9%)	2 (100%)	n.s.
Drugi [#]	19 (73.1%)	0 (0%)	
Psihijatrijski hereditet [#]	2 (5.6%)	2 (6.7%)	n.s.
Psihijatrijski poremećaj			
Pre [#]	22 (61.1%)	7 (23.3%)	0.002
Aktuelno [#]	26 (72.2%)	12 (40.0%)	0.008
Prethodno psihijatrijsko lečenje [#]	17 (47.2%)	5 (16.7%)	0.009
Prethodno lečenje AD [#]	17 (47.2%)	5 (16.7%)	0.009
Skala apatije [*]	16.8±11.6 (0-40)	10.9±8.5 (0-28)	0.037
HAM-D [*]	15.7±10.3 (0-33)	10.9±8.5 (0-28)	0.072
HAM-A [*]	13.4±10.4 (0-39)	9.9±7.3 (0-25)	n.s.
DES-II [*]	4.3±6.9 (0-25)	0 (0%)	0.000
SDQ-20 [*]	29.3±10.2 (20-58)	20.2±1 (20-25)	0.000
<i>La Belle Indifférence</i> [#]	26 (70.3%)	5 (16.7%)	0.000

*Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti ± SD, sa rangom u zagradi ; [#] Vrednosti su predstavljene kao broj bolesnika sa procentima u zagradi; n.s.=nije statistički značajno;AD=antidepresivi; HAM-D=Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A=Hamilton Anxiety Rating Scale; DES-II=Dissociative Experience Scale II; SDQ-20=Somatoform Dissociation Questionnaire

U cilju identifikacije nezavisnih efekata glavnih psihijatrijskih karakteristika na razvoj PrimD ili FunkD, uradili smo binarnu regresionu logističku analizu sa *la belle indifférence*

znakom, prethodnim stresom, prethodnim psihijatrijskim oboljenjem i prethodnim psihijatrijskim lečenjem kao prediktorima, a tipom distonije kao ishodom. Ukupni regresioni model je bio značajan ($\chi^2=61.95$; $p=0.000$), a objašnjavao je značajan procenat varijanse ishoda FunkD vs. PrimD (Cox & Snell $R^2= 0.609$; Nagelkerke $R^2=0.814$). *La belle indifférence* ($\text{Exp}(B)= 92.012$; $p=0.002$), stres pre početka distonije ($\text{Exp}(B)= 217.841$; $p=0.001$), i prethodno psihijatrijsko oboljenje ($\text{Exp}(B)= 23.462$; $p=0.048$) su se izdvojili kao nezavisni prediktori FunkD, dok prethodno psihijatrijsko lečenje nije bilo prediktivno ($\text{Exp}(B)=0.410$; $p=0.546$).

McNemar-ov test je bio primenjen u cilju definisanja razlike između perioda pre početka distonije i aktuelnog stanja unutar svake grupe. Nije bilo značajnih razlika u grupi FunkD (Exact McNemar significance 0.344), dok je u grupi PrimD značajnost bila na nivou trenda (Exact McNemar significance 0.063), sa nešto većom učestalošću psihijatrijske patologije posle početka bolesti.

Učestalost specifičnih psihijatrijskih oboljenja u obe grupe je predstavljena u tabeli 17. Najčešće psihijatrijsko oboljenje pre početka distonije u grupi FunkD bila je velika depresivna epizoda, što je bilo statistički značajno češće nego u grupi PrimD ($p=0.001$). U trenutku ispitivanja, rekurentna depresija je češće bila prisutna kod bolesnika sa FunkD nego sa PrimD, ali je razlika bila na nivou trenda ($p=0.063$). Iako razlike u učestalosti drugih psihijatrijskih oboljenja između 2 grupe nisu bile statistički značajne, ipak je određeni broj poremećaja (npr. zloupotreba supstanci, shizofrenija, poremećaj prilagođavanja, granični poremećaj ličnosti, posttraumatski stresni poremećaj, psihotična depresija, paranoja) opserviran isključivo u FunkD.

Bol je bio češće prisutan u FunkD grupi, povezan sa velikom depresijom, ali sa graničnom značajnošću (Exact test χ^2 significance 0.051). Nije bilo povezanosti između bola i prethodne velike depresije u obe grupe, kao ni između bola i aktuelne velike depresije u PrimD.

Tabela 17. Psihijatrijska oboljenja (po tipu) u funkcionalnoj i primarnoj distoniji

Varijabla	Funkcionalna distonija		Primarna distonija		P	
	Pre distonije	Aktuelno	Pre distonije	Aktuelno	Pre	Aktuelno
Velika depresivna epizoda [#]	15 (41.7%)	8 (22.2%)	2 (6.7%)	5 (16.7%)	0.001	n.s.
Distimija [#]	5 (13.9%)	5 (13.9%)	5 (16.7%)	5 (16.7%)	n.s.	n.s.
Rekurentna depresija [#]	0 (0%)	7 (19.4%)	0 (0%)	1 (3.3%)	/	0.063
Psihotična depresija [#]	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	n.s.
Spec. fobija [#]	1 (2.8%)	2 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	n.s.
PTSP [#]	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	/
Zloupotreba alkohola [#]	1 (2.8%)	2 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	n.s.
Zloupotreba BZD [#]	0 (0%)	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	/	n.s.
Poremećaj prilagođavanja [#]	2 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	/
Somatizacioni poremećaj [#]	0 (0%)	1 (2.8%)	0 (0%)	1 (3.3%)	/	n.s.
Shizofrenija [#]	2 (5.6%)	2 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	n.s.
Paranoja [#]	0 (0%)	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	/	n.s.
Histrionični PL [#]	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	n.s.	n.s.
Granični PL [#]	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	n.s.
Nespecificovani PL [#]	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	n.s.

[#] Vrednosti su predstavljene kao broj pacijenata sa procentima u zagradi; n.s.=nije statistički značajno; BZD=benzodiazepini; PTSP=Posttraumatski stresni poremećaj; PL=poremećaj ličnosti

Crte ličnosti izmerene NEO-PI-R su prikazane u tabeli 18. U poređenju sa PrimD, bolesnici sa FunkD su imali niže skorove za ekstroverziju i otvorenost ka iskustvu.

Tabela 18. NEO-PI-R karakteristike ličnosti u funkcionalnoj i primarnoj distoniji

Karakteristike ličnosti	Funkcionalna distonija	Primarna distonija	P
Neuroticizam*	99.3±30.3 (22-148)	92.8±25.6 (55-154)	n.s.
Ekstraverzija*	89.4±30.0 (23-169)	106.5±23.6 (62-164)	0.013
Otvorenost ka iskustvu*	94.7±18.8 (57-150)	106.2±21.6 (73-165)	0.042
Saradljivost*	122.1±16.1 (93-156)	118.7±22.8 (51-152)	n.s.
Savesnost*	124.1±26.2 (55-166)	121.7±26.5 (51-152)	n.s.

* Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti ± SD, sa rangom u zagradi; n.s.=nije statistički značajano.

4.3. Karakteristike strukturnih i funkcionalnih neurovizuelizacionih metoda

4.3.1. Fokalne distonije

4.3.1.1. Distonije specifične za zadatak u poređenju sa distonijama nespecifičnim za zadatak

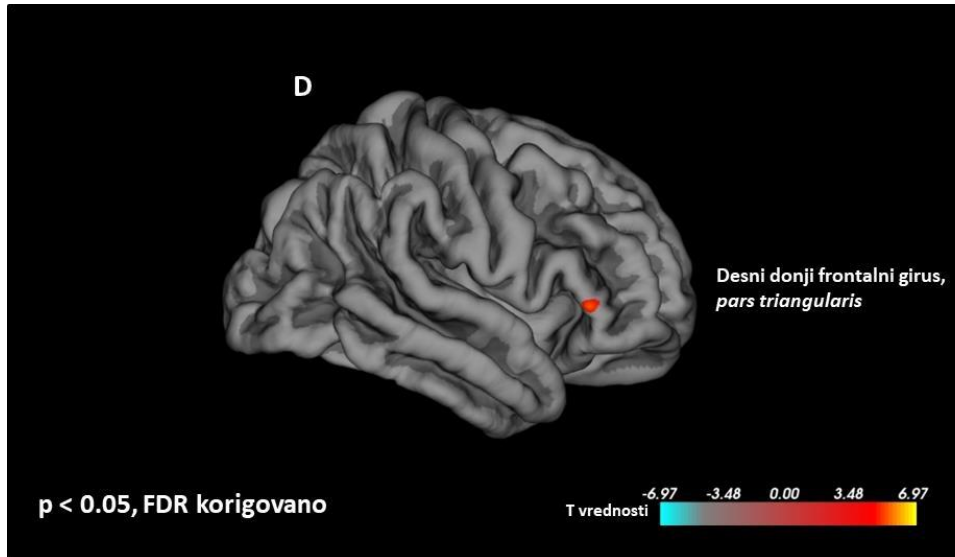
Bolesnici sa fokalnim distonijama su podeljeni u dve grupe – DSZ (bolesnici sa grafospazmom i spazmodičnom disfonijom) i DNSZ (bolesnici sa blefarospazmom i tortikolisom), a obe grupe su poređene sa ZK uparnim po polu i uzrastu. Bolesnici sa DSZ su u poređenju sa DNSZ su bili obrazovaniji, češće su navodili postojanje trigera za distoniju, imali su niže skorove na skalama za procenu motorne težine bolesti (BFMRS, UDRS), ali više skorove na skali za procenu onesposobljenosti (BFMS onesposobljenost). Bolesnici sa DNSZ su u poređenju sa DSZ češće prezentovali bol i senzorni trik, veći procenat je lečen botulinskim toksinom uz bolji efekat primenjene terapije (Tabela 19).

Tabela 19. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa distonijom specifičnom za zadatak i distonijom nespecifičnom za zadatak

Varijable	ZK N=83	DNSZ N=61	DSZ N=36	p ZK vs DNSZ	p ZK vs DSZ	p DNSZ vs DSZ
Uzrast [godine]	55.1 ± 11.8	57.1 ± 11.6	53.9 ± 12.2	0.33	0.63	0.22
Pol [Ž/M]	29/54	19/42	22/14	0.38	0.41	0.28
Dominantna ruka [D/L]	80/3	60/1	36/0	0.43	0.34	0.63
Obrazovanje [godine]	14.1 ± 2.4	11.7 ± 3.7	13.6 ± 2.6	< 0.001	0.30	0.01
Uzrast na početku bolesti	-	49.3 ± 13.0	45.0 ± 13.8	-	-	0.13
Trajanje bolesti [godine]	-	7.8 ± 5.9	9.0 ± 7.9	-	-	0.37
Triger za distoniju [%]	-	7	44	-	-	0.01
Diurnalne fluktuacije [%]	-	13	22	-	-	0.264
Spontane remisije [%]	-	5	5	-	-	1.000
Bol u distoničnom regionu [%]	-	43	11	-	-	0.001
Senzorni trik [%]	-	51	5	-	-	< 0.001
Lečenje BT [% lečenih]	-	97	50	-	-	< 0.001
Efikasnost BT [% poboljšanja]	-	61.3±17.8	42.2±25.6	-	-	0.001
Hereditet [%]	-	5	14	-	-	0.13
MMSE	29.7 ± 0.6	29.2 ± 1.4	29.6 ± 0.9	0.03	0.29	0.10
BFMS ukupni skor	-	5.0 ± 2.0	3.2 ± 1.6	-	-	< 0.001
BFMS onesposobljenost	-	0.7 ± 1.0	2.2 ± 0.7	-	-	< 0.001
UDRS ukupni skor	-	6.9 ± 2.2	4.3 ± 1.2	-	-	< 0.001

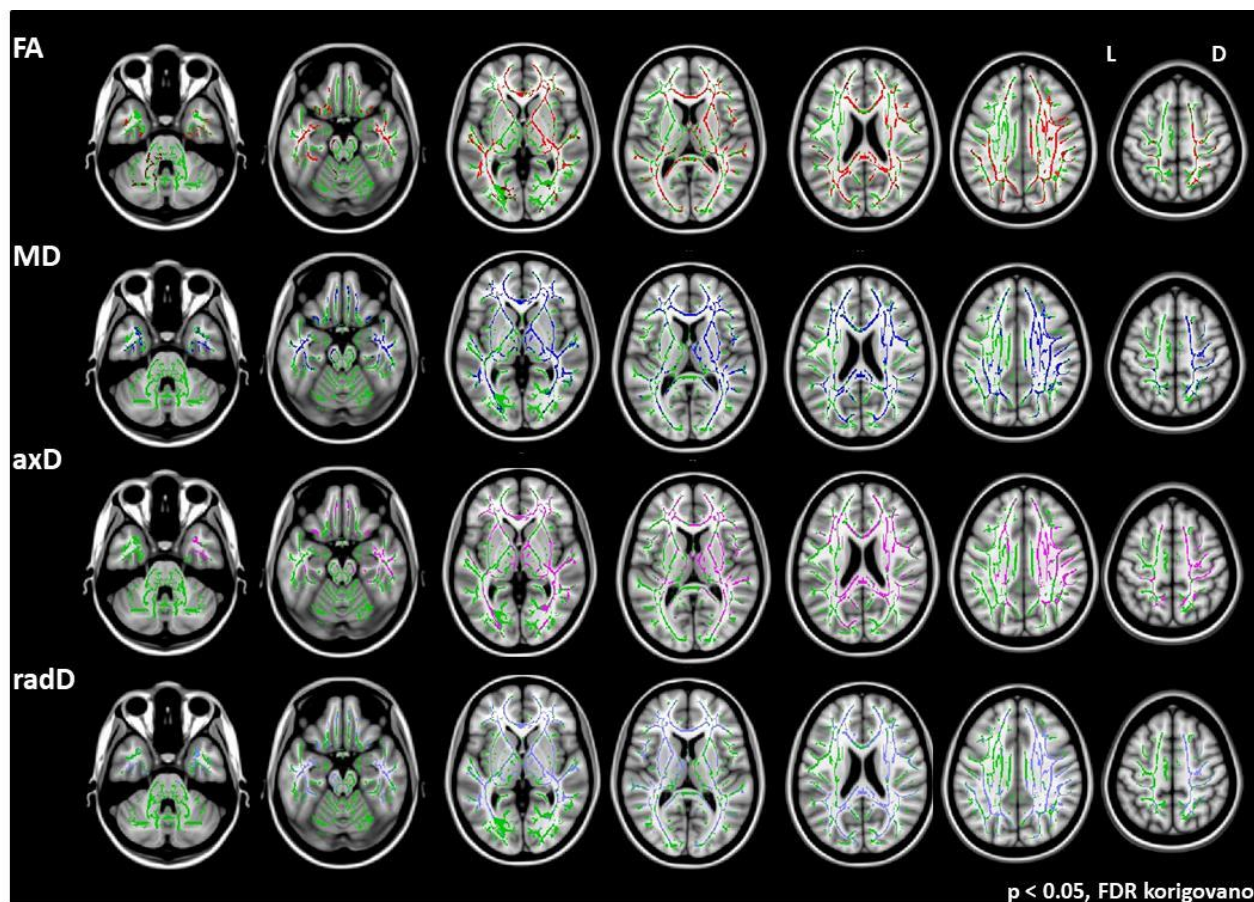
Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti ± SD. P vrednosti P vrednosti se odnose na ANOVA modele, sa *post-hoc* uparenim poređenjima. Skraćenice: D=desno; DSZ=distonija specifična za zadatak; DNSZ= distonija nespecifična za zadatak; Ž= žene; M= muškarci; BFMS= Burke-Fahn-Marsden Rating Scale; BT=botulinski toksin; L=levo; MMSE=Mini Mental Scale Examination; UDRS= Unified Dystonia Rating Scale; ZK=zdrave kontrole.

Verteks analize su kod bolesnika sa DNSZ u poređenju sa ZK pokazale kortikalno istanjenje u *pars triangularis* desnog donjeg frontalnog girusa. Bolesnici sa DSZ u poređenju sa ZK, kao i u poređenju sa DNSZ nisu pokazali izmene u debljini korteksa (Slika 13).

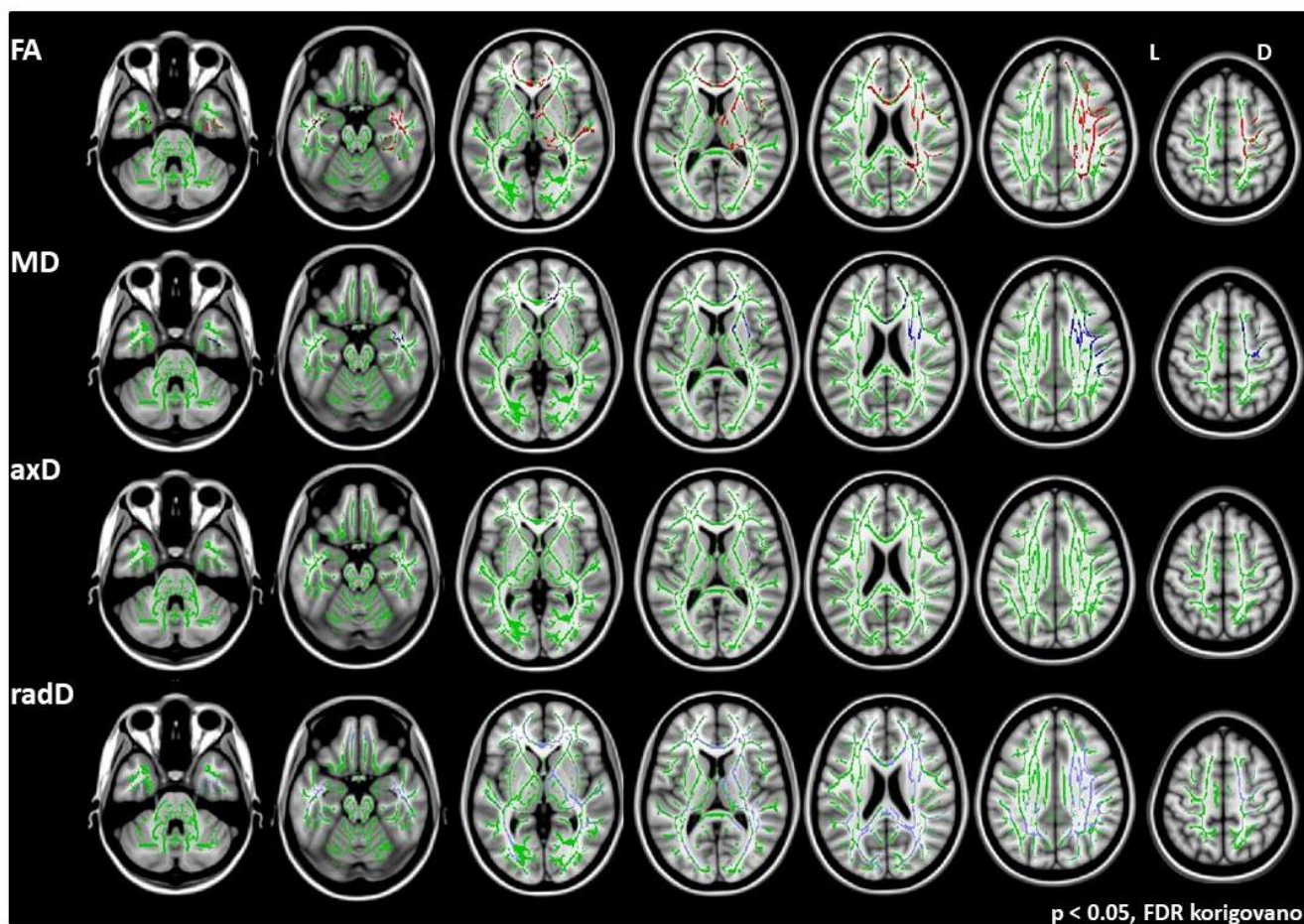


Slika 13. Verteks analiza kortikalnog istanjenja na pijalnoj površini kod bolesnika sa distonijom nespecifičnom za zadatak u poređenju sa zdravim kontrolama. P vrednosti su korigovane za multiple komparacije korišćenjem False Discovery Rate metoda. Obojeni stubić predstavlja p vrednosti, D=desno

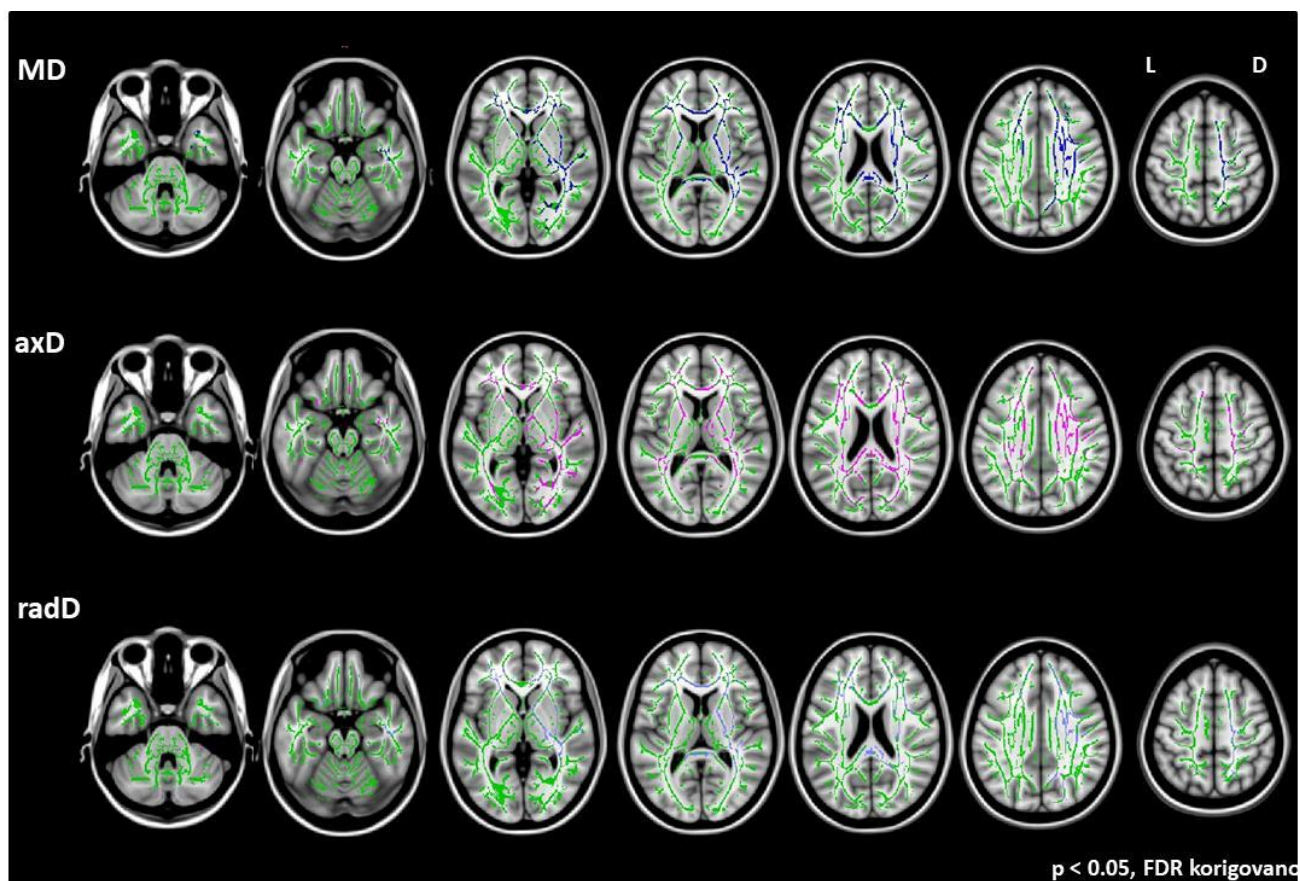
U poređenju sa zdravim kontrolama, DSZ bolesnici su imali široko rasprostranjeno, obostrano smanjanje vrednosti FA i povećanje vrednosti MD, radD, i axD koje je obuhvatalo gornji i donji longitudinalni fascikulus, cingulum, korpus kalozum, prednju talamičku radijaciju, kortikospinalni put. (Slika 14). Bolesnici sa DNSZ su u poređenju sa zdravim kontrolama pokazali više fokalne, desnostrane promene u gornjem longitudinalnom fascikulusu, kortikospinalnom putu, korpusu kalozumu, dominantno smanjenu FA i povišenu MD, dok su promene axD i radD bile minimalne (Slika 15). U direktnom poređenju sa grupom DNSZ, kod bolesnika sa DSZ je pokazan sličan model oštećenja BM kao kod poređenja sa ZK – široko rasprostranjena mreža povišene MD, axD, radD, dok u FA nije bilo razlike između ispitivanih grupa (Slika 16).



Slika 14. Poremećaji bele mase kod bolesnika sa distonijom specifičnom za zadatak u poređenju sa zdravim kontrolama. Snižena frakcionalna anizotropija (FA, crvena) i povišena srednja (MD, plava), aksijalna (axD, pink) i radijalna difuzivnost (radD, violet). Rezultati su prikazani u aksijalnim preseccima u *Montreal Neurological Institute* obrascu u neurološkoj konvenciji (desno je desno), i predstavljeni na $p < 0.05$ korigovani za multiple komparacije na nivou klastera primenjujući pojačanje klastera bez praga. Skelet bele mase je prikazan zelenom bojom. L=levo; D=desno.

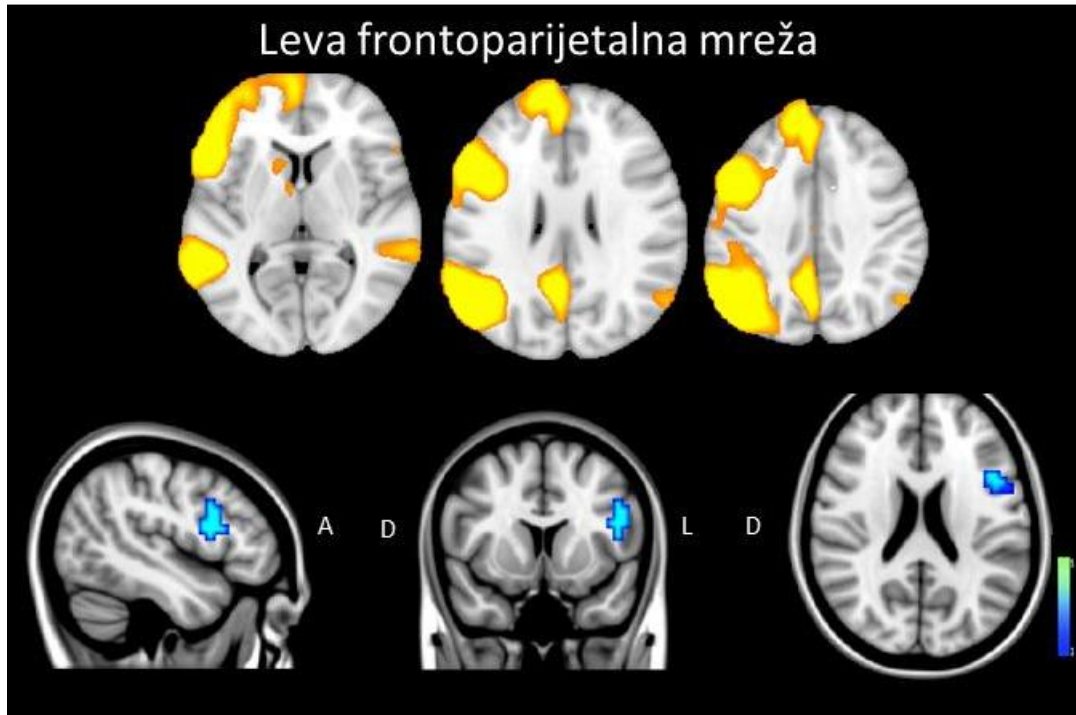


Slika 15. Poremećaji bele mase kod bolesnika sa distonijom nespecifičnom za zadatak u poređenju sa zdravim kontrolama. Snižena frakcionalna anizotropija (FA, crvena) i povišena srednja (MD, plava), aksijalna (axD (pink) i radijalna difuzivnost (radD, violet). Rezultati su prikazani u aksijalnim presecima u *Montreal Neurological Institute* obrascu u neurološkoj konvenciji (desno je desno), i predstavljeni na $p < 0.05$ korigovani za multiple komparacije na nivou klastera primenjujući pojačanje klastera bez praga. Skelet bele mase je prikazan zelenom bojom. L=levo; D=desno



Slika 16. Poremećaji bele mase kod bolesnika distonijom specifičnom za zadatak u poređenju sa obolelima od distonije nespecifične za zadatak. Povišena srednja (MD, plava), aksijalna (axD (pink) i radijalna difuzivnost (radD, violet). Rezultati su prikazani u aksijalnim presecima u *Montreal Neurological Institute* obrascu u neurološkoj konvenciji (desno je desno), i predstavljene na $p < 0.05$ korigovani za multiple komparacije na nivou klastera primenjujući pojačanje klastera bez praga. Skelet bele mase je prikazan zelenom bojom. L=levo; D=desno

Analizom moždanih mreža u mirovanju pokazana je snižena funkcionalna konektivnost leve frontoparijetalne mreže kod bolesnika sa DNSZ u poređenju sa ZK. U grupi DSZ nije bilo izmena u funkcionalnom povezivanju u mirovanju (Slika 17)



Slika 17. Funkcionalna konektivnost u okviru moždanih mreža u mirovanju. Snižena funkcionalna konektivnost u mirovanju leve frontoparijetalne mreže kod obolelih od distonije nespecifične za zadatak u poređenju sa zdravim kontrolama. Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno) i prikazani na $p < 0,05$, FWE korigovani za multipla poređenja, primenjujući pojačanje klastera bez praga i prilagođeno za starost. Obojeni stubić predstavlja p-vrednosti. Prostorna mape leve frontoparijetalne mreže u mirovanju (Z-statistika) prikazana je u žutoj boji. Skraćenice: A=anteriorno; D=desno; L=levo.

Pokazano je da bolesnici sa DSZ imaju značajnu negativnu korelaciju između vrednosti motorne skale UDRS i axD, radD i MD. Suprotno, kod bolesnika sa DNSZ je pokazana značajna pozitivna korelacije između vrednosti skale UDRS i axD, radD i MD. Nije bilo drugih korelacija između kliničkih karakteristika i morfološko-funkcionalnih MR parametara.

4.3.2. Genetske forme distonije

4.3.2.1. Nosioci DYT1, DYT6 i DYT25 mutacija

Tabela 20. Demografske i kliničke karakteristika simptomatskih i asimptomatskih nosilaca DYT1, DYT6, DYT25 i zdravih kontrola

	ZK	DYT-A	DYT-S	p [#]	p [*]	p [§]
N	37	8	15	-	-	-
Uzrast [god]	41.4 ± 12.2	41.4 ± 12.2	37.9 ± 12.2	0.65	0.35	0.35
Pol [Ž/M]	24/13	7/1	7/8	0.27	0.35	0.06
Obrazovanje [god]	14.5 ± 2.5	11.0 ± 5.1	12.1 ± 2.3	0.09	0.003	0.59
BFMRS [0-120]	-	-	7.27 ± 6.69	-	-	-
UDRS [0-112]	-	-	13.37 ± 11.64	-	-	-

Vrednosti su predstavljene kao srednje ± standardna devijacija. P vrednosti se odnose na ANOVA modele, sa *post-hoc* uparenim poređenjima. p#: DYT-A vs ZK; p*: DYT-S vs ZK; p§: DYT-S vs DYT-A. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; DYT-S=simptomatski nosioci mutacija; DYT-A=asimptomatski nosioci mutacija; Ž=žene; M= muškarci; BFMS= Burke-Fahn-Marsden Rating Scale; UDRS= Unified Dystonia Rating Scale.

Verteks analize nisu pokazale kortikalno istanjenje kod bolesnika sa DYT mutacijama u odnosu na zdrave kontrole. Analize bazirane na ROI takođe nisu pronašle abnormalnosti debljine korteksa kod asimptomatskih DYT nosilaca u odnosu na zdrave kontrole. Međutim, simptomatski DYT nosioci su u poređenju sa zdravim kontrolama imali istanjenje levog precentralnog girusa (2.42±0.20 vs 2.51±0.09 mm; p=0.049 FDR-korigovano). U poređenju sa asimptomatskim, kod simptomatskih nosilaca mutacija nisu pokazane izmene u debljini korteksa. Nisu opisane razlike u volumenima BG među grupama (Tabela 21).

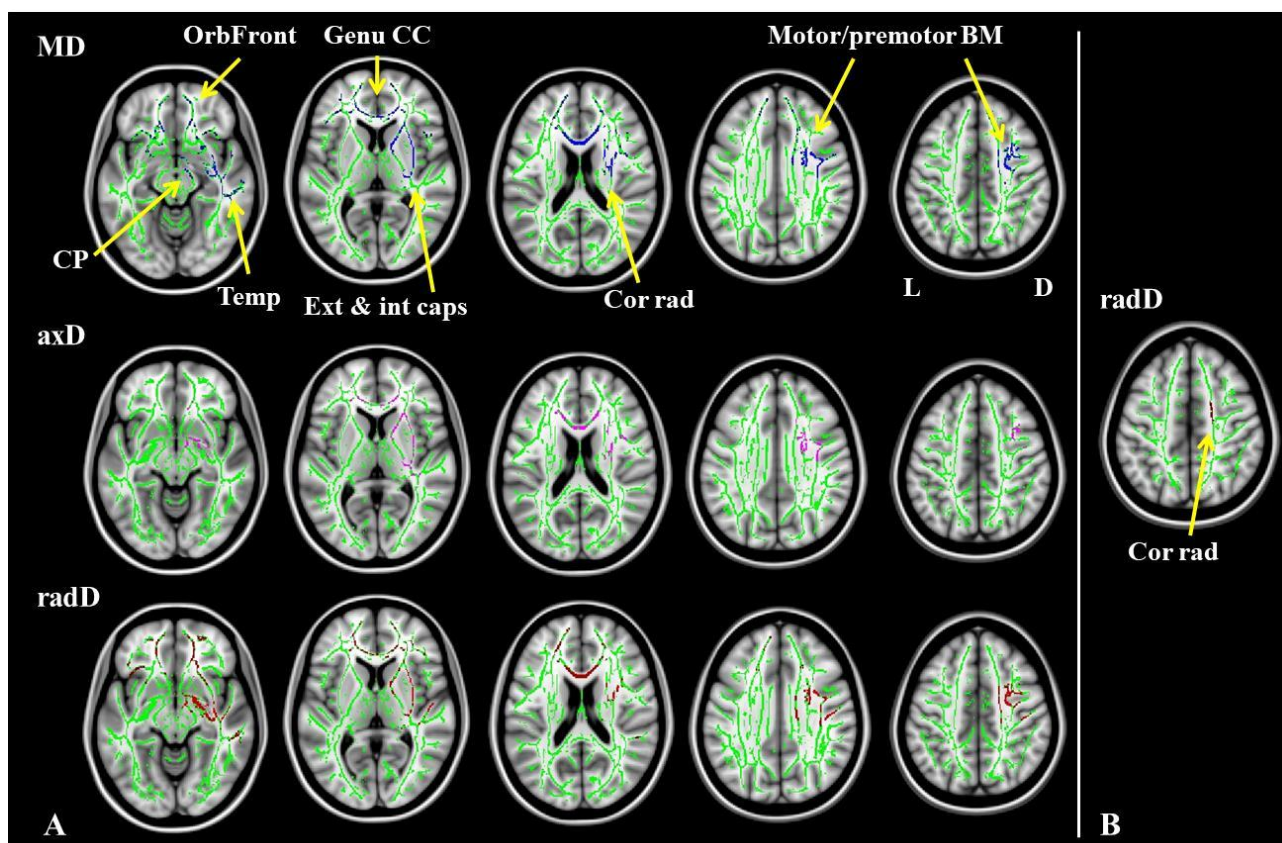
U poređenju sa zdravim kontrolama, simptomatski DYT nosioci imali su široko rasprostranjeno povećanje MD, radD, i axD obuhvatajući desni cerebralni pedunkul, koronu radijatu, BM ispod primarnog i premotornog korteksa, eksternu kapsulu, prednji krak interne kapsule, temporalnu i orbitofrontalnu BM obostrano, kao i koleno korpusa kalozuma. (Slika 18A). Asimptomatski nosioci mutacija su u poređenju sa zdravim kontrolama pokazali su

povišenu radD u desnoj koroni radijati (Slika 18B). DT MR razlike nisu zabeležene kod asimptomatskih nosilaca u poređenju simptomatskim DYT nosiocima.

Tabela 21. Volumeni bazalnih ganglija kod simptomatskih i asimptomatskih nosilaca DYT1, DYT6, DYT25 mutacija u odnosu na zdrave kontrole

Region	HC	DYT-A	DYT-S	p [#]	p [*]	p [§]
D kaudatus	4742.54 ±	4537.39 ±	4750.07 ±	1.00	1.00	1.00
	565.06	538.85	561.28			
L kaudatus	4579.11 ±	4296.77 ±	4661.90 ±	0.68	1.00	0.48
	564.63	534.74	597.45			
D putamen	6424.82 ±	6238.27 ±	6104.30 ±	1.00	0.21	1.00
	574.59	572.74	459.84			
L putamen	6515.02 ±	6316.94 ±	6299.95 ±	1.00	0.88	1.00
	715.09	635.03	534.98			
D palidum	2368.05 ±	2262.62 ±	2278.09 ±	0.75	0.71	1.00
	211.57	301.63	243.88			
L palidum	2350.96 ±	22441.65 ±	2199.66 ±	0.70	0.15	1.00
	238.12	212.60	248.67			
D talamus	9956.19 ±	10197.39 ±	10219.48 ±	1.00	0.72	1.00
	707.36	610.23	751.66			
L talamus	10191.88 ±	10463.37 ±	10376.97 ±	1.00	1.00	1.00
	834.70	665.14	833.44			

Vrednosti su predstavljene kao srednje ± standardna devijacija [mm³]. Volumeni su za svakog ispitanika normalizovani za totalni intrakranijalni volume. P vrednosti se odnose na ANCOVA modele, korigovane za uzrast i i multiple komparacije korišćenjem False Discovery Rate metoda. p#: DYT-A vs ZK; p*: DYT-S vs ZK; p§: DYT-S vs DYT-A. Skraćenice:; DYT-S=simptomatski nosioci mutacija; DYT-A=asimptomatski nosioci mutacija; D=desno; L=levo; ZK=zdrave kontrole



Slika 18. Poremećaji bele mase kod simptomatskih (A) i asimptomatskih nosilaca DYT mutacija (B) u poređenju sa zdravim kontrolama. Rezultati su korigovani za multiple komparacije na $p < 0.05$ FWE. Plava=srednja difuzivnost (MD); pink=aksijalna difuzivnost (axD); crvena= radijalna difuzivnost (radD); Skelet BM je zelen. Skraćenice: BM= bela masa; CC=corpus callosum; Cor rad=corona radiata; CP=cerebralni pedunkul; D=desno; Ext & int caps=capsula externa i interna; L=levo; OrbFront=orbitofrontalna BM; Temp= temporalna BM.

4.3.2.2. Dopa responsivna distonija

Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa DRD su predstavljene u tabeli 22. Takođe, opisno je prikazano stanje bolesnika pre i posle uvođenja levodope, tj. procenat poboljšanja i rezidualni deficit.

Tabela 22. Demografske i kliničke karakteristike bolenika sa dopa-responsivnom distonijom

*odgovor na

Bolesnik N	Pol	Mutacija	Locus mutacije	Uzrast (god)	Uzrast na početku (god)	Trajanje bolesti (god)	Simptomi na početku bolesti	Stanje posle levodope*
1	Ž	c.209delA, p.N70Tfs*10	Exon 1	62	16	46	Spastična parapareza	Skoro normalno (90%)
2	M	c.209delA, p.N70Tfs*10	Exon 1	27	8	19	Distonija stopala, kasnije generalizovana	Normalno (100%)
3	Ž	c.470T>C, p.L157P	Exon 3	44	13	31	Spastična parapareza	Normalno(100%)
4	Ž	c.470T>C, p.L157P	Exon 3	44	12	32	Spastična parapareza	Odlično (80%)
5	Ž	c.470T>C, p.L157P	Exon 3	53	7	45	Distonije stopala	Odlično (80%)
6	Ž	c.541+1G>C	Intron 4	22	7	15	Distonije stopala	Normalno (100%)
7	M	c.550C>T, p.R184C	Exon 5	66	45	21	Parkinsonizam	Veoma dobro (70%)
8	Ž	c.608G>A, p.G203E	Exon 5	52	15	37	Umerena distonija desne noge i ruke	Blaga distonija desnih ekstremiteta (50%)
9	Ž	c.608G>A, p.G203E	Exon 5	24	7	17	Grafospazam	Normalno (100%)

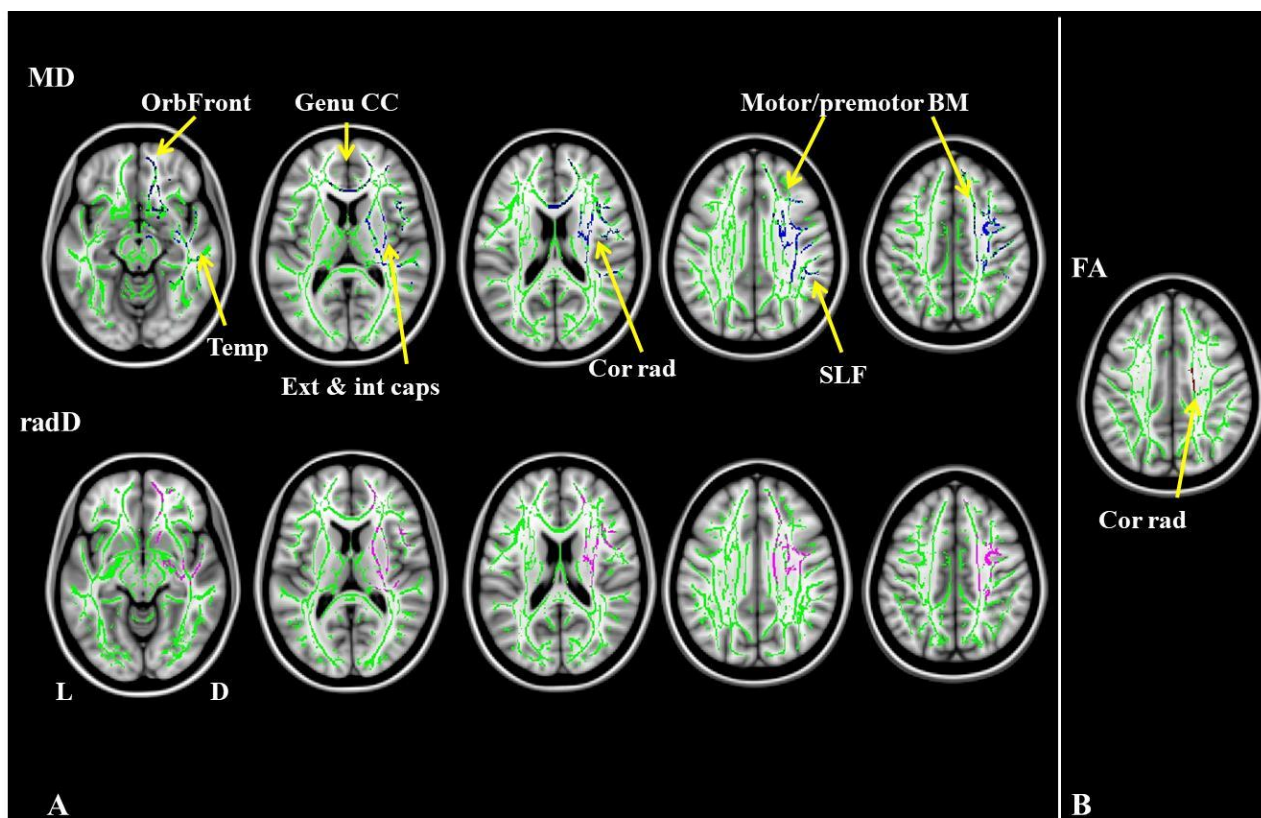
levodopu je predstavljen kao procenat poboljšanja

Verteks analizama nisu utvrđene kortikalne izmene kod bolesnika sa DRD u poređenju sa zdravim kontrolama. Međutim, regionalna analiza debljine korteksa pokazala je istanjenje korteksa u desnom precentralnom girusu ($p=0.02$). U poređenju sa zdravim kontrolama, bolesnici sa DRD su imali povećanje volumena putamena obostrano ($p=0.03$) i trend ka povećanju volumena desnog paliduma ($p=0.06$) (Tabela 23). U poređenju sa zdravim kontrolama, kod bolesnika sa DRD pokazano je široko rasprostranjeno povećanje MD i radD, uključujući koleno korpusa kalozuma, desni cerebralni pedunkul, koronu radijatu, BM koja obuhvata primarni motorni i premotorni korteks, eksternu kapsulu, prednji krak interne kapsule, temporalnu i orbitofrontalnu BM (Slika 19A). Takođe, bolesnici sa DRD su imali smanjenje FA u desnoj koroni radijati (Slika 19B).

Tabela 23. Povećanje volumena bazalnih ganglija kod bolesnika sa dopa responsivnom distonijom u poređenju sa zdravim kontrolama

Region	ZK	DRD	P
D kaudatus	4742.54 ± 565.06	4788.54 ± 665.09	0.61
L kaudatus	4579.11 ± 564.63	4647.50 ± 515.50	0.55
D putamen	6424.82 ± 574.59	6894.95 ± 663.87	0.03
L putamen	6515.02 ± 715.09	7112.39 ± 767.96	0.03
D palidum	2368.05 ± 211.57	2574.57 ± 128.78	0.06
L palidum	2350.96 ± 238.12	2472.50 ± 280.45	0.46
D talamus	9956.19 ± 707.36	10129.45 ± 1130.51	0.51
L talamus	10191.88 ± 834.70	10407.62 ± 1178.03	0.51

Vrednosti su predstavljene kao srednje ± standardna devijacija [mm^3]. Volumeni su za svakog ispitanika normalizovani za totalni intrakranijalni volume. P vrednosti se odnose na ANCOVA modele, korigovane za uzrast i i multiple komparacije korišćenjem False Discovery Rate metoda. Skraćenice: ZK=zdrave kontrole; DRD=dopa responsivna distonija; L=levo, D=desno.



Slika 19. Poremećaji bele mase kod bolesnika sa dopa responsivnom distonijom u poređenju sa zdravim kontrolama. Rezultati su korigovani za multiple komparacije na $p < 0.05$ FWE. Plava= srednja difuzivnost (MD) (A); pink= radialna difuzivnost (radD) (A); crvena=fractional anizotropija (FA) (B). Skelet BM je zelen. Skraćenice: BM= bela masa; CC=corpus callosum; Cor rad=corona radiata; CP=cerebralni pedunkul; D=desno; Ext & int caps= capsula externa interna; L= levo; OrbFront= orbitofrontalna BM; SLF= superior longitudinal fasciculus; Temp= temporalna BM.

5.3.1. Funkcionalne distonije

5.3.1.1. *Strukturne karakteristike*

Kliničke i demografske karakteristike: Svaka grupa FunkD je uparena po pola i uzrastu sa odgovarajućom grupom ZK – mlade ZK i stare ZK (Tabela 24). U poređenju sa MobFunkD, bolesnici sa FiksFunkD su bili mlađi, sa ranijim početkom bolesti, značajnijom težinom distonije (BFMS, UDRS), kao i stepenom onesposobljenosti zbog distonije (BFMS onesposobljenost) i efikasnošću BT. Pored toga, bol je bio češći u FiksFunkD u poređenju sa MobFunkD, dok je CPRS isključivo opisan u grupi FiksFunkD (Tabela 24). Grupe bolesnika se međusobno nisu razlikovale po kognitivnim i psihijatrijskim karakteristikama.

Tabela 24. Demografske i kliničke karakteristika bolesnika sa funkcionalnom distonijom i zdravih kontrola

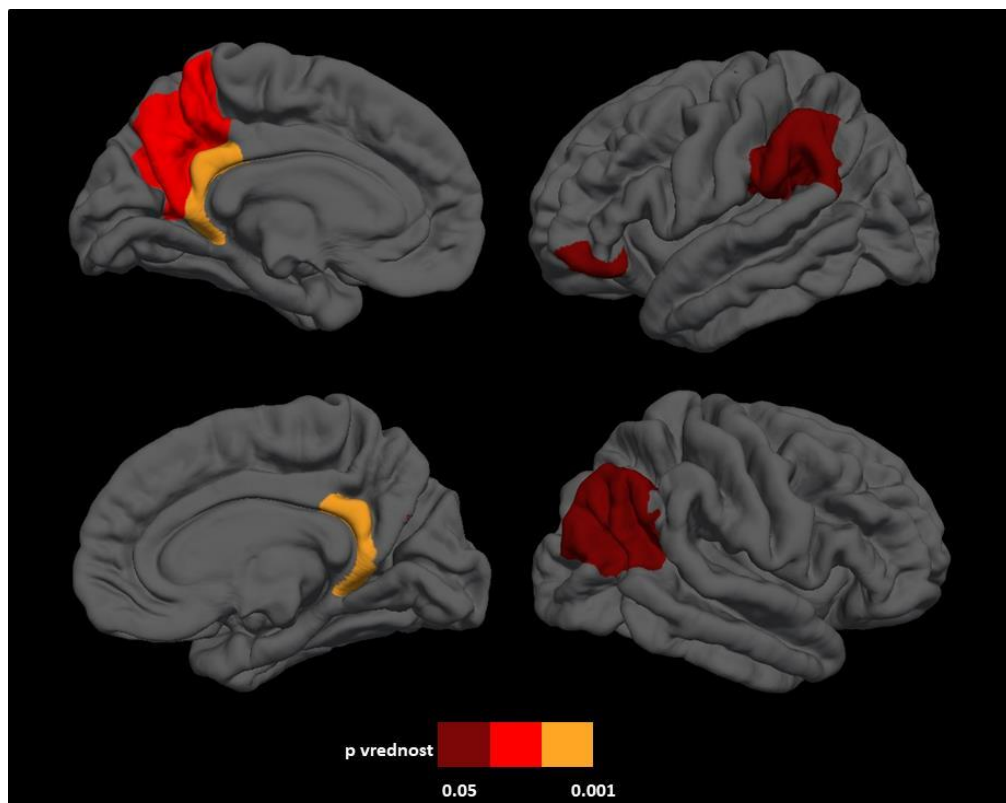
Varijabla	Sve FunkD	Fiksna FunkD	Mobilna FunkD	p fiksna vs mobilna FunkD	Sve ZK	Mlade ZK	Stare ZK	p sve FunkD vs sve ZK	p fiksna FunkD vs. mlade ZK	p mobilna FunkD vs stare ZK
Uzrast [godine]	45.93 ± 13.77	36.37 ± 15.19	49.94 ± 11.11	0.01	48.13 ± 12.35	41.02 ± 11.92	51.55 ± 11.19	0.44	0.44	0.80
Žene/muškarci (% žena)	34/10 (77)	9/4 (69)	25/6 (81)	0.45	34/9 (79)	10/4 (71)	24/5 (83)	1.00	1.00	0.73
Desnorukost [%]	91	92	90	1.00	100	100	100	0.31	1.00	0.54
Obrazovanje [godine]	11.30 ± 1.77	11.15 ± 1.46	11.37 ± 1.90	0.72	14.12 ± 2.30	13.15 ± 2.51	14.57 ± 2.10	<0.001	0.02	<0.001
Uzrast na početku bolesti [godine]	41.22 ± 12.57	32.81 ± 14.76	44.74 ± 9.79	0.02	-	-	-	-	-	-
Trajanje bolesti [godine]	4.74 ± 4.63	3.35 ± 2.89	5.33 ± 5.12	0.20	-	-	-	-	-	-
Triger za distoniju [%]	59	69	55	0.51	-	-	-	-	-	-
Bol u regionu distonije [%]	66	100	52	0.002	-	-	-	-	-	-
CRPS [%]	18	61	0	<0.001	-	-	-	-	-	-
Senzorni trik [%]	5	0	7	1.00	-	-	-	-	-	-
Botulinski toksin [%]	68	62	71	0.72	-	-	-	-	-	-
Efikasnost botulinskog toksina [%]	39.00 ± 27.08	12.50 ± 14.88	48.64 ± 23.96	< 0.001	-	-	-	-	-	-
UDRS	10.59 ± 8.14	16.23 ± 11.04	8.23 ± 5.16	0.01						
BFMS total	11.85 ± 12.04	23.65 ± 15.87	6.90 ± 4.62	<0.001	-	-	-	-	-	-
BFMS onesposobljenost	3.60 ± 5.22	8.08 ± 7.72	1.65 ± 1.64	< 0.001	-	-	-	-	-	-

PMDRS ukupni skor fenomenologije	11.80 ± 4.93	12.08 ± 3.57	11.61 ± 5.46	0.78	-	-	-	-	-	-
PMDRS ukupni funkcionalni skor	7.64 ± 3.52	8.69 ± 3.20	7.19 ± 3.61	0.20	-	-	-	-	-	-
PMDRS ukupni skor	19.52 ± 6.50	20.77 ± 5.00	19.00 ± 7.00	0.41	-	-	-	-	-	-
MMSE	28.23 ± 1.59	28.92 ± 1.38	27.94 ± 1.61	0.06	29.95 ± 0.23	29.85 ± 0.38	30.00 ± 0.00	<0.001	0.03	<0.001
HAMD	16.38 ± 9.86	13.31 ± 9.97	17.67 ± 9.67	0.18	2.19 ± 4.24	0.70 ± 2.21	3.13 ± 4.96	<0.001	0.001	<0.001
HAMA	12.89 ± 9.71	8.85 ± 8.41	14.58 ± 9.84	0.07	3.44 ± 3.20	3.00 ± 3.16	3.58 ± 3.34	<0.001	0.20	0.001
Skala apatije	17.55 ± 10.75	14.08 ± 10.36	19.58 ± 10.64	0.12	1.87 ± 3.77	1.00 ± 1.15	2.17 ± 4.32	<0.001	0.03	<0.001
DES-II	4.40 ± 6.76	5.25 ± 7.33	3.87 ± 6.40	0.53	-	-	-	-	-	-
SDQ-20	28.75 ± 9.77	32.46 ± 10.28	27.19 ± 9.28	0.13	-	-	-	-	-	-

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti ± SD za kontinualne, ili kao % za kategorijalne varijable. P vrednosti se odnose na ANOVA modele, koji su korigovani za uzrast i multiple komparacije uz pomoć False Discovery Rate metoda

Skraćenice: BFMS= Burke-Fahn Marsden Scale; CRPS= complex regional pain syndrome; DES= Dissociative Experience Scale; FunkD= funkcionalna distonija; HAMA= Hamilton Anxiety Rating Scale; HAMD= Hamilton Depression Rating Scale; ZK=zdrave kontrole; MMSE=Mini Mental State Examination; PMDRS= Psychogenic Movement Disorder Rating Scale; SDQ=Somatoform Dissociation Questionnaire; SD=standardna devijacija; UDRS=Unified Dystonia Rating Scale.

Debljina korteksa: Nije bilo razlika u debljini korteksa između bolesnika sa FunkD i ZK (Tabela 25). Takođe, ni dve grupe FunkD, FiksFunkD i MobFunkD nisu se razlikovale po debljini korteksa od odgovarajućih, dobno uparenih zdravih kontrola (Tabela 25). Međutim, u modelu interakcije, u poređenju sa FiksFunkD, MobFunkD bolesnici su pokazali kortikalno istanjenje u levom orbitofrontalnom korteksu, medijalnom i lateralnom parijetalnom, i cingulatnim regionima obostrano (Tabela 25, Slika 20).



Slika 20. Istanjenje korteksa kod bolesnika sa mobilnom u poređenju sa fiksnom funkcionalnom distonijom. Distribucija kortikalnog istanjenja na pijalnoj površini kod bolesnika sa MobFunkD u poređenju sa FiksFunkD. P vrednosti se odnose na model interakcije, korigovane za multiple komparacije korišćenjem False Discovery Rate method (detaljnije opisano u tekstu). Boje predstavljaju p vrednosti: narandžasta= $0.001 \geq p < 0.01$; crvena= $0.01 \geq p \leq 0.02$; tamno crvena= $0.02 > p < 0.05$. L= levo; D= desno

Tabela 25. Regionalne vrednosti srednje debljine korteksa kod bolesnika sa funkcionalnom distonijom i zdravim kontrolama

Region	Fiksna FunkD	Mobilna FunkD	Mlade ZK	Stare ZK	P fiksna FunkD vs mlade ZK	p mobilna FunkD vs. stare ZK	p interakcija
Frontalni režanj							
L pars orbitalis	2.54 ± 0.16	2.52 ± 0.15	2.58 ± 0.14	2.52 ± 0.17	0.47	0.84	0.04
Parijetalni režanj							
L precuneus	2.23 ± 0.09	2.23 ± 0.09	2.25 ± 0.13	2.23 ± 0.09	0.78	0.84	0.02
L supramarginalni girus	2.43 ± 0.13	2.41 ± 0.12	2.47 ± 0.12	2.46 ± 0.10	0.38	0.84	0.046
D inferiorni parijetalni režanj	2.37 ± 0.12	2.34 ± 0.11	2.39 ± 0.13	2.36 ± 0.10	0.59	0.94	0.04
Cingulatni korteks							
L istmus cinguluma	2.20 ± 0.15	2.17 ± 0.18	2.19 ± 0.11	2.19 ± 0.14	0.72	0.85	0.01
D istmus cinguluma	2.17 ± 0.18	2.11 ± 0.18	2.17 ± 0.16	2.14 ± 0.10	0.57	0.90	0.001

Podaci su mere kortikalne debljine (mm²), predstavljeni su kao srednje vrednosti ± standardna devijacija. P vrednosti se odnose na ANOVA modele, koji su korigovani za uzrast i multiple komparacije uz pomoć False Discovery Rate metoda. Interakcija P vrednosti označava da li se MR vrednosti razlikuju između dve grupe FunkD (za detalje videti metodologiju). Skraćenice: SM = siva masa; ZK= zdrave kontrole; L= levo; D= desno.

Zapremine sive mase: Bolesnici sa FunkD u poređenju sa svim ZK, kao i bolesnici s FiksFunkD u odnosu na mlade ZK nisu pokazali izmene volumena SM (Tabela 26). U poređenju sa starijim ZK, MobFunkD su imali redukovane volumene levog akumbensa, putamena, talamusa, i obostrano kaudatnih jedara (Tabela 26). U direktnom poređenju 2 grupe FunkD (metoda interakcije) pokazana je atrofija desnog hipokampusa i globus pallidus-a (Tabela 26).

Tabela 26. Srednje zapremine (volumeni) struktura sive mase kod bolesnika sa funkcionalnom distonijom i zdravih kontrola

Region SM		Fiksna FunkD	Mobilna FunkD	Mlade ZK	Stare ZK	p fiksna FunkD vs mlade ZK	p mobilna FunkD vs. stare ZK	p interakcija
Akumbens	D	294.32 ± 55.96	303.93 ± 73.14	369.52 ± 83.13	344.28 ± 82.91	0.14	0.07	0.34
	L	409.26 ± 79.81	375.79 ± 82.00	438.43 ± 135.33	423.39 ± 82.83	0.46	0.047	0.85
Amigdala	D	1062.19 ± 287.01	957.43 ± 207.70	1227.96 ± 262.25	1049.22 ± 233.08	0.14	0.07	0.34
	L	1042.69 ± 339.38	960.69 ± 184.31	1084.89 ± 139.17	1022.50 ± 204.66	0.35	0.11	0.16
Hipocampus	D	2891.79 ± 655.56	2826.70 ± 432.94	3148.21 ± 488.77	3059.36 ± 595.04	0.15	0.06	0.047
	L	2780.98 ± 701.70	2718.10 ± 400.15	3111.97 ± 504.64	2920.16 ± 600.75	0.18	0.05	0.10
Kaudatus	D	2784.42 ± 647.04	2312.38 ± 449.53	2872.22 ± 694.82	2691.90 ± 517.13	0.23	0.02	0.10
	L	2621.14 ± 571.92	2257.81 ± 446.65	2789.95 ± 750.04	2626.35 ± 536.45	0.30	0.04	0.23
Palidum	D	1313.70 ± 295.82	1264.13 ± 222.04	1418.80 ± 268.39	1328.73 ± 253.22	0.14	0.07	0.01
	L	1319.19 ± 288.40	1235.01 ± 212.72	1359.57 ± 270.82	1321.18 ± 217.63	0.30	0.10	0.09
Putamen	D	3657.47 ± 833.13	3330.96 ± 648.97	3781.62 ± 758.90	3636.50 ± 665.37	0.26	0.07	0.59
	L	3656.02 ± 732.50	3398.55 ± 640.04	3837.89 ± 808.22	3753.12 ± 713.10	0.32	0.047	0.27
Talamus	D	5640.56 ± 1288.92	5227.33 ± 925.53	5979.89 ± 1094.89	5686.30 ± 879.56	0.14	0.07	0.25
	L	4261.69 ± 8868.47	3921.72 ± 7451.77	4824.46 ± 8376.53	4187.12 ± 7979.99	0.21	0.047	0.27

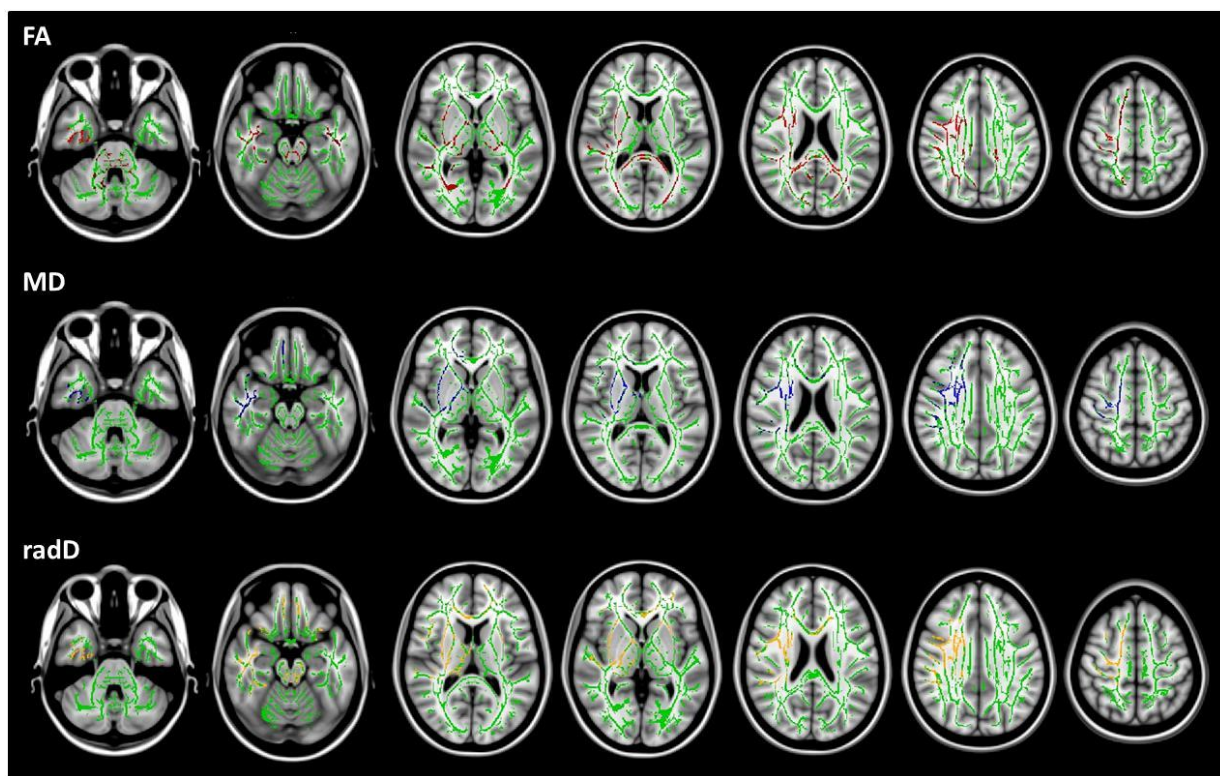
Podaci su normalizovani volumeni (mm³), predstavljeni kao srednje vrednosti ± standardna devijacija. P vrednosti se odnose na ANOVA modele, koji su korigovani za uzrast i multiple komparacije uz pomoć FDR metoda. Interakcija P vrednosti označava da li se MR vrednosti razlikuju između dve grupe FunkD (za detalje videti metodologiju). Skraćenice: SM = siva masa; ZK= zdrave kontrole; L= levo; D= desno.

Putevi bele mase: Bolesnici sa FunkD u poređenju sa svim ZK su imali snižene vrednosti FA i povišene vrednosti MD i radD u splenijumu korpusa kalozuma, moždanog stabla, kortikospinalnog puta, prednje talamičke radijacije i glavnih puteva BM predominantno sa desne strane (gornji [SLF] i donji longitudinalni fascikulus [ILF], donji fronto-okcipitalni fascikulus [IFOF], uncinatni fascikulus, cingulum) ($p < 0.05$, TFCE-korigovano Slika 21). Nije bilo promena u axD.

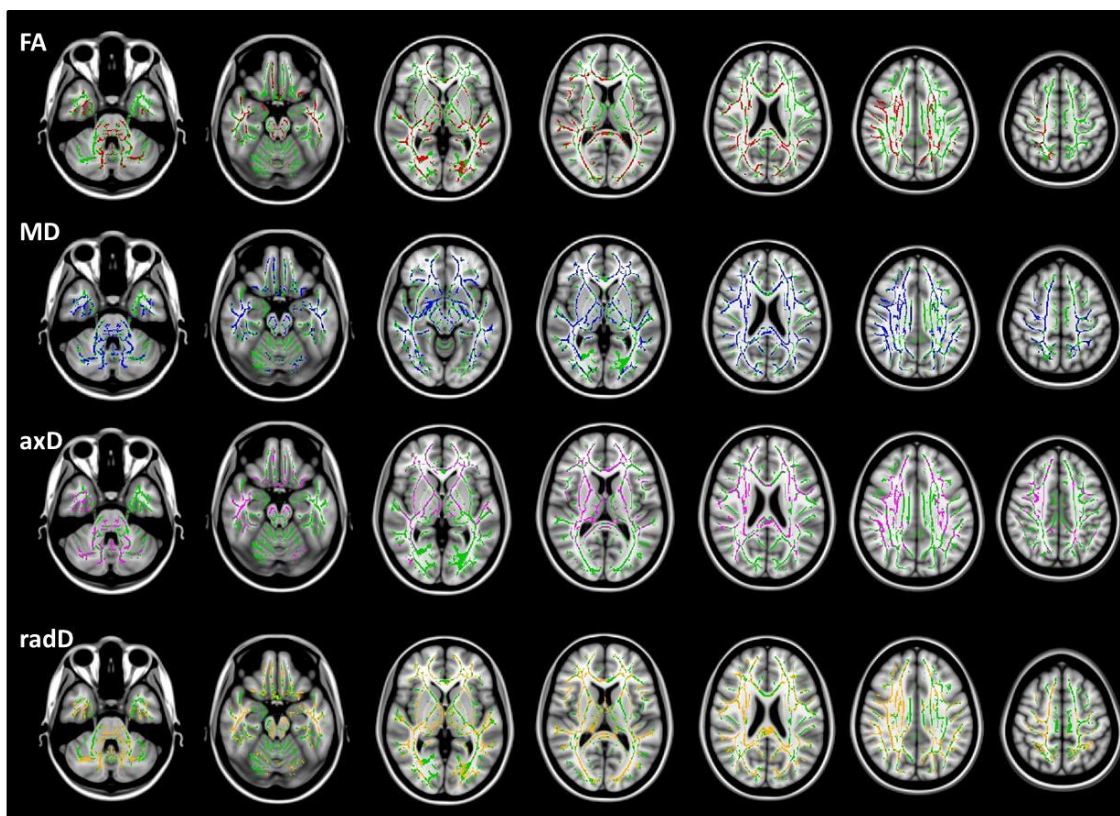
U poređenju i sa mladim ZK i sa bolesnicima sa MobFunkD (model interkacije), bolesnici sa FiksFunkD su imali široko rasprostranjeno oštećenje BM - snižene FA i povišene MD, axD, i radD vrednosti u korpusu kalozumu, kortikospinalnom putu, prednjoj talamičkoj radijaciji i glavnim, dugačkim putevima BM ($p < 0.05$, TFCE-korigovano; Slike 22A i 22B). Sve promene su bile prisutne obostrano u mapama MD i radD, dok je nešto izraženije oštećenje sa desne strane zabeležno u mapama FA i axD ($p < 0.05$, TFCE-korigovano; Slike 21 i 22).

Bolesnici sa MobFunkD nisu se razlikovali od starijih ZK ni u jednom parametru DT MR merenja.

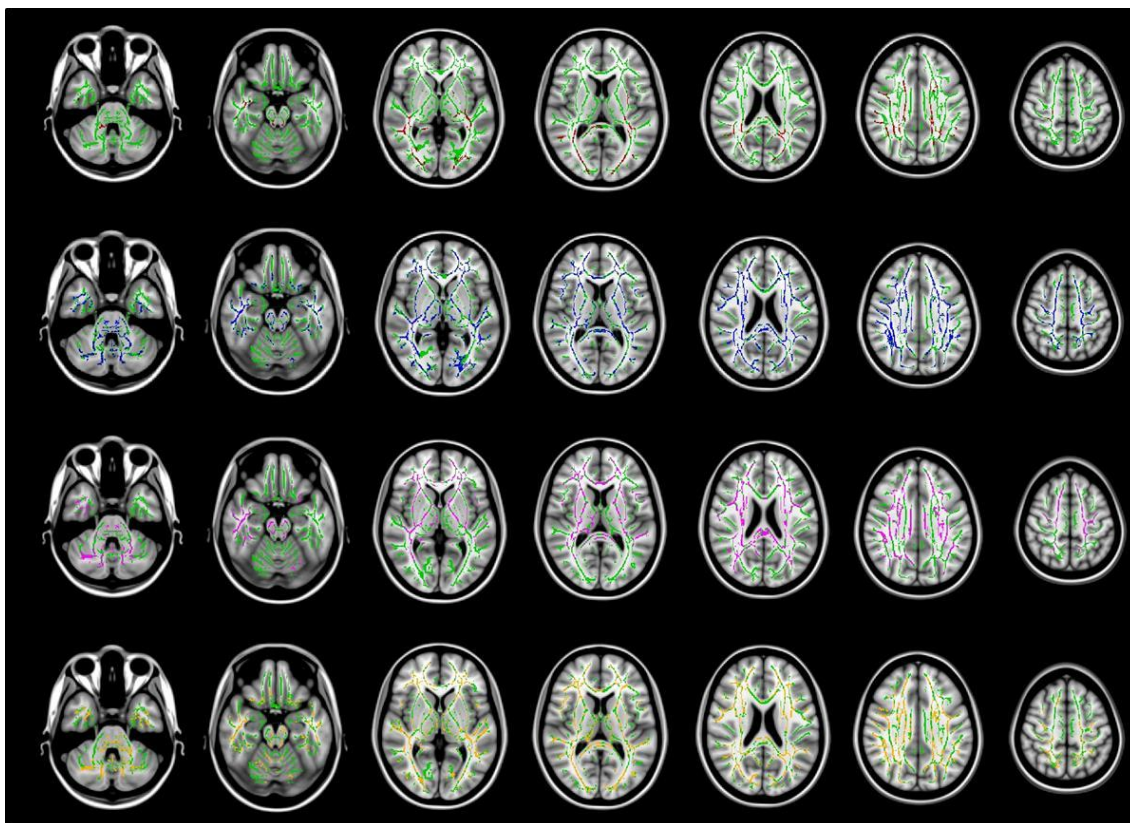
Korelacije: Ni u jednoj grupi bolesnika nisu pronađene korelacije između kliničkih i MR varijabli.



Slika 21. Difuzioni tenzorski nalazi magnetne rezonance bele mase kod cele grupe funkcionalne distonije u poređenju sa zdravim kontrolama Snižena frakcionalna anizotropija (FA, crvena) i povišena srednja (MD, plava) i radijalna difuzivnost (radD, žuta) kod bolesnika sa FunkD u poređenju sa zdravim kontrolama. Rezultati su prikazani u aksijalnim presecima u *Montreal Neurological Institute* obrascu u neurološkoj konvenciji (desno je desno), i predstavljeni na $p < 0.05$ korigovani za multiple komparacije na nivou klastera primenjujući pojačanje klastera bez praga. Skelet bele mase je prikazan zelenom bojom. L=levo; D=desno.



Slika 22A. Difuzioni tenzorski nalazi magnetne rezonance bele mase kod bolesnika sa fiksnom funkcionalnom distonijom u poređenju sa zdravim kontrolama. Snižena frakcionalna anizotropija (FA, crvena) i povišena srednja (MD, plava), aksijalna (axD, roze) i radijalna difuzivnost (radD, žuta) kod bolesnika sa FiksFunkD u poređenju sa zdravim kontrolama. Rezultati su prikazani u aksijalnim preseccima u *Montreal Neurological Institute* obrascu u neurološkoj konvenciji (desno je desno), i predstavljeni na $p < 0.05$ korigovani za multiple komparacije na nivou klastera primenjujući pojačanje klastera bez praga. Skelet bele mase je prikazan zelenom bojom. L=levo; D=desno.



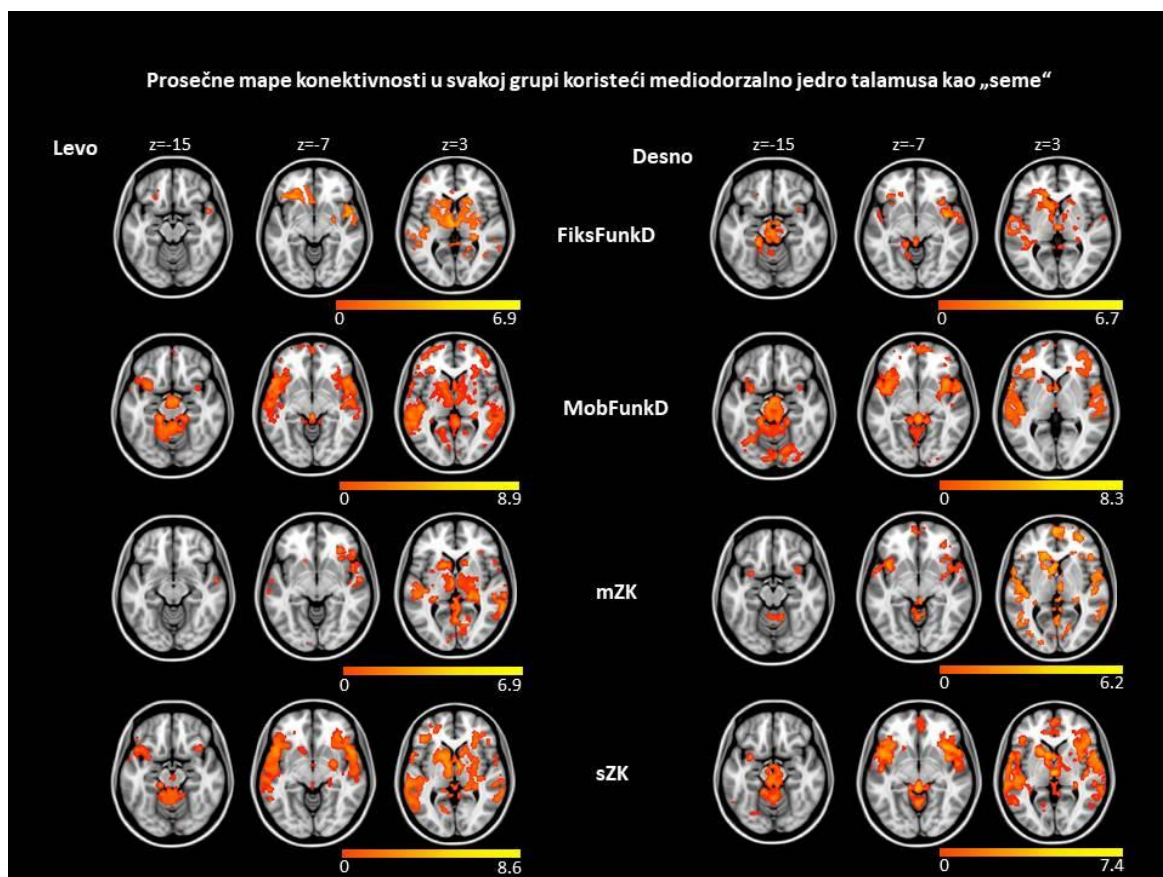
Slika 22B. Difuzioni tenzorski nalazi magnetne rezonance bele mase kod bolesnika sa fiksnom u poređenju sa mobilnom funkcionalnom distonijom. Snižena frakcionalna anizotropija (FA, crvena) i povišena srednja (MD, plava), aksijalna (axD, roze) i radijalna difuzivnost (radD, žuta) kod bolesnika sa FiksFunkD u poređenju sa MobFunkD. Rezultati su prikazani u aksijalnim presecima u *Montreal Neurological Institute* obrascu u neurološkoj konvenciji (desno je desno), i predstavljeni na $p < 0.05$ korigovani za multiple komparacije na nivou klastera primenjujući pojačanje klastera bez praga. Skelet bele mase je prikazan zelenom bojom. L=levo; D=desno.

4.3.3.2. Funkcionalne karakteristike

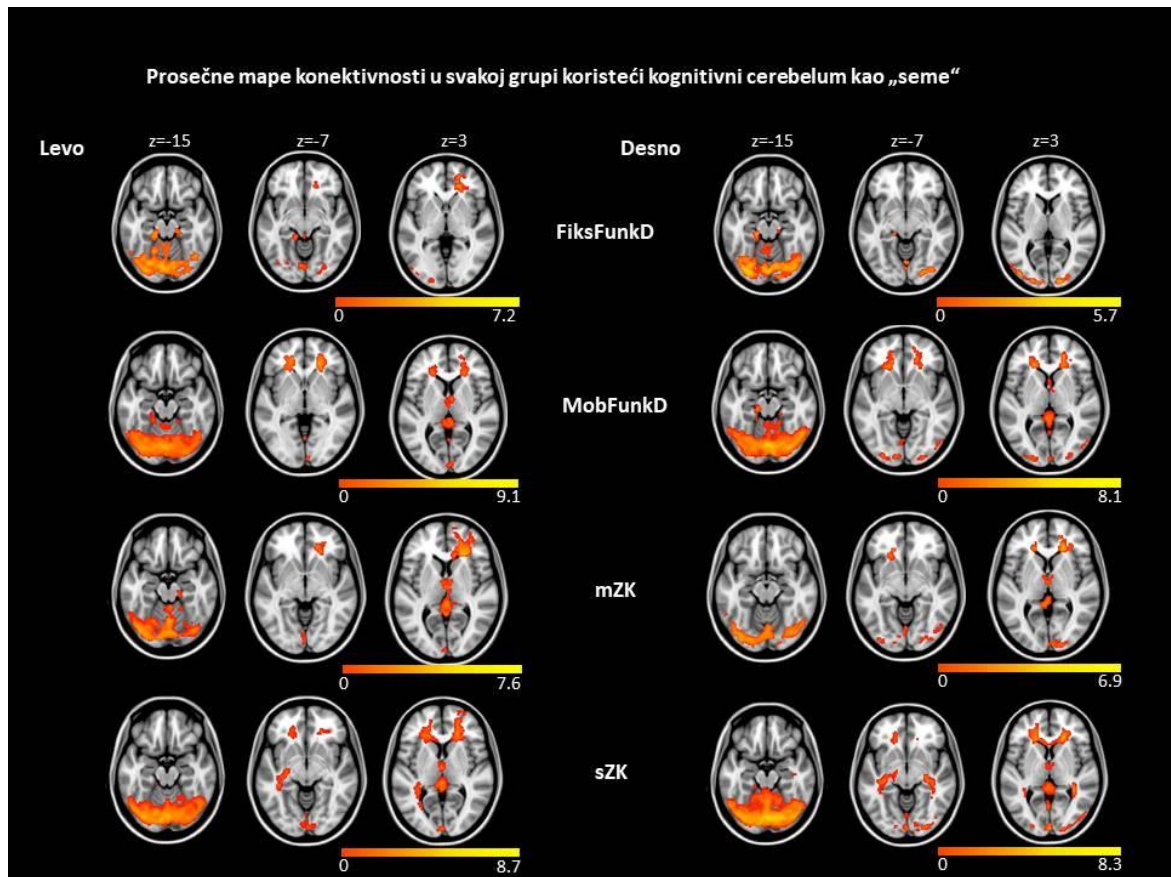
Kliničke i demografske karakteristike: Svaka grupa FunkD je uparena po polu i uzrastu sa odgovarajućom grupom ZK. (Tabela 24). U poređenju sa MobFunkD, bolesnici sa FiksFunkD su bili mlađi, sa ranijim početkom bolesti, značajnijom težinom distonije (BFMS, UDRS), kao i stepenom onesposobljenosti zbog distonije (BFMS onesposobljenost) i efikasnošću BT (Tabela 24). Pored toga, bol je bio češći u FiksFunkD u poređenju sa MobFunkD, dok je CPRS isključivo opisan u grupi FiksFunkD (Tabela 24). Grupe bolesnika se međusobno nisu razlikovale po kognitivnim i psihijatrijskim karakteristikama. Tabela sa kliničkim i demografskim podacima bolesnika sa FunkD je predstavljena uz strukturne neurovizuelizacione metode, u poglavlju 4.3.3.

Funkcionalna konektivnost zasnovana ne pristupu “semena”

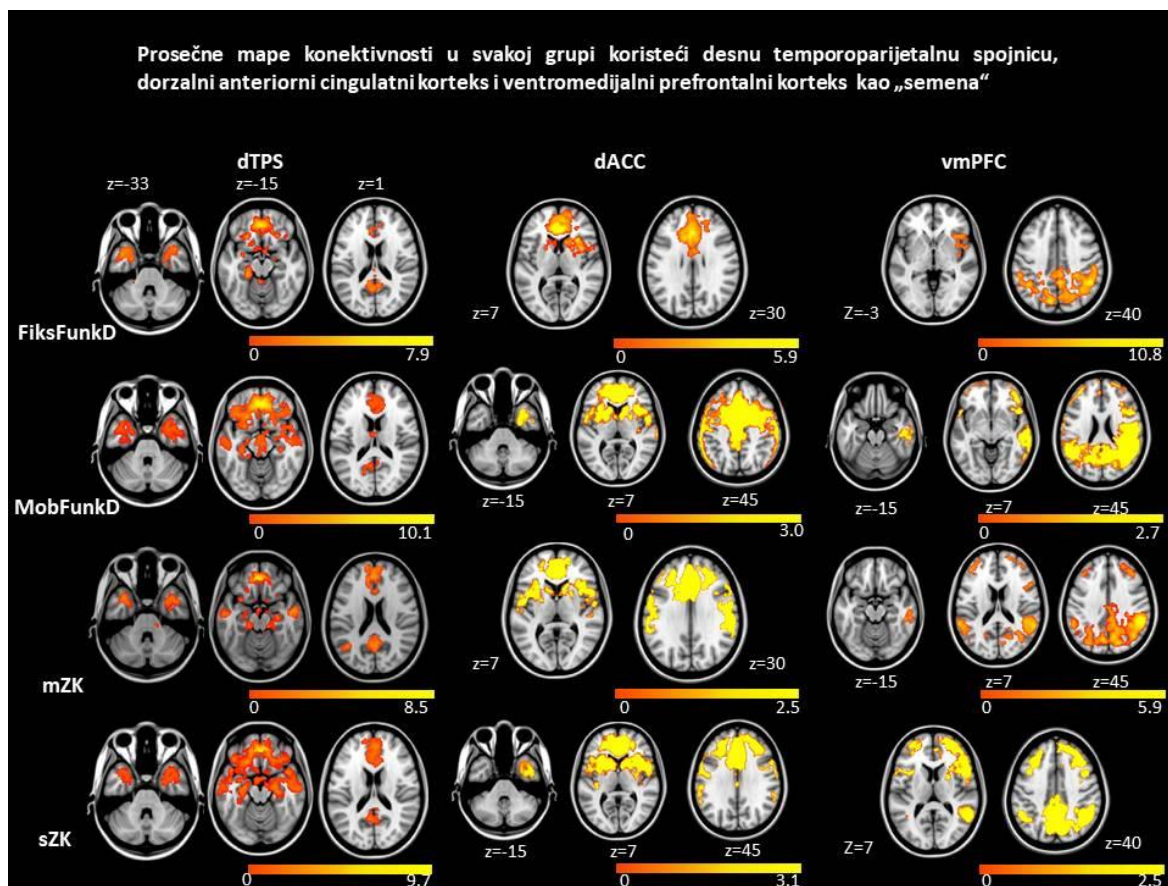
Primenjenom metodologijom su nakon definisanja “semena” afektivno-kognitivne mreže (Slika 11) dobijene prosečne mape funkcionalne konektivnosti za sve definisane regione (Slike 23, 24, 25) za svaku grupu ispitanika zasebno (FiksFunkD, MobFunkD, starije i mlađe zdrave kontrole)



Slika 23. Prosečna mape konektivnosti grupa bolesnika i zdravih kontrola koristeći bilateralno mediodorzalno jedro talamusa kao “seme” od interesa. Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno), prikazano na $p < 0.05$ FWE korigovano za multipla poređenja primenjujući pojačanje klastera bez praga. Obojeni stubići reprezentuju z-vrednosti. Skraćenice: sZK=stare zdrave kontrole; mZK=mlade zdrave kontrole; MobFunkD=mobilna funkcionalna distonija; FiksFunkD=fiksna funkcionalna distonija.



Slika 24. Prosečna mape konektivnosti grupa bolesnika i zdravih kontrola koristeći bilateralno kognitivni cerebelum kao “seme” od interesa. Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno), prikazano na $p < 0.05$ FWE korigovano za multipla poređenja primenjujući pojačanje klastera bez praga. Obojeni stubići reprezentuju z-vrednosti. Skraćenice: sZK=stare zdrave kontrole; mZK=mlade zdrave kontrole; MobFunkD=mobilna funkcionalna distonija; FiksFunkD=fiksna funkcionalna distonija.



Slika 25. Prosečna mape konektivnosti grupa bolesnika i zdravih kontrola koristeći desnu temporoparijetalnu spojnicu, dorzalni anteriorni cingulatni korteks i ventromedijalni prefrontalni korteks kao “semena” od interesa. Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji (desno je desno), prikazano na $p < 0.05$ FWE korigovano za multipla poređenja primenjujući pojačanje klastera bez praga. Obojeni stubići reprezentuju z-vrednosti. Skraćenice: sZK=stare zdrave kontrole; mZK=mlade zdrave kontrole; MobFunkD=mobilna funkcionalna distonija; FiksFunkD=fiksna funkcionalna distonija.

VmPFC. U poređenju sa sZK, bolesnici sa MobFunkD su imali smanjeno povezivanje između vmPFC i levog prednjeg PFC. U poređenju sa mZK, FiksFunkD grupa je pokazala smanjeno povezivanje između vmPFC i levog premotornog regiona, SMA i levog frontalnog očnog polja (eng. *frontal eye field* FEF). Nije bilo drugih razlika u funkcionalnom povezivanju između grupa bolesnika. (Tabela 27).

Desna TPS. U poređenju sa sZK, bolesnici sa MobFunkD su imali pojačano povezivanje između dTPS i desnog lobulusa VI cerebeluma. U poređenju sa mZK, bolesnici sa FiksFunkD su imali smanjeno povezivanje između dTPS i dorzolateralnog PFC obostrano, levog anteriornog PFC, levog premotornog korteksa i SMA, a pojačano povezivanje između

dTPS i levog kaudatusa. U direktnom poređenju sa MobFunkD, bolesnici sa FiksFunkD su pokazali pojačano povezivanje između dTPS i levog ventralnog ACC (Tabela 27).

Dorzalni ACC. U poređenju sa mZK, bolesnici sa FiksFunkD su pokazali smanjeno povezivanje između dACC i primarnog motornog korteksa i supramarginalnog girusa obostrano, levog primarnog senzornog korteksa, levog premotornog korteksa i SMA; desnog superiornog temporalnog girusa, desne insule, desnog *pars opercularis-a*, desnog fuziformnog i vizuelnog asocijativnog korteksa (Tabela 27). Nisu pronađene promene u funkcionalnom povezivanju između MobFunkD i sZK.

Levi MDN. U poređenju sa sZK, bolesnici sa MobFunkD su pokazali smanjeno povezivanje između levog MDN i talamusa obostrano i desnog retrosplenijalnog korteksa, i pojačano povezivanje između levog MDN i desnog primarnog senzornog korteksa, desnog supramarginalnog girusa, dorzalnog posteriornog cingulatnog korteksa (dPCC) i desnog superiornog parijetalnog lobulusa, levog vizuelnog asocijativnog i fuziformnog korteksa. U poređenju sa mZK, FiksFunkD grupa je imala smanjeno povezivanje između levog MDN i desnog primarnog i sekundarnog vizuelnog korteksa, superiornog parijetalnog lobulusa i dPCC. U poređenju sa MobFunkD, bolesnici sa FiksFunkD su imali pojačano povezivanje između levog MDN i vizuelnog asocijativnog korteksa, superiornog parijetalnog lobulusa i dPCC obostrano, desnog primarnog vizuelnog korteksa i desnog angularnog girusa (Tabela 27).

Desni MDN. U poređenju sa sZK, bolesnici sa MobFunkD su pokazali smanjeno povezivanje između desnog MDN i I-IV lobulusa cerebeluma obostrano, i pojačano povezivanje između desnog MDN i levog vizuelnog asocijativnog korteksa. U poređenju sa mZK, bolesnici sa FiksFunkD su imali smanjeno povezivanje između desnog MDN i PFC obostrano, desnog premotornog korteksa i SMA i desnog ventralnog ACC (Tabela 27). Nije bilo razlike u funkcionalnom povezivanju između dve grupe bolesnika.

Levi kog-cerebelum. U poređenju sa sZK, grupa MobFunkD pokazala je smanjeno povezivanje između levog kognitivnog cerebeluma i desnog primarnog motornog korteksa (Tabela 27). Nisu pronađene druge razlike u povezivanju između ispitivanih grupa.

Desni kog-cerebelum. U poređenju sa sZK, bolesnici sa MobFunkD su imali pojačano povezivanje između desnog kognitivnog cerebeluma i supramarginalnog girusa i superiornog parijetalnog lobulusa obostrano, i između desnog angularnog girusa. U poređenju sa mZK, bolesnici sa FiksFunkD si imali smanjeno povezivanje između desnog kognitivnog cerebeluma i levog supramarginalnog girusa i FEF, i pojačano povezivanje između desnog

kognitivnog cerebeluma i superiornog parijetalnog lobulusa obostrano i desnog supramarginalnog girusa. U poređenju sa MobFunkD, bolesnici sa FiksFunkD su pokazali pojačano povezivanje između desnog kognitivnog cerebeluma i levog primarnog senzornog i supramarginalnog korteksa. (Tabela 27).

Tabela 27. Poređenje među grupama funkcionalne konektivnosti zasnovane na semenima od interesa

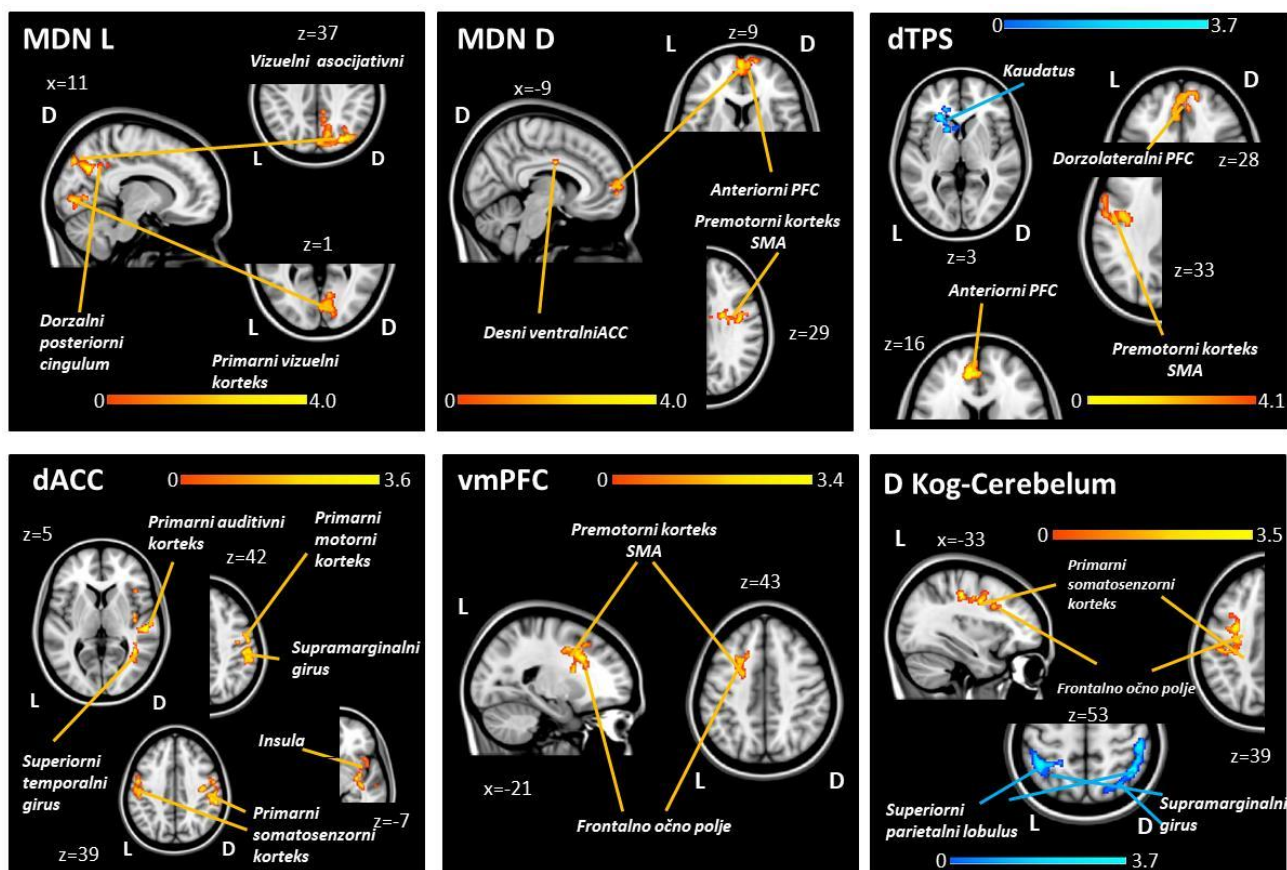
	Region	BA	Veličina klastera (broj vokseli)	Z	x	y	z
<i>VmPFC</i>							
MobFunkD<sZK	L anteriorPFC	10	465	4.20	-22	48	18
FixFunkD<mZK	L premotor i SMA	6	424	3.55	-24	12	42
	L frontalno očno polje	8		3.33	-16	20	46
<i>Desna TPS</i>							
MobFunkD>sZK	D cerebellum (Lobulus VI)		254	3.79	22	-70	-22
FiksFunkD<mZK	L dorsolateral PFC	9	486	4.85	-10	44	18
	D dorsolateral PFC	9		3.36	6	54	30
	L anterior PFC	10		2.92	-2	54	20
	L premotor i SMA	6	237	3.13	-56	6	34
FiksFD>mZK	L nucleus caudatus	48	262	3.24	-14	14	8
FiksFunkD>MobFunkD	L ventral ACC	24	260	2.50	-8	-4	44
<i>dACC</i>							
FiksFunkD<mZK	D superior temporal gyrus	22	1132	4.76	54	-24	4
	D supramarginal gyrus	40		4.19	54	-26	42
	D primarni motorni korteks	4		3.92	54	-6	30
	D primarni auditivni korteks	41		3.52	60	-18	4
	L primarni senzorni korteks	1	467	3.74	-48	-18	38
	L premotor i SMA	6		3.66	-52	-4	36
	L supramarginal gyrus	40		3.54	-54	-22	34
	L primarni motorni korteks	4		3.47	-48	-10	30
	D insula	13	342	3.68	44	8	-4
	D pars opercularis	44		4.20	42	-56	-6
	D fusiform gyrus	37	256	3.52	38	-62	-10
	D vizuelni asocijativni korteks	19		2.90	36	-70	-8
FiksFunkD>MobFunkD	D premotor i SMA	6	653	3.98	56	-26	42
	D primarni motorni korteks	4		3.97	56	-4	30
	D supramarginal gyrus	40		3.63	52	-36	52
	L fusiform gyrus	37	324	4.10	-28	-64	-8
	L vizuelni asocijativni korteks	19		3.57	-12	-44	-4
	L vizuelni asocijativni korteks	18		3.15	-32	-86	2
<i>Levo MDN</i>							
MobFunkD<sZK	L talamus, prefrontalne konekcije	50	440	3.35	-4	-266	4

Morfološko-kliničke korelacije u različitim formama distonije

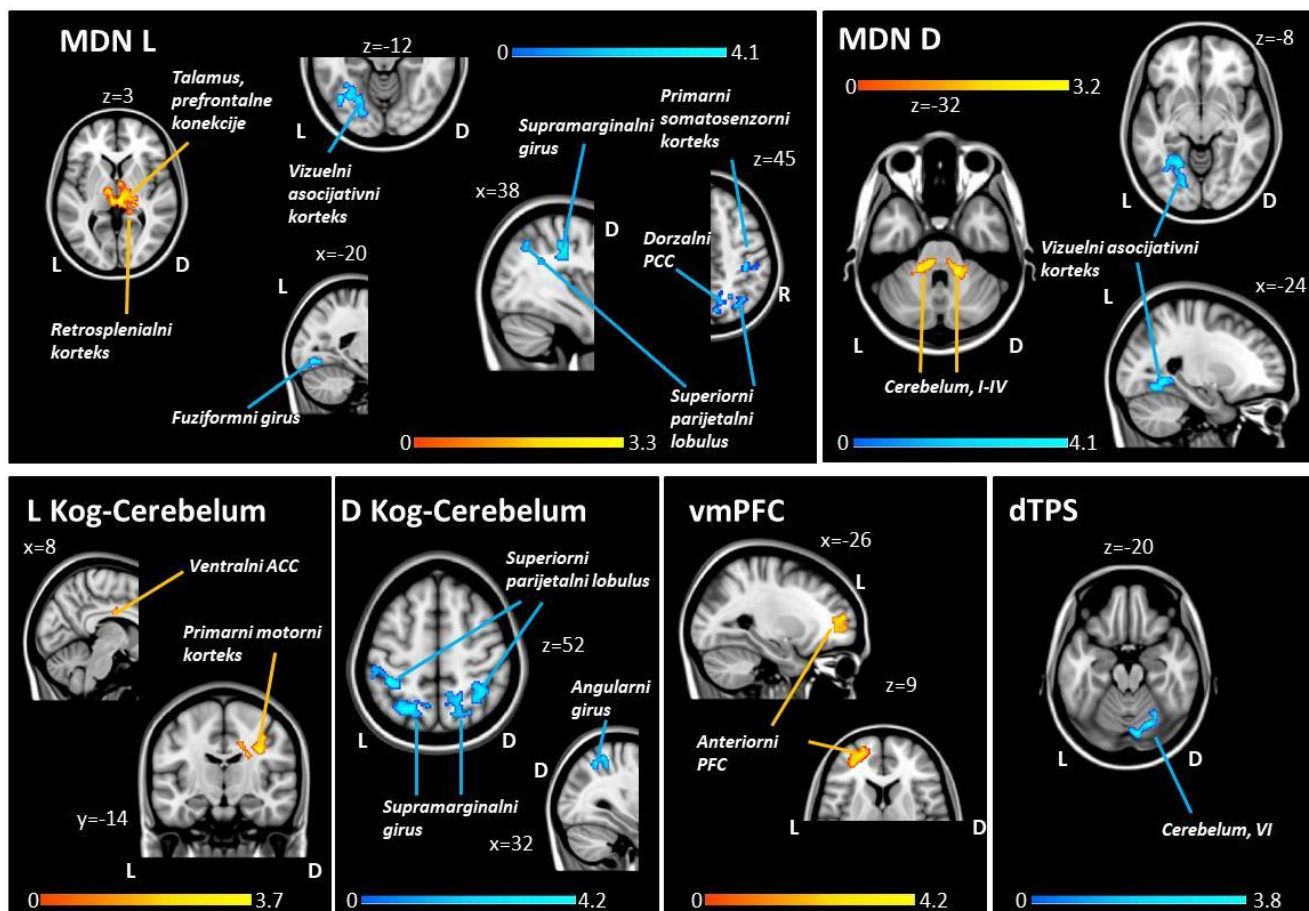
	D talamus, prefrontalne konekcije	50		3.32	6	-4	2
	D retrosplenialni korteks	30		3.05	16	-38	2
MobFunkD>sZK	L vizuelni asocijativni korteks	18	360	4.15	-22	-78	-8
	L vizuelni asocijativni korteks	19		3.23	-24	-66	-12
	L fusiform gyrus	37		3.88	-34	-62	-14
	D dorsal posterior cingulum	31	317	3.45	16	-56	32
	D superior parietal lobule	7		3.00	28	-70	46
	D primarni senzorni korteks	1	314	3.96	40	-28	42
	D supramarginal gyrus	40		3.6	40	-30	34
FiksFunkD<mZK	D superior parietal lobule	7	559	4.77	28	-78	36
	D vizuelni asocijativni korteks	19		3.57	16	-78	40
	D dorsal posterior cingulum	31		3.31	8	-54	36
	D vizuelni asocijativni korteks	18	274	3.92	6	-82	-2
	D primarni vizuelni korteks	17		3.75	14	-84	0
FiksFunkD>MobFunkD	D superior parietal lobule	7	734	4.60	10	-66	32
	D dorsal posterior cingulum	31		4.25	14	-62	36
	D angular gyrus	39		3.75	36	-68	42
	D vizuelni asocijativni korteks	19		3.74	14	-80	40
	L vizuelni asocijativni korteks	18	471	3.86	-30	-84	-6
	L vizuelni asocijativni korteks	19		3.52	-46	-70	2
	L superior parietal lobule	7	408	3.35	-10	-64	40
	L dorsal posterior cingulum	31		3.16	-18	-62	28
	D vizuelni asocijativni korteks	18	265	3.33	22	-82	-8
	D primarni vizuelni korteks	17		3.26	14	-92	4
Desno MDN							
MobFunkD<sZK	D cerebellum (Lobulus I-IV)		246	3.20	16	-40	-32
	L cerebellum			3.06	-20	-40	-34
MobFunkD>sZK	L vizuelni asocijativni korteks	19	474	4.12	-24	-56	-6
	L vizuelni asocijativni korteks	18		3.39	-20	-74	-8
FiksFunkD<mZK	D ventral ACC	24	243	3.11	8	-4	32
	D premotor i SMA	6		3.02	42	-2	32
	D anterior PFC	10	238	4.31	0	62	6
	L anterior PFC	10		2.57	-8	52	10
Levi kognitivni cerebellum							
MobFunkD<sZK	D primarni motorni korteks	4	392	3.73	36	-16	40
Desni kognitivni cerebellum							
MobFunkD>sZK	D superior parietal lobule	7	311	3.79	20	-64	44
	D supramarginal gyrus	40	266	3.64	40	-48	50

	D angular gyrus	39		3.52	32	-56	50
	L superior parietal lobule	7	245	4.01	-22	-64	52
	L supramarginal gyrus	40	245	4.19	-48	-34	46
FiksFunkD<mZK	L supramarginal gyrus	40	382	3.98	-34	-26	46
	L frontalno očno polje	8		3.30	-36	12	32
FiksFunkD>mZK	D supramarginal gyrus	40	348	4.18	44	-52	52
	D superior parietal lobule	7		3.00	32	-6	56
	L superior parietal lobule	7	232	3.91	-40	-46	54
FixFD>MobFD	L primary sensory cortex	1	265	5.56	-34	-26	46
	L supramarginal gyrus	40		3.94	-46	-34	44

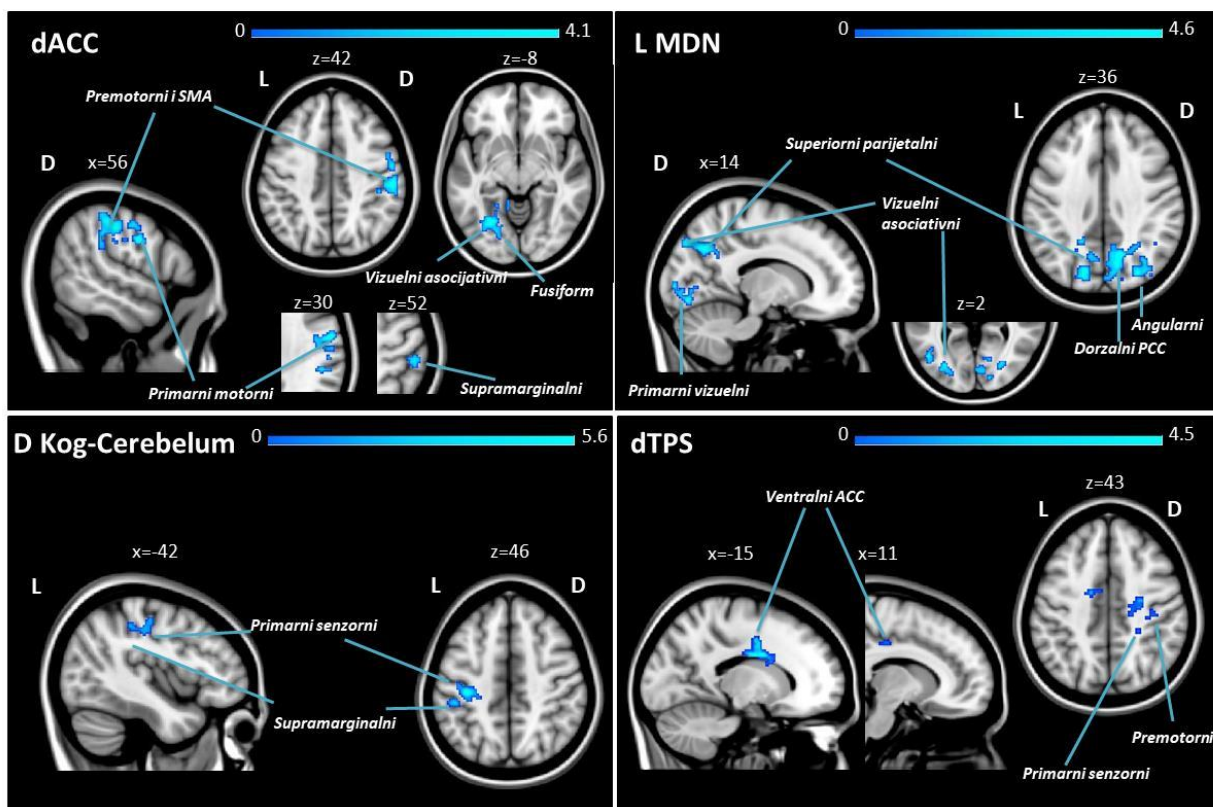
Koordinate (x, y, z) su predstavljeni u Montreal Neurological Institute (MNI) prostoru. Rezultati su prikazani na $p < 0.05$, FEW korigovani za multiple poređenja primenjujući pojačanje klastera bez praga. Skraćenice: ACC=anteriorni cingulatni korteks ; BA=Brodman-ova area; Kog-cerebelum=kognitivni deo cerebeluma (Crus I i II); dACC=dorzalni anteriori cingulatni korteks; D=desno; FiksFunkD=fiksna funkcionalna distonija; L=levo; mZK=mlade zdrave kontrole; MDN=medialno dorzalno jedro (medial dorsal nucleus) (talamusa); MobFunkD=mobilna funkcionalna distonija; PFC=prefrontal cortex; SMA=suplementarna motorna area; sZK=stare zdrave kontrole; TPS=temporo-parietalna spojnicica; vmPFC=ventromedialni prefrontalni korteks.



Slika 26. Regioni u kojima kod bolesnika sa fiksnom funkcionalnom distonijom u poređenju sa zdravim kontrolama postoji pojačano (hladne boje) ili smanjeno (tople boje) funkcionalno povezivanje sa afektivno-kognitivnom mrežom (pojedinačnim „semenima“). Rezultati su predstavljani u Montreal Neurological Institute obrascu u neurološkoj konvenciji (desno je desno), prezentovani na $p < 0.05$, FWE korigovani za multiple poređenja primenjujući pojačanje klastera bez praga. Obojeni stubić predstavlja Z vrednosti. Skraćenice: ACC=anteriorni cingulatni korteks; dACC=dorzalni anteriori cingulatni korteks; D=desno; Kog-Cerebelum=kognitivni deo cerebeluma (Crus I and II); L=levo; MDN=medialno dorzalno jedro (medial dorsal nucleus) (talamusa); PCC=posteriorni cingulatni cortex; SMA=suplementarna motorna area; dTPS=desna temporo-parijetalna spojnica; vmPFC=ventromedijalni prefrontalni korteks.



Slika 27. Regioni u kojima kod bolesnika sa mobilnom funkcionalnom distonijom u poređenju sa zdravim kontrolama postoji pojačano (hladne boje) ili smanjeno (tople boje) funkcionalno povezivanje sa afektivno-kognitivnom mrežom (pojedinačnim „semenima“). Rezultati su predstavljani u Montreal Neurological Institute obrascu u neurološkoj konvenciji (desno je desno), prezentovani na $p < 0.05$, FWE korigovani za multiple poređenja primenjujući pojačanje klastera bez praga. Obojeni stubić predstavlja Z vrednosti. Skraćenice: ACC=anteriorni cingulatni korteks; dACC=dorzalni anteriori cingulatni korteks; D=desno; Kog-Cerebelum=kognitivni deo cerebeluma (Crus I and II); L=levo; MDN=medialno dorzalno jedro (medial dorsal nucleus) (talamusa); PFC=prefrontalni korteks; PCC=posteriori cingulatni cortex; SMA=suplementarna motorna area; dTPS=desna temporo-parijetalna spojnica; vmPFC=ventromedijalni prefrontalni korteks.



Slika 28. Regioni u kojima kod bolesnika sa fiksnom funkcionalnom distonijom postoji pojačano funkcionalno povezivanje sa afektivno-kognitivnom mrežom (pojedinačnim „semenima“) u poređenju sa pacijentima sa mobilnom funkcionalnom distonijom. Rezultati su predstavljani u Montreal Neurological Institute obrascu u neurološkoj konvenciji (desno je desno), prezentovani na $p < 0.05$, FWE korigovani za multiple poređenja primenjujući pojačanje klastera bez praga. *Color bar* predstavlja Z vrednosti. Skraćenice: ACC=anteriorni cingulatni korteks; dACC=dorzalni anteriori cingulatni korteks; D=desno; Kog-Cerebellum=kognitivni deo cerebeluma (Crus I and II); L=levo; MDN=medialno dorzalno jedro (medial dorsal nucleus) (talamusa); PCC=posteriorni cingulatni cortex; SMA=suplementarna motorna area; dTPS=desna temporo-parijetalna spojnica.

5. DISKUSIJA

Istraživanje je obuhvatilo analizu 205 bolesnika sa različitim formama distonije koji su ambulantno ili hospitalno lečeni na Klinici za neurologiju, Kliničkog centra Srbije. Karakteristike analizirane grupe, kao i karakter ustanove u kome je istraživanje sprovedeno, sa sobom nose izvesne specifičnosti koje se moraju uzeti u obzir pre detaljnije analize dobijenih rezultata i njihovog poređenja sa dosadašnjim nalazima u literaturi. Zdravstvene ustanove tercijarnog karaktera imaju tendenciju grupisanja bolesnika sa kompleksnijom kliničkom prezentacijom bolesti, što se kada su u pitanju distonije odnosi na širok spektar fenotipskog ispoljavanja.

Najčešća forma distonija je adultna fokalna distonija (91). U naše istraživanje je uključen veliki broj bolesnika sa različitim oblicima fokalne distonije, a koji su dalje grupisani i ispitivani prema prisustvu posebnog kliničkog fenomena – specifičnosti javljanja distonije u određenom zadatku. Značajnu prednost ovog istraživanja predstavlja grupa hereditarnih distonija (simptomatskih i asimptomatskih nosilaca mutacija), koja je jedna od većih u okviru monocentričnih studija. S obzirom da se radi o oboljenjima sa relativno malom penetrantnošću (DYT-TOR1A DYT-THAP1) (50), ispitivanje potencijalnog mikrostrukturnog faktora koji definiše fenotipsku ekspresiju mutacija doprinelo je aktuelnosti rezultata. U skladu sa ponovo otkrivenim interesovanjem svetske istraživačke javnosti za funkcionalne neurološke poremećaje, ispitana je značajna grupa bolesnika sa funkcionalnom distonijom koja je predstavljena heterogenom kliničkom slikom. Višegodišnjim prospektivnim praćenjem ovih bolesnika definisani su novi fenotipovi funkcionalne distonije sa specifičnim kliničkim tokom. Takođe, opisani su suptilni psihološki mehanizmi koji stoje u pozadini ovog oboljenja i dodatno boje kliničku prezentaciju. Konačno, dodatnu snagu ovom istraživanju daju specifični morfološko-funkcionalni obrasci koji su ustanovljeni kod različitih kliničkih manifestacija distonije, a koji pružaju novi, *in vivo* uvid u kompleksnu patofiziologiju ovog oboljenja.

Glavno organičenje naše studije predstavlja nedostatak detaljnog neuropsihološkog ispitivanja. Iako se kod obolelih od distonije ne očekuje kognitivno oštećenje, a u našem uzroku nije bilo kognitivnog deficita merenog Mini Mental skalom, neuropsihološki profil bolesnika bi otvorio dodatnu perspektivu u sagledavanju ovih bolesnika, posebno u grupi

funkcionalne distonije. Takođe, iako je ukupan broj bolesnika uključen u studiju veliki, analizirane podgrupe su u određenim delovima istraživanja bile relativno male ili neproporcionalne veličine, kao što je slučaj kod poređenja DSZ i DNSZ ili FiskFunkD i MobFunkD.

Prvenstveni cilj prvog dela našeg istraživanja odnosio se na detaljnu analizu specifičnosti fenotipa u okviru različitih grupa distonije, kako motornih, tako i nemotornih karakteristika oboljenja. U drugom delu istraživanja bazirali smo se na mikrostrukturne karakteristike, kao i izmene u funkcionalnoj moždanoj aktivnosti u različitim formama distonije. U skladu sa tim, ciljevi i rezultati su grupisani u nekoliko celina, te će i dalja diskusija pratiti ovaj koncept.

Naši rezultati u istraživanju fenotipa fokalnih distonija su u saglasnosti sa poznatima nalazima. Karakteristike koje najviše variraju u zavisnosti od tipa fokalne distonije su: prevalencija, uzrast na početku bolesti, polna distribucija, sklonost ka širenju, kao i efekat senzornog trika (67). U našem istraživanju bolesnici sa BS su u odnosu na druge forme značajno stariji u trenutku ispitivanja kao i na početku bolesti, i sa nižim nivoom edukacije, što se takođe može povezati sa starošću. Generalno, što je uzrast bolesnika stariji, lokalizacija distonije se pomera kaudorostralno (67). U svim formama distonije u našem uzorku veća je učestalost žena. Međutim, smatra se da su distonije kranio-cervikalnog regiona češće kod žena, dok su okupacione više zastupljene kod muškaraca (357).

Kliničkih karakteristika koja definiše fokalne distonija je fokalni početak, ali sa mogućnošću širenja na susedne regione. U više od polovine bolesnika sa inicijalnom prezentacijom BS obično dolazi do širenja distonije tokom 5 godina, sa kasnijom stabilizacijom, dok je broj bolesnika sa TS, SD ili FHD kod kojih je zabeleženo širenje distonije na susedne regione značajno manji (358,359). U longitudinalnoj studiji Svetel i saradnika (360) u kojoj je 66 bolesnika sa fokalnom distonijom reevaluirano posle prosečno 13 godina praćenja, pokazano je da je vreme progresije bolesti kod bolesnika sa BS 6.34 ± 1.55 godina, TS 12.39 ± 1.58 godina, a kod FHD 15.95 ± 1.43 godina. Širenje distonije kod bolesnika sa BS je bilo brže, dok su bolesnici sa GS mogli očekivati dalju progresiju čak i posle dužeg trajanja bolesti. Kao najsnažniji prediktori širenja distonije izdvojili su se starost na početku bolesti, porodično opterećenje i prisustvo tremora u region zahvaćenom

distonijom. I pored relativno dugog trajanja bolesti u trenutku ispitivanja (6-10 godina), bolesnici u našem istraživanju su selektovani tako da predstavljaju isključivo fokalnu formu distonije. Međutim, uzimajući u obzir prethodna istraživanja, trebalo bi dalje pratiti ove bolesnike radi procene dalje progresije bolesti i gubitka fokalnosti kliničke prezentacije.

Senzorni trik koji smanjuje distonički pokret ili položaj je prisutan u različitim formama distonije, sa varijabilnom efikasnošću u zavisnosti od tipa distonije. Ovaj specifični klinički znak je gotovo ekskluzivno vezan za distoniju i predstavlja značajan dijagnostički marker. Iako se još od prvih opisa ovog fenomena u cervikalnoj distoniji naziva i antagonistički pokret (franc. *geste antagoniste*), suprotno terminologiji, sam pokret trika ne mora uvek biti antagonistički ili u pravcu suprotnom distoničkom. Termin "antagonistički" se više odnosi na process koji menja pravac distonije (361). Senzorni trikovi su najčešće deo cervikalne distonije, dok se ređe opisuju u kranijalnoj ili distoniji šake (44,67,119). Senzorni trik je bio prisutan kod čak 53% naših bolesnika sa TS i oko 30% bolesnika sa BS. Naši bolesnici sa TS su opisivali raznovrsne trikove: najčešće dodirivanje određenog dela lica, zatim nošenje šala ili marame oko vrata, nošenje kačketa na glavi, prinošenje čaše sa vodom ustima, zamišljanje dodira lica, i sl. Bolesnici sa BS su često kao senzorni trik navodili: dodirivanje delove lica, posebno kapaka, obrva, čela, zatim nošenje naočara sa dodacima koji dodiruju obrve ili kapke, nakašljavanje, žvakanje, otvaranje usta. Osim dobro poznatog taktilnog i proprioceptivnog inputa, i drugi stimulusi kao što su vizuelni, auditivni i termalni mogu pomoći u savladavanju distonije (361). Stojanović i saradnici su opisali bolesnika sa aduktorskom laringealnom distonijom koja se smanjuje ukoliko u okolini postoji žamor govora, zbog čega je bolesnik uvek uključivao radio kada bi govorio sa ljudima (362). Zanimljivo je da senzorni input nije uvek neophodan ili dovoljan, te se uvodi termin motornog trika koje se definiše kao senzorni trik koji obuhvata i voljnu motornu radnju, što je često prisutno u BS (npr. otvaranje usta pri pokušaju otvaranja očiju). Atipični trikovi podrazumevaju forsirane trikove, tj. manevre slične senzornom triku, ali koji zahtevaju upotrebu veće snage i pravac koji je uvek antagonistički pravcu distonije (361), a što se najčešće viđa kod cervikalne distonije. Motorni, kao i forsirani trikovi su bili prisutni kod naših bolesnika. Mehanizmi kojima trikovi poboljšavaju distoniju nisu u potpunosti jasni, mada se pretpostavlja da različiti sensorimotorni procesi učestvuju u ovom fenomenu. Rezultati neurofizioloških i studija funkcionalne MR ukazuju da laki dodir u specifičnoj regiji tela (obično u vezi sa lokalizacijom distonije) može umanjiti mišićnu aktivnost redukujući

aktivnost suplementarne motorne aree i primarnog senzomotornog korteksa kontralateralno strani na kojoj je distonija ispoljena (363). Takođe, pojačana aktivnost parijetalnog korteksa tokom izvođenja senzornog trika ukazuje da multimodalna senzorna integracija ima ulogu u efikasnosti senzornog trika (364).

Bol predstavlja najčešći i onesposobljavajući nemotorni simptom kod čak 75% bolesnika sa TS (93). Podaci o prisustvu bola kod drugih formi fokalnih distonija su ograničeni (365). Bol na mestu distonije je bio prisutan kod 61% naših bolesnika sa TS i 23% sa GS. Ipak, priroda distoničkog bola nije u potpunosti jasna. Generalno, smatra da se distonični bol značajno prevazilazi mišićno poreklo i da verovatno predstavlja izmenjeno centralno procesuiranje nociceptivnih stimulusa na spinalnom nivou usled konstantnog i prolongiranog aferentnog inputa uzrokovanog mišićnom kontrakcijom. Postoji pretpostavka da se distonički bol generiše na nivou bazalnih ganglija kao posledica disfunkcije neurotransmiterskih sistema.

Bol u TS se najčešće doživljava kao bol u vratu i ramenima (68% bolesnika), ali se često širi na gornje regione leđa, a nekada i ka glavi i niz ipsilateralnu ruku. Oko 10-20% bolesnika sa TS pati i od hronične dnevne glavobolje (365). Iako je bol ranije bio zanemarena karakteristika FDR, nedavno je pokazano da je prisutan u oko 38% bolesnika (366), što je nešto više nego u našoj grupi bolesnika sa GS (23%). Moguće da je ređa pojava bola kod naših bolesnika posledica specifičnosti distonije za zadatak, što smanjuje verovatnoću bola u drugim aktivnostima pri kojima se može javiti distonija. Bol je u distoniji ruke tumačen kao posledica abnormalnog kompenzatornog pokreta izazvanog distoničkim položajem, ali i kompleksnim mehanizmima narušene senzorne obade (365).

Procenjeno je da je učestalost bola u BS veoma niska (3%) i da se uglavnom prezentuje bolnom fotofobijom. Naši bolesnici su u nešto većem broju (15%) prijavljivali bol, dominantno kao neprijatne senzacije u predelu očiju -fotofobija, "pesak u očima" i sl. U grupi SD nije bilo bolnog sindroma, što je u saglasnosti sa literaturnim podacima (366,367).

U patofiziologiji distonije značajnu ulogu imaju različiti sredinski faktori koje karakteriše velika heterogenost ispoljavanja. Kod naših bolesnika sa DSZ precipitirajući triger (repetitivni motorni obrazac) je bio prisutan u značajnom broju- u GS kod 54% bolesnika, u SD kod 30% bolesnika. Sredinski faktori rizika zaista se razlikuju u DSZ u odnosu na druge forme distonije. Specifični zahtevi zadatka, parametri reprodukcije zadatka,

kao i faktori koji nisu vezani za zadatak mogu uticati na motoriku (368). U grupi sa GS najčešće je bilo prisutno prekomerno pisanje (profesionalno), a retko povrede, a koji se prezentovao posle prosečno 64 meseca trajanja repetitivne motorne radnje. Zanimljivo je da je pojava distonije muzičara najčešće povezana sa kompleksnošću zadatka (otklon od uobičajenih motornih aktivnosti uz očekivani maksimum prostornovremenskog kapaciteta tela), zahtevom za preciznošću (klasični muzičari u većem riziku za razvoj DSZ nego *jazz* ili *rock* muzičari), trajanjem zadatka (distonija se obično javlja posle mnogo godina trajanja i ponavljanja zadatka). Takođe, povreda (uglavnom ruke) predstavlja faktor rizika i za GS i distoniju muzičara, kao i zadaci koji nisu vezani za distonički pokret (npr. ekscesivno pisanje dovodi do distonije muzičara) (368,369). Bolesnici sa SD su kao faktor rizika navodili profesionalne/česte javne nastupe (npr. nastavnik u školi, voditelj na radiju, profesionalni pevač..), ali i česte upale grla. Spazmodična disfonija se u našoj grupi razvila posle oko 109 meseci kontinuiranog motornog zadatka. Generalno, trigeri za DSZ mogu se konceptualizovati kao nerešivo nepodudaranje između kapacitet motornog sistema i zahteva zadatka (370).

Kod DNSZ faktori rizika su dominantno sredinski. Kod bolesnika sa BS najčešće se opisuje blefaritis, keratokonjuktivitis, suvo oko, što je slučaj i sa 18% naše BS grupe. Cervikalna distonija se najčešće vezuje za povrede vrata koje prethode pojavi simptoma (67).

Izolovane, adultne fokalne distonije se uglavnom definišu kao sporadične. Međutim, pokazano je da postoji agregacija bolesti u određenim porodicama, te se može pretpostaviti da adultna fokalna distonija delimično može biti genetski uzrokovana. Kod naših bolesnika sa GS 19.2% je imalo rođake sa nekom formom distonije, dok je pozitivan hereditet zabeležen kod 11% bolesnika sa TS, a nešto manje kod SD (5%) i BS (3%). *Linkage* studije su identifikovale mutacije u DYT1 i DYT7 lokusu u nekoliko velikih Mendelijanskih porodica (371,372) što nije potvrđeno u većini drugih porodica ili naizgled sporadičnih slučajeva (373). Zatim, meta-analiza koja je obuhvatila 71 par proband-rođak pokazala je fenotipsku konkordantnost u 53.5%, a fenotipsku diskordantnost u 46.5% analiziranih rođачkih parova. Stratifikacija po tipu distonije probanda ukazala je na značajno veću konkordantnost ukoliko je proband bolovao od CD ili FDR u odnosu na BS (67). Nedavno je sugerisano da tremulozni tip cervikalne distonije nosi veću verovatnoću da predstavlja familijarnu formu (374). Takođe, pokazano je da AD forma familijarne cervikalne distonije može biti uzrokovana novootkrivenim genima: DYT-CACNA1B (DYT23), DYT-ANO3 (DYT24),

DYT-GNAL (DYT25) (50). Na kraju, etiologija adultnih, fokalnih distonija i dalje predstavlja kombinaciju genetskih i sredinskih faktora, uz mogućnost nasleđivanja po AD obrascu sa redukovanom penetrantnošću ili multifaktorijalnim nasleđivanjem (67,375).

Naši bolesnici sa fokalnim distonijama su najčešće lečeni botulinskim toksinom, 94% bolesnika sa TS, 91% bolesnika sa BS, 58% sa GS i 45% sa SD. Velikim randomizovanim kontrolisanim studijama i meta-analizama je potvrđena visoka i dugoročna efikasnost BT u lečenju fokalnih distonija (376,377). Kod naših bolesnika sa BS srednja efikasnost BT (tj. % poboljšanja) je procenjena na 64%, dok je kod GS i TS prosečno poboljšanje iznosilo 58%, uz značajno smanjenje bola u grupi sa TS, i retke i kratkotrajne neželjene efekte. Ostala terapija korišćena u lečenju naših bolesnika sastojala se uglavnom od benzodiazepina i miorelaksanasa, uz retko korišćenje antiholinergika kod mlađih bolesnika.

Nosioci genetskih mutacije DYT1, DYT5a, DYT6 i DYT25 koji su uključeni u našu studiju prezentovali su značajnu fenotipsku heterogenost, čak i unutar porodica. Ipak, oni se nisu razlikovali po godinama, uzrastu na početku bolesti i trajanju bolesti, što je posebno važno, s obzirom na očekivanu progresiju simptoma kod ovih bolesnika. Ovi bolesnici su sagledani posle dugog kliničkog praćenja i prosečnog trajanja bolesti od 25 (DYT1, DYT6) do 28 godina (DRD). Jedino je bolesnica nosilac DYT-GNAL mutacija imala kraće trajanje bolesti, 7 godina. Procenjivana je progresija bolesti u tri faze.

Verovatno najpoznatija forma genetske distonije, DYT-TOR1A se prezentuje u dečjem ili adolescentskom uzrastu, obično u formi akcione distonije jednog ekstremiteta koja se zatim širi na druge delove tela, štedeći uglavnom kranijalne, cervikalne i laringealne mišiće (54,285). Klinička ekspresija naših bolesnika sa DYT-TOR1A mutacijom je bila varijabilna: od grafospazma i fokalne cervikalne distonije do teške generalizovane distonije. Takođe, obrazac širenja nije bio uobičajen. Bolest je najčešće počinjala na gornjim ekstremitetima, da bi se kod oko 55% obolelih dalje širila na cervikalni region i nešto manje na noge, sa daljom progresijom kod 27% bolesnika i zahvatanjem ruku, nogu i trupa. U ranijoj analizi velike porodice sa DYT1 mutacijom koja je lečena na Klinici za neurologiju (deo članova je uključen i u našu analizu) opisana je velika intrafamilijarna varibilnost (asimptomatski nosioci-fokalna adultna distonija-generalizovana *jerky* distonija), uz razvoj distonije čak i kod članova porodice kod kojih nisu identifikovani mutirani geni, što je

sugerisalo druge etiološke faktore (npr. drugi gen za distoniju) ili funkcionalnu prirodu simptoma (378).

DYT-THAP1 se najčešće označava kao distonija adolescentskog doba koja zahvata kranio-cervikalni region, posebno govor, kao i gornje ekstremitete, dok su noge obično pošteđene (98). Naši bolesnici su imali relativno očekivanu distribuciju i progresiju simptoma. Inicijalna prezentacija je kod najvećeg broja bolesnika bila na rukama i u kranio-cervikalnom regionu, da bi se u sledećem koraku kod 78% bolesnika proširila na ove regione ukoliko nisu bili primarno zahvaćeni, uz afekciju nogu kod manjeg broja bolesnika. U trećoj fazi širenja bolesti kod 22% bolesnika opisana je distonija trupa i nogu.

S obzirom na dugogodišnje lečenje levodopom, bolesnici sa DRD su u trenutku ispitivanja većinom imali uredan nalaz, ili sa relativno blagim rezidualnim simptomima. Ipak, rezidualni deficit je bio značajan sa aspekta kasnog uvođenja terapije u našem uzroku, tj. procene neurodegeneracije uslovljene dugogodišnjim nedostatkom dopamina. Drugim rečima, praćen je prirodni tok bolesti i omogućen uvid u heterogenost kliničkog ispoljavanja i progresije bolesti. Tok bolesti je bio očekivan (103), sa prezentacijom dominantno na donjim, nešto manje na gornjim ekstremitetima, i sa daljim širenjem na primarno nezahvaćene ekstremitete. Pored distonije, pre uvođenja dopaminergičke terapije, kod jednog bolesnika je bila dominantna klinička slika parkinsonizma, troje je imalo sliku spastične parapareze, a većina bolesnika je imala pojačane mišićne reflekse.

U istraživanju fenotipa funkcionalne distonije izdvojio se zaključak da u okviru FunkD mogu postojati dva klinički različita fenotipa. Jedan fenotip (Grupa 2) karakteriše početak simptoma u sredini tridesetih godina života, izražen bol, rani fiksni, abnormalni položaj koji uglavnom zahvata ekstremitete (tj. fiksna distonija), često udružen sa CPRS. Tokom prosečnog praćenja od 3 godine, u 26.7% ovih bolesnika oboljenje je bilo stacionarnog toka, dok je 60% imalo progresivnu deterioraciju (uglavnom širenje distonije, sa niskom tendencijom ka razvoju drugih FnevP ili FNP). U drugoj grupi (Grupa 1) bolesnici su imali statičke ili akcione intermitentne mišićne kontrakcije koje su uzrokovale abnormalne položaje i pokrete, uglavnom, ali ne isključivo, sa kranijalnom i cervikalnom distribucijom. U većini slučajeva, klinički tok je prezentovan poboljšanjima i remisijama, koji su kasnije bili praćeni relapsima sa ponovnim javljanjem distoničnih pokreta i pojavom dodatnih nevoljnih

pokreta, retko sa širenjem distonije. Obe grupe su imale nagli početak distoničkih pokreta, predominantno javljanje kod žena, visoku učestalost psiholoških ili fizičkih stresora koji su prethodili pojavi distonije (Tabela 13).

Kliničke karakteristike u grupi 2 su slične originalnom opisu Schrag-ove i saradnika (109) (fenotip „fiksne“ distonije), dok fazičke kontrakcije u grupi 1, bez „fiksno“ položaja, više podsećaju na „organske“ distonije (fenotip „mobilne“ distonije) (46). Karakteristike grupe 1 su slične nedavno opisanim fenotipovima FunkD koja zahvata lice (110) i FnevP kod starijih (112). Fasano sa saradnicima (110) opisuje da je samo 27.5% od njegovog 51 slučaja sa kranijalnom FunkD imalo „fiksni“ distonični položaj, dok u seriji Batla sa saradnicima (112) niko od 9 opisanih FunkD pacijanata sa početkom simptoma posle 60. godine života nije imao fenotip „fiksne“ distonije. U skladu sa opisanim nalazima, naši bolesnici u grupi 1 („mobilna“ FunkD) dominantno su imali kranijalnu i cervikalnu afekciju, a prosečno su 10 godina bili stariji od obolelih sa „fiksno“ distonijom. Takođe, 10 od 11 naših bolesnika sa početkom distonije posle 50. godine života pripada „mobilnoj“ podgrupi, potvrđujući da distonija može biti prezentujući simptom FnevP kod starijih bolesnika, ali sa kliničkom prezentacijom koja se razlikuje od fenotipa „fiksne“ distonije. Osim odsustva fiksnog položaja i izraženog bola u zahvaćenim delovima tela, karakteristike nekonzistentnosti ili neslaganja sa organskim distonijama u grupi 1 uključuju nagli početak abnormalnih pokreta (109), poboljšanje distoničnih pokreta tokom distrakcije ili sugestije (46), neuobičajeni uzrast početka za određeni fenotip (108), istoriju spontanih remisija (47) i neočekivani (neposredni immediate) odgovor na terapiju botulinskim toksinom (113). Čak 69.7% naših slučajeva u „mobilnoj“ grupi 1 imalo je fluktuirajući (nekonzistentan) klinički tok sa spontanom ili *placebo-like* terapijom indukovanim poboljšanjima koja su bila praćena relapsima. Dodatno, u 63.3% ovih slučajeva, osim distonije, relapsi su se manifestovali drugim funkcionalnim neurološkim znacima. U skladu sa prethodnim nalazima u grupi starijih bolesnika sa FnevP (112), u našoj „mobilnoj“ podgrupi FunkD, najčešći dodatni simptom bio je funkcionalni poremećaj hoda. U trećini slučajeva iz ove grupe, ekstremiteti su bili zahvaćeni izolovano (4 pacijenta) ili u kombinaciji sa kranijalnom/cervikalnom regijom. Zbog svega navedenog, pored dobro poznatog fenotipa „fiksne“ distonije (109), FunkD ekstremiteta se može prezentovati i „mobilno“ distonijom, dovodeći do intermitentnim abnormalnih pokreta i položaja. Tokom perioda praćenja, niko od bolesnika iz „mobilne“ grupe 1 nije razvio

karakteristike fenotipa „fiksne“ distonije, dok su se 2 slučaja prezentovana „fiksni“ abnormalnim položajem (grupa 2) konvertovala u našu „mobilnu“ podgrupu FunkD.

U obe grupe smo pronašli visoku učestalost psihijatrijskih komorbiditeta, što je u skladu sa prethodnim studijama (115,116,379). Dve grupe se nisu razlikovale u smislu prisustva negativnih životnih događaja u godini koja je prethodila početku simptoma, kao ni u skorovima na neuropsihijatrijskim skalama (Tabela 13). Odsustvo razlika između grupa može biti posledica malog uzorka, nedovoljne senzitivnosti primenjenih instrumenata, ali i zajedničke patofiziološke osnove. Nedavne studije nisu pokazale specifičnu psihijatrijsku osnovu kod bolesnika sa FnevP (uključujući FunkD) u poređenju sa „organskim“ distonijama i zdravim kontrolama (160,162), ukazujući da psihijatrijski faktor nije univerzalan ili neophodan za dijagnozu FNP. Ipak, aktuelni koncept FnevP i dalje uključuje potencijalnu ulogu „pretpostavljenog psihološkog faktora“, a kako u ovom delu istraživanja nismo sprovodili strukturisani psihijatrijski intervju, ne možemo sa sigurnošću isključiti razlike u kategorijalnim psihijatrijskim dijagnozama između dve grupe. Uzimajući u obzir nedavne opise različitih neurobioloških abnormalnosti kod obolelih sa FnevP, kao što su smanjena interoceptivna senzitivnost (380), aleksitimija (381), gubitak senzorne atenuacije (221), narušeno apstraktno probabilističko razmišljanje (382), bilo bi interesantno istražiti da li specifične podgrupe FunkD imaju zajedničku neurobiologiju ili su određene razlike ipak prisutne.

Glavna ograničenja naše studije predstavljaju relativno mali broj pacijenata, *bias* referentne tercijarne ustanove, i činjenica da su samo pacijenti koji su ispunjavali kriterijumi „klinički definitivne“ dijagnoze FnevP uključeni u istraživanje (zbog čega se ne može isključiti postojanje i drugih fenotipova FunkD u opštoj populaciji). Na primer, niko od naših bolesnika sa FunkD nije imao karakteristike nedavno opisanih paroksizmalnih FnevP (111). Zatim, iako je isti multidisciplinarni terapijski pristup bio ponuđen svim pacijentima, oni nisu bili lečeni uniformno, tako da naše rezultata ne treba tumačiti u cilju procene uticaja specifičnog terapijskog modaliteta na tok bolesti. Čak 86.7% bolesnika sa „fiksno“ distonijom je lečeno fizikalnom terapijom, ali je samo mali broj njih dobio specifičnu fizikalnu terapiju prema nedavnim preporukama (383). Na kraju, dvostepena klaster analiza je izdvojila 2 fenotipska klastera kvaliteta pristojan-dobar, što ostavlja prostor daljim istraživanjima dodatnih specifičnih klastera u većem uzorku.

U zaključku možemo reći da rezultati ove studije sugerišu da postoje dva kliničke podgrupe FunkD, sa „mobilnom“ podgrupom (grupa 1) koja predstavlja klinički nedovoljno prepoznat fenotip FunkD. Naglašena je neophodnost pažljivog ispitivanja znakova neslaganja i nekonzistentnosti u cilju rane identifikacije ovih pacijenata.

Naredni deo studije se odnosi na psihijatrijsku osnovu i karakteristike ličnost funkcionalne i „primarne“ disonije. Nalazi ovog dela istraživanja sugerišu kvantitativno i kvalitativno različit obrazac psihijatrijskog ispoljavanja kod bolesnika sa FunkD u odnosu na PrimD, u sva tri ispitivana domena: psihijatrijskih komorbiditeta, psihološkog stresa sa disocijativnim korelatima i crta ličnosti.

Psihijatrijski komorbiditet. Osim značajano veće učestalosti psihijatrijskog komorbiditeta, značajno veći broj obolelih sa FunkD u poređenju sa PrimD je imao neko psihijatrijsko oboljenje pre pojave distoničkih pokreta (dominantno veliku depresivnu epizodu). U trenutku ispitivanja, bolesnici sa FunkD su u poređenju sa PrimD češće imali dijagnozu rekurentne depresije, kao i više skorove na skali apatije. Druge studije ukazuju na slične nalaze (117) ili na prisustvo major depresije tokom života kod pacijenata sa FnevP (117,162).

Neka od psihijatrijskih oboljenja kao što su shizofrenija, paranoja, zloupotreba supstanci, poremećaj prilagođavanja, PTSP, različiti poremećaji ličnosti bili su prisutni samo u grupi FunkD. Slične nalaze je pokazala i Schrag sa saradnicima (109) koji su opisali veću učestalost somatizacionih poremećaja, PL i više afektivnih poremećaja kod bolesnika sa fiksnom distonijom. Pored toga, neki od kompleksnih psihijatrijskih oboljenja, kao što je poremećaj integriteta telesnog identiteta, povezani su sa fiksnom distonijom (164). Međutim, studije koje su analizirale čitav spektar FnevP nisu pronašle značajne razlike u psihijatrijskim komorbiditetima (162) ili skorovima psiholoških skala (160) između bolesnika sa FnevP i onih sa organskim poremećajima pokreta. Interesantan nalaz našeg istraživanja, a koji je u suprotnosti sa drugim studijama koje su se bavile FnevP (117,162) je niža stopa anksioznih poremećaja kod naših bolesnika sa FunkD u poređenju sa PrimD. Moguća objašnjenja za ovakav nalazu su: 1) korišćenje hijerarhijskog pristupa DSM-5, po kom dijagnoza depresivnog poremećaja obuhvata anksioznost kao integralni deo; 2) bolesnici sa FunkD su hipotetički manje anksiozni od bolesnika sa funkcionalnim tremorom ili mioklonusom

(117,162). Slično našim nalazima, manja učestalost anksioznosti je pokazana u psihogenim neepileptičnim napadima (PNEN), u studiji koja je direktno poredila FnevP i PNEN (384).

Psihološki stres i disocijativni korelati. Nedavno je pokazano da kod većine bolesnika sa FnevP nije identifikovan jasan stresor ili njegova povezanost sa funkcionalnim simptomima (160), sa skorovima na psihološkim testovima koji su bili u rasponu normalnog (160) što je u skladu sa DSM-5 (161). Ipak, potrebno je naglasiti da postoji razlika u skorovima somatoforme disocijacije (što predstavlja i suštinu psiholoških tumačenja ovog problema), kao i to da je postojanje psihološkog stresora često teško rutinski detektovati (npr.duple poruke ili emocionalno zapostavljanje). Međutim, naši rezultati su ipak pokazali značajnu učestalost precipitirajućeg stresa kod bolesnika sa FunkD (71.8%), a retko u PrimD (6.8%). Dodatno, stres pre početka distonije je prepoznat kao značajan prediktor FunkD vs. PrimD. Savremena psihotraumatologija razdvaja akutnu psihofornu disocijaciju (fuga, amnezija) kao posledicu snažne psihološke traume, i somatoformnu disocijaciju usled prolongirane, „kumulativne traumatizacije“ niskog intenziteta (150). Naši pacijenti sa FunkD, od kojih je većina doživela precipitirajući stres interpersonalne i spoljašnje prirode (interpersonalni konflikti, kompleksna porodična i partnerska dinamika, ali bez seksualnog ili dečjeg zlostavljanja), imali su češće i disocijativne (psihološka disocijacija) i somatizacije (somatoformna disocijacija) doživljaje u poređenju sa pacijentima sa PrimD. Studija praćenja fiksne distonije naglasila je specifičan značaj somatoformne patologije kod ovih pacijenata koja je bila povezana sa lošijim ishodom posle 7.6 godina (115). Sa druge strane, pacijenti sa PNEN su pokazali pojačanu disocijativnu tendenciju (214).

Iako je *la belle indifférence* znak smatran za tipični simptom konverzije, noviji podaci ne podržavaju korišćenje ovog znaka u diskriminaciji između simptoma konverzije i organskog oboljenja, pošto je učestalost slična u oba (21% i 29%) (334). Ipak, mi smo pronašli značajno veću učestalost *la belle indifférence* znaka kod bolesnika sa FunkD (70%) u poređenju sa PrimD (16.7%). Dodatno, ovaj znak je identifikovan kao značajan prediktor FunkD vs. PrimD.

Crte ličnosti. Jedna od retkih studija koja je ispitivala karakteristike ličnosti korišćenjem 5-dimenzionalnog modela NEO-PI-R nije pronašla bilo kakvu razliku u crtama ličnosti među bolesnicima sa FnevP, zdravim kontrolama i bolesnicima sa fokalnom distonijom ruke (162). Međutim, naši rezultati ukazuju na specifičan obrazac ličnosti u 5-

dimenzionalnom modelu: bolesnici sa FunkD su imali nižu ekstroverziju i otvorenost ka iskustvu nego oboleli od PrimD. Nizak skor na ekstroverziji je u skladu sa kliničkom prezentacijom bolesnika sa FunkD koji se opisuju kao emocionalno distancirani, rezervisani, nekomunikativni, sa neverbalnim insistiranjem na neurološkom deficitu (333). Njihov misaoni proces je formalno intaktan, racionalan, logičan i pragmatičan, ali lišen imaginacije i fantazije, povezan sa konceptom “operantnog mišljenja” (147). Ovi nalazi ukazuju da je njihov emotivni život manje diferenciran, u skladu sa konceptom aleksitimije (narušeno emocionalno procesuiranje na kognitivnom nivou), deficitom karakterističnim za konverzivne poremećaje (381). Slično istraživanju Kranick i saradnika (162), ni mi nismo našli nikakve razlike između dve grupe u crtama neuroticizma, koji predstavlja faktor rizika za depresivne i anksiozne poremećaje (385), kao ni u savesnosti i saradljivosti.

Jedno od glavnih ograničenja ovog dela naše studije je bio relativno mali broj bolesnika, što je ograničilo primenu kompleksnog regresionog modela i moguće dovelo do neprepoznavanja značajnih odnosa u psihijatrijskim oboljenjima (osim u depresiji). Drugo ograničenje predstavlja dizajn studije, koja je studija preseka, sa retrospektivnom analizom prethodnog psihijatrijskog lečenja i precipitirajućeg stresa, a bez informacija o ishodu bolesti, onemogućavajući tako zaključivanje o uzročno-posledničnim vezama.

Među prednostima studije, treba istaći da je dijagnoza postavljena detaljnim psihijatrijskim intervjuom prema DSM-5 kriterijumima, uz korišćenje različitih dimanzionalnih skala, naglašavajući snagu podataka koji se odnose na psički status. Drugo, ovo je jedna od retkih studija koja se bavi samo FunkD (109,115), pošto većina studija analizira celu grupu FnevP ili FNP (117,157,162,386). Takođe, naša kontrolna grupa je obuhvatala bolesnike sa izolovanom sporadičnom ili genetskom distonijom, pažljivo selektovane sa odgovaraju distribuciji nevoljnih distoničnih pokreta, kao i stepenu fizičke onesposobljenosti pacijenata sa FunkD. Na kraju, po našim saznanjima, ovo je prva studija koja je analizirala profil ličnosti kod bolesnika sa FunkD.

U zaključku, naši rezultati potvrđuju različit obrazac psihijatrijskih komorbiditeta i crta ličnosti između bolesnika sa FunkD i PrimD. Za razliku od drugih studija, naši bolesnici sa FunkD i dalje imaju visoku učestalost precipitirajućih psiholoških stresora, ukazujući, barem delimično, na ulogu psihološkog faktora u patogenezi FunkD. Međutim, druge, a posebno longitudinalne studije su neophodne da bi se utvrdilo da li postoji specifičan

psihopatološki endofenotip u FunkD, što bi doprinelo boljem razumevanju oboljenja, ali i usmerenijim dijagnostičkim i terapijskim intervencijama.

Sledeći deo istraživanja baziran je na strukturnim i funkcionalnim MR karakteristikama u fokalnim, genetskim i funkcionalnim distonijama.

Prvo ćemo predstaviti rezultate ispitivanja fokalnih distonija u kojima je pokazan različit model strukturnih i funkcionalnih izmena u dve grupe sa različitim karakteristikama distonije. Najznačajniji zaključci ispitivanja specifičnosti za zadatak u fokalnim distonijama su: 1) Samo bolesnici sa DNSZ imaju fokalne kortikalne promene (istanjenje desnog donjeg frontalnog girusa); 2) Bolesnici sa DSZ imaju široko rasprostranjeno oštećenje arhitektonike bele mase koje zahvata važne motorne i nemotorne puteve, dok je oštećenje BM u grupi DNSZ prezentovano manjim fokalnim i desnostranim promenama; 3) Bolesnici sa DNSZ imaju smanjeno funkcionalno povezivanje u mirovanju unutar leve frontoparijetalne moždane mreže.

U razmatranju fokalnih distonija koje su specifične za određeni zadatak, stalno se postavlja pitanje koji mehanizmi dovode do pogrešne aktivacije motornih programa koji se "takmiče" sa željenim pokretom (175). Drugim rečima, smatra se da DSZ polazi iz normalnih kompenzatornih mehanizama zdravog motornog sistema u kojima su narušene prezentacija i reprodukcija motorne veštine (370). Tradicionalni neurofiziološki markeri distonije kao što su poremećaj sensorimotornog plasiticiteta i gubitak inhibicije su shvaćeni kao deo patofiziologije i DSZ (171,369). Međutim, opšte promene plasiticiteta, inhibicije ili somatosenzorne predstave ne mogu objasniti pojavu distonije pri izvođenju samo jednog određenog zadatka (369), posebno imajući u vidu da su navedene abnormalnosti zabeležene i u krugovima koji pripadaju nezahvaćenom delu tela (191). S obzirom na i dalje nedovoljno jasne mehanizme selekcije specičnog motornog zadatka, rezultati naprednih neurovizuelizacionih studija, uključujući i našu, mogu biti od velikog značaja.

Postoji značajn broj studija strukturnog i funkcionalnog MR u različitim formama DSZ, uglavnom u grafospazmu (201,255,275,387), distoniji muzičara (388,389), i spazmodičnoj disfoniji (281,390,391). Međutim, samo nekoliko studija poredi morfološke (200,251) i funkcionalne (392) karakteristike DSZ i DNSZ.

Ramdhani i saradnici (200) su pokazali prisustvo dva različita mikrostrukturna obrasca u DSZ (grafospazam i spazmodična disfonija) i DNSZ (cervikalna distonija i blefarospazam). Za razliku od naših rezultata, ova grupa istraživača kod bolesnika sa DSZ u poređenju sa DNSZ opisuje difuzne promene kortikalne zapremine u regionima koji kontrolišu različite nivoe sensorimotornog procesinga (primarni sensorimotorni korteks, srednji frontalni girus, gornji i donji temporalni girus, cingulatni korteks, okcipitalni korteks, strijatum i cerebellum). Opisane promene SM bile su praćene abnormalnostima BM u premotornom i prefrontalnom regionu, kolenu korpusa kalozuma, internoj kapsuli, putamenu. Slično našem nalazu, u grupi DNSZ atrofija SM bila je fokalna, ali ograničena na levi cerebellum, sa izmenama puteva BM koji pripadaju primarnom sensorimotornom korteksu, donjem parijetalnom lobulusu i srednjem cingulatnom girusu.

Fokalna atrofija desnog inferiornog frontalnog girusa (IFG) u DNSZ predstavlja posebno zanimljiv nalaz. Poznato je da desni IFG ima ključnu ulogu u inhibiciji motornog odgovora (393,394). Takođe, značajnu ulogu u ovom procesu ima i preSMA, što je u saglasnosti sa funkcijom medijalnog PFC u ponašanju usmerenom ka cilju, tj. selekciji i kontroli aktivnosti (395). Pretpostavlja se da IFG, kao integralni deo ventralnog sistema pažnje, reaguje na "stop" signal i usmerava stop process u preSMA. U daljem procesu preSMA se funkcionalno povezuje sa primarnim motornim korteksom preko kruga bazalnih ganglija i tako posreduje u egzekuciji ili inhibiciji motornog odgovora, dok IFG utiče na BG preko veze sa preSMA. Dakle, obe strukture, IFG i preSMA učestvuju na različite načine u inhibiciji motornog odgovora, IFG u procesima pažnje vezane sa stop signale, a preSMA u medijaciji kontrole inhibicije (394). Sa druge strane, postoji pretpostavka da projekcije od IFG do STN idu preko hiper-direktnog puta kontrolišući motornu inhibiciju (396). Gallea i saradnici (397) su pokazali da je gubitak inhibitorne kontrole u sensorimotornim regionima u FDR uzrokovan GABA-ergičkim abnormalnostima, kao i da je praćen kortikalnom reorganizacijom koja uključuje IFG. Slično tome, u genetskim studijama je pojačana aktivacija IFG tokom sekvencijalnog učenja tumačena kao kompenzatorna, zbog disfunkcije sensorimotornog kruga (208).

Postavlja se pitanje kliničkog značaja atrofije desnog IFG prisutne samo u DNSZ, a bez drugih kortikalnih izmena u DSZ. S obzirom da je gubitak okolne inhibicije jedan od osnovnih patofizioloških mehanizama nastanka distonije (171), a da istanjenje desnog IFG može narušiti inhibiciju motornog odgovora, pretpostavljamo da upravo poremećaj kontrole

motorne inhibicije može imati udela u stalnoj distoničkoj (stereotipnoj) aktivnosti kod bolesnika sa BS i TS. Sa druge strane, visoko specijalizovane aktivnosti kao što su pisanje i govor, verovatno zahtevaju dodatno oštećenje drugih i/ili širih neuronskih mreža.

Analiza strukturne konektivnosti bele mase pokazala je drugačiji obrazac u dve forme fokalne distonije – masivno bilateralno oštećenje supkortikalne arhitektonike u DSZ, i više fokalno i desnostrano oštećenje BM u DNSZ. S obzirom da izmene u BM najčešće prate kortikalnu atrofiju, nalaz izolovanog difuznog mikrostrukturnog oštećenja BM u DSZ je posebno zanimljiv pošto može ukazivati na primarni patofiziološki proces. Iako su u DSZ glavni kortikalni regioni sensorimotorne i kognitivne kontrole očuvani, supkortikalni diskonekcioni sindrom koji zahvata motorne i ekstramotorne puteve (kortikospinalni put, gornji i donji longitudinalni fascikulus, cingulum, korpus kalozum, prednja talamička radijacija) se može tumačiti kao etiopatogenetski faktor koji dovodi do oštećenja širih asocijativnih mreža narušavajući tako kompleksne naučene radnje kao što su govor i pisanje. Takođe, negativna korelacija između vrednosti axD, radD i MD i UPDRS skora u DSZ, tj. izraženije promene BM, a blaža klinička slika, može biti odraz primarnog oštećenja koje nije povezano sa težinom fenotipske ekspresije. Nasuprot tome, u DNSZ težina kliničke slike prati stepen morfološkog oštećenja (pozitivna korelacija između DT-MR vrednosti i UPDRS skora).

Studije funkcionalne konektivnosti u DSZ mogu dati uvid u bazične izmene moždanih mreža u mirovanju, bez prisustva distonije. Kod bolesnika sa GS je pokazano da je funkcionalna mreža sensorimotorne integracije poremećena u mirovanju, ali i tokom pripreme motorne aktivnosti, što znači i pre započinjanja akta pisanja koji indukuje specifične simptome (255,268,278,387,398). Međutim, većina studija funkcionalne konektivnosti u SD su rađene uz zadatak koji aktivira distoniju (280,399) tako da nedostaju podaci o moždanoj aktivnosti u odsustvu distonije. Sa druge strane, fMR nalazi u DNSZ ukazuju na izmene u povezivanju brojnih neuronskih mreža u mirovanju, kako kod BS (400), tako i kod CD (248,401,402) što dodatno komplikuje razumevanje patofiziologije fokalnih distonija.

Analiza topologije, kao i globalnih i lokalnih karakteristika funkcionalnih mreža u dva tipa izolovane, fokalne distonije – DSZ i DNSZ, ukazuje da obe grupe bolesnika u poređenju sa zdravim kontrolama imaju izmenjenu arhitektoniku mreža koju karakterišu slom mreže

BG-cerebelum, gubitak ključnog čvora u premotornom korteksu, značajano redukovana konektivnost unutar senzorimotornih i frontoparijetalnih regiona. Pored toga, DSZ se karakterišu značajnim izmenama konektivnosti u primarnom senzorimotornom korteksu i donjim parijetalnim regionima, uz formiranje abnormalnog čvora u insuli i gornjem temporalnom korteksu, dok DNSZ ispoljavaju smanjenu snagu i broj regionalnih veza (392).

U našem istraživanju samo su bolesnici sa DNSZ u poređenju sa zdravim kontrolama imali izmene u funkcionalnom povezivanju u mirovanju, i to u okviru leve frontoparijetalne rs-fMR mreže (FPN), dok u grupi DSZ nije bilo izmena u funkcionalnom povezivanju. Frontoparijetalna rs-fMR mreža ima ključnu ulogu u kognitivnoj i kontroli kompleksne pažnje. Obuhvata dorzalne frontalne i parijetalne regione, koji učestvuju u procesima kognitivne i egzekutivne kontrole, kao i ponašanju usmerenom ka cilju (347). Iako se pretpostavlja da su visoko specijalizovane radnje (govor i pisanje) uzrokovane značajnijim oštećenjem senzorimotornih i kognitivnih/egzekutivnih mreža, naši rezultati ukazuju da su jednostavni, nevoljni pokreti (tj. refleksne radnje) kao što su treptanje i pozicioniranje glave verovatno povezane sa poremećenom egzekutivnom funkcijom i kognitivnom kontrolom. S obzirom na desnostranu atrofiju IFG i izmene supkortikalnog strukturnog povezivanja u DNSZ, ova hipokonektivnost leve FPN može predstavljati reorganizacioni ili kompenzatorni fenomen usled poremećaja kontrole inhibitornog i senzorimotornog sistema. Alternativno, moguće je da je smanjeno funkcionalno povezivanje unutar leve FPN odraz primarnog patofiziološkog procesa.

Naše istraživanje fokalnih adultnih distonija ima određena ograničenja. Prvo, analizirane grupe se značajno razlikuju u broju, DNSZ je gotovo dva puta veća od DSZ što može uticati na dobijene rezultate i zahteva poseban oprez prilikom tumačenja istih. Zatim, analiza debljine korteksa je rađena metodom vertex-by-vertex, koje detektuje samo značajnije promene kortikalne debljine. Moguće je da bi metoda regionalne analize ukazala na brojne druge, manje izražene promene korteksa i time dala potpuno novi uvid u ulogu korteksa u specifičnosti za zadatak fokalnih distonija. Ipak, naši rezultati ukazuju na različite morfološko-funkcionalne obrasce u dve forme fokalnih distonija, dajući novi uvid u moguću patofiziologiju. Takođe, ovi nalazi sugerišu da u osnovi fokalnih simptoma leži kompleksan regulatorni sistem koji obuhvata široku senzorimotornu i kognitivnu mrežu.

U istraživanju genetskih formi distonija izdvojile su se dve glavne opservacije. Prvo, nisu zabeležene razlike u debljini korteksa između DYT-S i DYT-A subjekata. Jedino je kod bolesnika sa DYT-S pronađeno kortikalno istanjenje levog precentralnog girusa u poređenju sa zdravim kontrolama. Takođe, nije bilo razlike u volumenima BG između grupa. Drugo, u poređenju sa ZK, DYT-S bolesnici su pokazali široko rasprostranjeno povećanje MD, radD i axD uključujući desni cerebralni pedunkul, koronu radijatu, BM koja pripada primarnom motornom i premotornom korteksu, eksternu kapsulu, prednji krak interne kapsule, BM temporalnog i orbitofrontalnog regiona obostrano, kolenu korpusa kalozuma, dok su DYT-A imali samo povećanje radD u desnoj koroni radijatu. Međutim, patofiziološka veza između statusa nosilaca mutacija i kliničke penetrantnosti do sada nije razjašnjena u obe forme genetske distonije (DYT1 i DYT6) (284).

Iako su poremećaji cerebello-talamo-kortikalnih puteva uključeni u obe, sporadične i hereditarne forme izolovanih distonija (169,288), koliko znamo, ovo je prva studija debljine korteksa kod genetski determinisanih formi izolovane distonije. Prethodne VBM, kao i DTI studije, su pokazale različite, često konfliktne rezultate, što je posebno bilo naglašeno kod hereditarnih formi (202). Mi smo pronašli istanjenje levog precentralnog girusa samo kod DYT-S u poređenju sa ZK. Sa druge strane, VBM studije u cervikalnoj distoniji su opisale smanjenje SM u desnoj SMA, desnom prefrontalnom i vizuelnom korteksu (198), dok je u grafospazmu smanjenje SM zabeleženo levom sensorimotornom korteksu (275). Moguće je da atrofija primarnog motornog korteksa predstavlja odraz disfunkcije motornog sistema koji je posledica genetskih mutacija, a koji zajedno sa supkortikalnim promenama BM dovodi do kliničke ispoljenosti mutiranih gena. Sa druge strane, izmene u sensorimotornom korteksu su prisutne u različitim formama distonije (genetskim i sporadičnim), i mogu predstavljati nespecifičnu patofiziološku osnovu koja dovodi do fenotipske ekspresije distonije, bez obzira na etiologiju (250). Zanimljivo je da je pojačana metabolička aktivnost u pre-SMA i asocijativnom parijetalnom region prisutna kod svih manifestnih nosilaca DYT mutacija, što sugeriše da su ove kortikalne abnormalnosti odraz kliničke manifestacije distonije, a ne specifičnog genotipa (290).

Kod naših bolesnika nisu pokazane izmene u volumenu bazalnih ganglija. Iako su nalazi strukturnih promena BG u distoniji kontradiktorni, uloga BG u patofiziologiji različitih

oblika distonije jasno je potvrđena (53,202,259). Draganski sa saradnicima (205) opisuje obostrano povećanje volumena putamena kod DYT-A i ne-DYT1 bolesnika sa izolovanom distonijom u poređenju sa ZK i DYT-S. Takođe, pokazana je i značajna negativna korelacija između težine distonije i veličine bazalnih ganglija u simptomatskih DYT1 bolesnika. Na osnovu ovih nalaza, autori sugerišu da remodelovanje i povećanje putamena ili sprečava ispoljavanje distonije ili utiče da se distonija ispolji kasnije u toku života i u blažoj formi. Alternativno, primarni deficit motornog kruga koji je uslovljen DYT1 mutacijom može dovesti do remodelovanja bazalnih ganglija i posledično do distonije. Moguće objašnjenje za izostanak promena u BG u našoj studiji je grupna analiza različitih mutacija (DYT1, DYT6 i DYT25) koje međusobnom interakcijom potencijalno utiču na prezentovanje mikrostrukturnih poremećaja. Druga mogućnost je da je kod naših bolesnika fenotipska ekspresija, odnosno penetrantnost gena definisana promenama koje obuhvataju aferentne i eferentne puteve BG, ali ne i same BG.

Nalazi merenja debljine korteksa i DT-MR su relativno konzistentni kod bolesnika sa DYT-S: istanjenje precentralnog korteksa sa mikrostrukturnim oštećenjem motornog/frontalnog sistema. Zanimljivo je da su oštećenja BM već opisana kod DYT-A bolesnika. Takođe, subgiralne promene BM koja pripada sensorimotornom korteksu su pokazane kod manifestnih i nemanifestnih nosilaca DYT1 i DYT6 mutacija (274,403).

Dosadašnji rezultati su u saglasnosti sa predstavom o genetskim formama distonije kao neurorazvojnog poremećaju mreže koji obuhvata kortiko-strijato-palido-talamo-kortikalne i pridružene cerebello-talamo-kortikalne puteve. Funkcionalne studije regionalnog metabolizma u mirovanju su u genetskim formama distonije potvrdile konzistentne abnormalnosti u brojnim međusobno povezanim elementima ovih krugova, ali i u specifičnim delovima ovih regiona koji su povezani sa genotipom, fenotipom ili oba (284). Međutim, najznačajnija uloga u definisanju kliničke penetrantnosti gena i prezentacije distonije dodeljena je cerebello-talamo-kortikalnom traktu. Naime, pokazano je da su izmene u integritetu cerebello-talamičkog (proksimalnog) puta prisutne kod simptomatskih nosilaca DYT1 i DYT6 (204), ali i kod sporadičnih distonija (169), dok su izmene u talamokortikalnom segmentu (distalnom) prisutne samo kod asimptomatskih nosilaca mutacija (204) ili u nezahvaćenim regionima tela kod bolesnika sa sporadičnom distonijom (169). Ovi nalazi sugerišu dvostepeni model odgovoran za kliničku manifestaciju distonije kod nosilaca genetskih mutacija. Naime, relativna očuvanost distalnog segmenta cerebello-

talamo-kortikalnog trakta (tj. talamo-kortikalni deo) koja omogućava prenos abnormalnih cerebelarnih signala do senzorimotornog korteksa predstavlja uslov za kliničko ispoljavanje distonije. Suprotno, kod DYT-A, redukovana konektivnost distalnog segmenta blokira ulaz aberantnih ascedentnih signala do senzorimotornog korteksa, prevenirajući na taj način razvoj kliničkih manifestacija (284). Naši rezultati ukazuju da klinička prezentacija hereditarne distonije može biti određena široko rasprostranjenim oštećenjem arhitektonike BM sa dominantnim zahvatanjem motornog i frontalnog sistema. Strukturni diskonekcionni sindrom prisutan kod naših DYT-S bolesnika može predstavljati kompleksan poremećaj primarnih i viših motornih i kontrolnih regiona koji dovodi do fenotipske ekspresije gena. Sa druge strane, fokalno i lateralizovano oštećenje korone radijate u DYT-A grupi može biti supklinička manifestacija motornog oštećenja. Takođe, metaboličke abnormalnosti pokazane kod nosilaca DYT mutacija (290) mogu predstavljati adaptacioni odgovor na razvojne abnormalnosti u unutrašnjoj konektivnosti motornog puta.

Zanimljivo je da su izmene u aktivaciji određenih regiona tokom sekvencijalnog učenja koje je narušeno genotipski specifične, tj. prisutne su kod simptomatskih i asimptomatskih nosilaca DYT1, ali ne DYT6 mutacija (284). Sekvencijalno učenje je bilo oštećeno kod simptomatskih DYT1 bolesnika, i pored značajno pojačane aktivnosti u levom cerebelumu, desnom premotornom i donjem parijetalnom regionu tokom izvođenja zadataka. Takođe, učenjem indukovano pojačanje premotorne kortikalne aktivnosti kod simptomatskih DYT1 nosilaca je bilo u korelaciji sa oštećenjem cerebelarnog puta. Ovi poremećaji su tumačeni kao nemogućnost pojačane aktivnosti cerebeluma i ostalih struktura da kompenzuju problem izvršenja kompleksnog kognitivnog i motornog zadatka kakav je sekvencijalno učenje (208). Takođe, pretpostavlja se da je u pitanju pomeranje od strijatalnog ka cerebelarnom procesuiranju kod DYT1 nosilaca, moguće kao deo odgovora na promene u putamenu i globusu palidusu koje su prisutne kod ovih bolesnika (211,290). Dodatno, asimptomatski nosioci DYT1 mutacija su u cilju postizanja zadovoljavajućeg rezultata tokom učenja prezentovali pojačanu aktivaciju lateralnog cerebeluma, dok je očekivana aktivacija dorzolateralnog PFC, cinguluma i premotornih regiona izostala, verovatno zbog poremećaja fronto-strijatalne konektivnosti (274) Sa druge strane, pretpostavlja se da cerebelum ima kompenzatornu ulogu kod asimptomatskih DYT1 nosilaca, mada je moguća i njegovo direktno učešće u patofiziološkom procesu (168). Ključna uloga cerebeluma u definisanju

fenotipske ekspresije nije pokazana u našem uzroku. Mada, moguće je da je deo cerebelarnih puteva zahvaćen u oštećenom gornjem cerebralnom pedunkulu kod naših DYT-S bolesnika.

Ovo istraživanje ima određene nedostatke. Prvo, moguće je da grupisanje različitih mutacija (DYT1, DYT6, DYT25) onemogućava precizno definisanje genotipsko-fenotipskih odnosa. Međutim, ukoliko bi se grupe razdvojile prema genotipu broj ispitanika bi bio značajno manji, što bi dodatno komplikovalo tumačenje rezultata. Zatim, pretpostavljamo da strukturno MR ispitivanje nije dovoljno za utvrđivanje morfološko-funkcionalnih uloga određenih regiona mozga u fenotipskom ispoljavanju genetskih mutacija. Zbog toga bi sledeći korak trebalo da bude ispitivanje moždane aktivnosti u mirovanju i bazirano na regionima od interesa.

I pored brojnih nedostataka, ovo istraživanje donosi zaključke značajne za razumevanje patofiziologije hereditarnih distonija. Pokazali smo da je fenotipska ekspresija DYT1 i DYT6 mutacija definisana fokalnom atrofijom primarnog motornog korteksa i difuznim mikrostrukturnim oštećenjem supkortikalnog motornog i frontalnog sistema što ukazuje na značaj sensorimotorne i šire kognitivne mreže u ispoljavanju distonije, bez obzira na etiologiju. Takođe, prisustvo DYT1 i DYT6 mutacija dovodi do klinički nemog fokalnog oštećenja motornog sistema.

U narednom delu istraživanja smo pokazali da bolesnici sa DRD imaju fokalnu atrofiju sive mase u primarnom motornom regionu, uz široko rasprostranjeno oštećenje bele mase, što ukazuje na moguću neurodegeneraciju. Interesantna karakteristika bolesnika sa DRD je povećanje volumena bazalnih ganglija.

U distoniji su strukturni poremećaji često opisivani u bazalnim ganglijama, talamusu, cerebelumu, korteksu, posebno sensorimotornom i premotornim regionima (192,404). Izmene u strukturnim neurovizuelizacionim metodama su obično tumačene kao plastične promene usled abnormalnog motornog outputa i senzornog inputa iz distoničnih položaja ili repetitivnih pokreta (404). Smanjen (405) ili povećan (198,406) volumen SM primarnog motornog korteksa je prethodno opisan u različitim formama fokalne distonije, sa pogoršanjem atrofije primarnog sensorimotornog korteksa tokom longitudinalnog praćenja (405), sugerišući hipotezu o smanjenju vlakana koji povezuju kortiko-subkortikalne strukture

(405), kao i aberantnoj senzomotornoj integraciji u distoniji (192). Takođe, pokazano je da je smanjenje volmena SM u primarnom senzomotornom korteksu u fokalnoj distoniji ruke praćeno narušenom GABA-ergičkom transmisijom, ukazujući na gubitak inhibitorne kontrole u senzomotornim regionima (397).

Neurofiziološkim studijama potvrđeno je da su veze između dorzalnog premotornog korteksa (dPM) i primarnog motornog korteksa (M1) smanjene reaktivnosti u DRD (407,408), što ukazuje na nedostatak fiziološke inhibicije M1 od strane dPM i smanjenu reakciju dPM-M1 krugova na dopaminergičku terapiju (407). Zanimljivo je da levodopa može da povрати inhibitornu aktivnost dPM u Parkinsonovoj bolesti (409), ali ne u DRD što je tumačeno različitom raspoloživošću dopamina u ovim oboljenjima (407). Weissbach sa saradnicima (407) ukazuje da ove neurofiziološke abnormalnosti mogu biti posledica GCH1 mutacije ili predstavljati adaptivne promene na kortikalnom nivou kao odgovor na subkortikalnu disfunkciju. Takođe, produženo trajanje ipsilateralnog nemog perioda (engl. *ipsilateral silent period (ISP)*) u DRD povezano je olakšanim transkalozalnim inputom u inhibitorne krugove unutar kontralateralnog M1, što predstavlja adaptivnu promenu koja omogućava binamanuelnu motornu koordinaciju tokom perioda nedostatka dopamina, u OFF stanju (407). U skladu sa ovim, oštećenje kolena korpusa kalozuma pronađeno u našoj DRD grupi može doprinositi abnormalnoj aktivnosti u premotorno-motornim krugovima. Sa druge strane, inhibitorna ulogu transkalozalnih konekcija (410) može biti narušena, kao u našoj grupi, dovodeći do promena kortikalne motorne ekscitabilnosti kod bolesnika sa distonijom (83).

Osim kortikalnih promena, kod bolesnika sa DRD su u poređenju sa zdravim kontrolama, opisane izmene puteva BM sa dominantno desnostranom afekcijom glavnih motornih puteva (primarni i premotorni regioni), zajedno sa BM koja pripada temporalnom i orbitofrontalnom korteksu. Treba napomenuti da su naši bolesnici sa DRD imali različitu kliničku prezentaciju (distonija stopala, grafospazam, spastična parapareza, parkinsonizam) (Tabela 22) pre započinjanja lečenja levodopom. Imajući u vidu da je oštećenje arhitektonike BM senzomotornih krugova opisano u različitim fenotipovima genetskih (274,411) i sporadičnih formi distonije (238,275,282), pretpostavljamo da naš nalaz desnostrane, široko rasprostranjene diskonekcije motornih puteva može predstavljati primarni patofiziološki process generalno povezan sa distonijom, a ne sa specifičnom distribucijom ili genotipom. Zahvatanje superiornog longitudinalnog fascikulusa (SLF), najvećeg snopa vlakana koji

povezuje frontalne režnje sa parijeto-temporalnim asocijativnim zonama i ima ulogu u regulaciji viših aspekata motornog ponašanja, prostorne pažnje i ideomotorne praksije (412) može biti posebno značajan za patofiziologiju distonije (53,83). Štaviše, oštećenje BM koja pripada esktramotornom korteksu (temporalni i orbitofrontalni korteks) govori u prilog pretpostavke da su u patofiziologiji DRD uključene šire asocijativne i emotivne mreže. U skladu normalizacijom asimetričnih DT-MR promena posle terapije botulinskim toksinom, i plasticitetom BM zavisnim od aktivnosti kod bolesnika sa fokalnim distonijama (413), dinamičke promene BM se mogu očekivati kod bolesnika sa DRD, takođe. Međutim, uprkos značajnom, terapijom indukovanom kliničkom poboljšanju u našoj grupi, moguće je da je dugotrajni deficit dopamina kod naših bolesnika uzrokovao neurodegeneraciju. Moguće je i da je široko rasprostranjeno oštećenje BM u našoj grupi, osim distoničkih karakteristika, povezano sa levodopa responsivnim spasticitetom ranog početka ili adultnim parkinsonizmom udruženim sa GCH1 mutacijom (Tabela 22).

Disfunkcija bazalnih ganglija u okviru kortiko-strijato-palido-talamičkog puta je uglavnom povezivana sa distonijom (53,202), uključujući leziona distonije (317,414). Obostrano povećanje volumena putamena, pronađeno kod naših bolesnika sa DRD, a koje je prethodno opisano u različitim formama fokalne (415–417) i genetske (DYT1) distonije (205), može biti zanimljivo sa nekoliko aspekata. Prvo, povećanje putamena je interpretirano kao kompenzatorni odgovor na različite genetske mutacije, uključujući DYT1, ili ostale generalizovane distonije adultnog početka. Draganski sa saradnicima (205) je pronašao da ne-DYT1 distonija adultnog početka i asimptomatski DYT1 nosioci imaju značajno veće bazalne ganglije u poređenju sa kontrolama i simptomatskim DYT1 nosiocima. Takođe, pokazana je i značajna negativna korelacija između težine distonije i veličine bazalnih ganglija kod simptomatskih DYT1 bolesnika. Na osnovu ovih nalaza, autori sugerišu da remodelovanje putamena ili srpečava ispoljavanje distonije ili utiče da se distonija ispolji kasnije u toku života i u blažoj formi. Zaista, iako su naši DRD bolesnici imali veoma dugo trajanje bolesti, sa značajnim terapijskim kašnjenjem, rezidualni motorni deficit je, ukoliko je bio prisutan, bio veoma blag (Tabela 22), moguće usled protektivnog efekta uvećanog putamena. Sa druge strane, suprotno od DYT1 mutacija (205), mi smo pokazali da GCH1 zavisni neurohemijski i motorni deficit može dovesti do morfoloških promena putamena i globusa palidusa, ukazujuću na mogući primarni patološki process koji uzrokuje razvoj distonije (205,416) ili parkinsonizma.

Zatim, povećanje volumena bazalnih ganglija može biti povezano sa motornim treningom i vežbom, čak i kod zdravih osoba (235). U studiji Zeuner-a i saradnika (415) u kojoj je ispitivano motorno učenje zdrave (kontralateralne) ruke kod bolesnika sa grafospazmom, opisano je povećanje volumena SM obostrano u posteriornom (senzorimotornom) putamenu i globusu palidusu (GP), i abnormalno snižena aktivnost u kontralateralnom, prednjem (asocijativnom) putamenu (udruženom sa učenjem i nerutinskim planiranjem) i levom GP. Zaključeno je da smanjena aktivnost prednjeg putamena i GP odražava disfunkciju indirektnog puta koja dovodi do posledične prekomerne aktivnosti ekscitatornog, direktnog puta, do putaminalnog uvećanja i oštećenja sensorimotornog planiranja, što sve može predstavljati primarno bilateralno oštećenje, tj. endofenotipsku karakteristiku (415). Na kraju, morfološke izmene primarnog motornog korteksa i BG u našoj DRD grupi potvrđuju da su aberantni kortiko-supkortikalni putevi važna patofiziološka karakteristika DRD.

Znajući da deficit GCH1 može uzrokovati ne samo biohemijski strijatalni deficit dopamina sa slikom DRD, već i predispoziciju za morfološke nigrostrijatne lezije (65), značaj dopaminergičkih mehanizama u nastanku nevoljnih pokreta (418) može biti posebno važan u interpretaciji naših nalaza. Zanimljivo je da je dostupnost D2 strijatnih receptora povećana u DRD i Parkinsonovoj bolesti (419), a snižena u genetskim (420) i fokalnim formama distonije (421). Takođe, nasuprot DYT1 i DYT6 mutacijama (420), hronični strijatni deficit dopamine usled GCH1 mutacije može indukovati kompenzatornu izmenu gustine D2 receptora, uzrokujući strukturne i funkcionalne promene strijatuma/putamena/BG i neurodegeneraciju, sa distoničkim ili parkinsonism karakteristikama. U našoj prethodnoj studiji, (422), pronašli smo hiperintenzitete supstancije nigre (SN) na transkranijalnoj parenhimskoj ehosonografiji što bi moglo da ukaže na subpragovni (moguće kompenzatorni) neurodegenerativni process pokrenut dugotrajnim deficitom dopamina usled značajnog kašnjenja sa uvođenjem terapije levodopom. Može predstavljati i marker vulnerabilnosti SN koja se dešava u posebnom genetskom kontekstu.

Glavni nedostatak studije je mali uzorak. Zatim, fenotipska varijabilnost unutar grupe, kao i dugo trajanje bolesti i deficit dopamina, zahtevaju posebno opreznost u tumačenju rezultata. Sa druge strane, ovo je jedna od retkih studija koja se bavi strukturnim neurovizuelizacionim metodama u DRD. Iako se DRD tradicionalno smatra za ekskluzivno neurohemijsko oboljenje, mi smo pokazali značajne morfološke promene u desnom

primarnom motornom korteksu, sa zahvatanjem glavnih puteva BM desno, korpusa kalozuma i putamena sugerišući kompleksan poremećaj organizacije moždanih mreža, ali i patofiziologiju koja je daleko iznad jednostavnog dopaminergičkog deficita.

U morfološkom istraživanju FunkD pokazali smo da postoje različiti obrasci strukturnih promena u mozgu u dve klinički različite forme FunkD – FiksFunkD i MobFunkD. Najznačajniji nalazi su: 1) normalne zapremine korteksa u obe grupe FunkD u poređenju sa zdravim kontrolama uparenim po uzrastu, ali kortikalno istanjenje u frontalnim, parijetalnim i cingulatnim regionima kod bolesnika sa MobFunkD u poređenju sa bolesnicima sa FiksFunkD; 2) atrofija bazalnih ganglija i talamusa kod bolesnika sa MobFunkD; 3) teško oštećenje arhitektonike puteva BM (kognitivni, emocionalni i motorni putevi) kod bolesnika sa FiksFunkD.

Značaj senzorimotornog kruga i njegovih konekcija u FNP je dobro poznat (153,312,423). U saglasnosti sa prethodnim nalazima, (423,424), potvrdili smo da je smanjenje debljine korteksa marker motornog konverzivnog poremećaja sa pozitivnim simptomima (npr. PNEN), sa predominantnom afekcijom ekstramotornih regiona.

Poseban značaj ima istanjenje nekih regiona parijetalnog režnja koje je zapaženo kod bolesnika sa MobFunkD u poređenju sa FiksFunkD. Doživljaj da su funkcionalni simptomi/pokreti nevoljni uslovljen je gubitkom agensnosti (agensnost tj. doživljaj o voljnom uticaju i kontrolni nad pokretom) i oštećenja namere ili predikcije pokreta usled hipoaktivacije donjeg desnog parijetalnog regiona koji obuhvata desnu temporoparijtalnu spojnicu (153). Takođe, levi supramarginalni girus koji ima ulogu u transformaciji prostorne informacije u obrazac aktivnosti, može biti uključen u generisanje i planiranje motorne aktivnosti u konverzivnim poremećajima (425). Pretpostavlja se da funkcionalna paraliza može nastati usled izmenjene motorne inicijacije (425), dok FunkD može predstavljati rezultat abnormalnog procesa konceptualizacije pokreta. Prekuneus učestvuje u memorijskim predstavama (uključujući senzorne i informacije o agensnosti) modulišući tako motorne i senzorne procese u FNP (426). Pretpostavljamo da izmena morfologije parijetalnog regiona kod naših bolesnika sa MobFunkD može biti pokrenuta prethodnim stresnim događajima koji posledično utiču na motorno ponašanje.

U grupi bolesnika sa MobFunkD je opisano je smanjenje debljine korteksa u frontalnim regionima kao što je inferiorni frontalni girus (IFG). Pretpostavlja se da levi IFG ima ulogu u inhibitornim procesima, uključujući inhibiciju usvajanja neželjenih informacija ili inhibiciju menjanja postojećih uverenja novim uverenjima (427). U skladu sa ovim, atrofija *pars orbitalis* levog IFG može biti povezana sa abnormalnim uverenjima i očekivanjima, što predstavlja jedan od glavnih eksplanatornih domena neurobiološke teorije (152).

Uzimajući u obzir ulogu istmusa cinguluma u depresiji i procesuiranju sećanja i bola (428), obostrano stanjenje istmusa cinguluma kod bolesnika sa MobFunkD može biti veoma značajno. Međutim, iako u poređenju sa FiksFunkD, MobFunkD bolesnici imaju više skorove na skalama depresije i apatije, rezlike nisu bile statistički značajne.

Abnormalna supkortikalna aktivacija, uključujući bazalne ganglije, thalamus i cerebelum, opisana kod bolesnika sa FNP (301,312), može biti povezana sa izmenjenim fronto-supkortikalnim krugovima koji posreduju u kreiranju ideje o pokretu ili u motornoj pažnji, uz mogući uticaj recipročnih veza iz amigdala i orbitofrontalnog korteksa, zajedno dovodeći do narušenja obrasca pokreta, motivacije i pažnje (301). U skladu sa ovom hipotezom, kod bolesnika sa MobFunkD u poređenju sa sZK, pronašli smo atrofiju levog nukleusa akumbensa, putamena i talamusa, kao i oba kaudatusa. Takođe, u poređenju sa grupom FiksFunkD, kod bolesnika sa MobFunkD su viđene redukcije volumena desnog hipokampusa i paliduma.

Strukturne (429) i funkcionalne (312) promene talamusa su opisane u FNP. Tranzitorna hipoaktivacija kontralateralnog talamusa i bazalnih ganglija u funkcionalnom senzornom deficitu tokom trajanja simptoma povezana je sa ulogom strijato-talamo-kortikalnih premotornih krugova u generisanju voljnog pokreta i senzomotornoj kontroli (312). Slično tome, atrofija talamusa je opisana u funkcionalnoj paralizi (429), ali i posle imobilizacije ekstremiteta (430) sugerišući da nedostatak motorne aktivnosti ili deaferencijacija mogu uticati na moždani plasticitet, indukujući posledično promene volumena talamusa. Smanjen volumen (levog) talamusa kod naših bolesnika sa MobFunkD nije korelisao sa kliničkim karakteristikama. Kao i u drugim formama motornih konverzivnih poremećaja (429), ovakav nalaz ukazuje na primarnu prirodu strukturnih promena, kao i na ključnu ulogu talamičkih mreža u patogenezi FNP. Štaviše, strukturne promene talamusa su

česte u različitim formama izolovane fokalne distonije (251), čineći ih nespecifičnom karakteristikom različitih fenotipskih ekspresija distonije.

Najznačajnije atrofije u grupi MobFunkD zabeležene su u oba kaudatna jedra koja predstavljaju ključne supkortikalne structure koje usklađuju kognitivno i emocionalno procesuiranje sa (abranjnim) motornim odgovorom (312). Zanimljiv nalaz je atrofija akumbensa što sugerise potencijalnu ulogu sistema nagrade u patofiziologiji konverzije.

Atrofija desnog hipokampusa, prisutna u grupi MobFunkD u poređenju sa FiksFunkD, pokazana je u izmenjenoj reakciji na strah (431). Moguće je da stresni događaji koji prethode MobFunkD doprinose nemogućnosti hipokampusa da obradi kontekstualni sadržaj koji se nastavlja čak i u odsustvu stvarne opasnosti, dovodeći do pogrešne komunikacije između hipokampusa, amigdala i ventromedijalnog prefrontalnog korteksa, a zatim i do aberantnog motornog ponašanja.

U poređenju sa mZK, bolesnici sa FiksFunkD imali su sniženu FA i povišenu MD, axD i radD u putevima BM u cerebelumu, moždanom stablu, talamusu i BM koja pripada frontalnim, parijetalnim, temporalnim i okcipitalnim regionima obostrano. Globalno oštećenje mreža BM nije do sada opisano u FunkD ili FNP, dok su izmene krugova BM dobro poznate u različitim psihijatrijskim oboljenjima, uključujući shizofreniju (432) i afektivne poremećaje (433). Zanimljivo je da u našoj grupi FiksFunkD promene u BM nisu bile praćene odgovarajućim obrascem kortikalne atrofije, kao što bi se moglo očekivati.

Svi asocijativni putevi BM su bili zahvaćeni kod bolesnika sa FiksFunkD. SLF je najveći snop vlakana BM koji povezuje frontalne regione sa parijeto-temporalnim asocijativnim zonama. Ima ulogu u regulaciji viših aspekata motornog ponašanja, prostornoj pažnji, ideomotornoj praksi, monitoringu pokreta šake i lica (434). Poseban značaj ima deo SLF koji spaja posteriorni parijetalni lobus sa prefrontalnim korteksom, što može biti povezano sa konceptom “telesne šeme”, prostornog negleka, ili različitih sindroma negleka (435). Iako je sugerisano da motorni neglekt (nemogućnost stvaranja ideje o pokretu uprkos očuvanom kortikospinalnom putu) podseća na funkcionalnu paralizu (435), mi smatramo da i FiksFunkD, sa fiksnim položajem, imobilnošću i gubitkom funkcije zahvaćenog ekstremiteta može biti shvaćena kao vrsta motornog negleka. Dodatno, SLF povezuje donje parijetalne i lateralne temporalne regione sa dorzolateralnim prefrontalnim korteksom (434), regionom

značajnim za mrežu pažnje, učestvujući u izmenjenom fokusu pažnje usmerenom ka pokretu (152).

IFOF koji povezuje dorzolateralni i inferolateralni frontalni korteks sa okcipitalnim i posteriornim temporalnim korteksom (434), ima ulogu u kognitivnim krugovima, kao i u mrežama vizuospacijalnog procesuiranja (433). Lezije IFOF mogu doprineti ispoljavanju vizuelnog neglekta, tako što narušavaju nishodnu modulaciju vizuelnih regiona od strane motornog korteksa (434). Bilateralne abnormalnosti IFOF u FiksFunkD mogu ukazati na poremećenu vizuelnu obradu. Disfunkcija vizuelnog korteksa, opisana u FunkD, može biti posledica poremećaja BG i motornih regiona usled njihovih širokih konekcija, ili adaptacioni mehanizam zbog distoničkog položaja (401).

Oštećenje uncinatusa u FiksFunkD može biti značajno za narušenu emocionalnu kontrolu i poremećenu habituaciju amigdala na negativne stimulse u motornim konverzivnim poremećajima. Fascikulus uncinatus spaja orbitalni i polarni frontalni korteks sa prednjim temporalnim režnjem, obuhvatajući amigdale, hipokampalni girus, unkus i temporalni pol (434). S obzirom da uncinatus predstavlja deo limbičkog sistema, kao i mogući put sprovođenja kontrole prefrontalnog korteksa nad limbičkim sistemom, može biti uključen u izmenjenu nishodnu emocionalnu kontrolu (433). Čakštaviše, smanjena FA u uncinatusu konzistentno je opisivana u velikom depresivnom poremećaju (433), čestom komorbiditetu u FunkD (109,436).

Cingulum je struktura koja povezuje cingulatni girus sa različitim moždanim regionima, uključujući premotorni, prefrontalni i parijetalni korteks, talamus i hipokampus. Zbog široke mreže regiona koje spaja, oštećenje cinguluma je povezano sa brojnim poremećajima viših kortikalnih funkcija, uključujući pažnju, pamćenje, emocionalnu obradu. U patofiziologiji FNP poseban značaj mogu imati veze dorzalnog anteriornog cingulatnog korteksa sa lateralnim prefrontalnim korteksom i premotornim regionima, a koje su uključene u mrežu pažnje, motornu preparaciju, izbor motornog obrasca, kognitivnu kontrolu, emocionalnu obradu i ekspresiju (299). Pored toga, Perez i saradnici su kao patofiziološki model FNP predložili koncept “*neural functional unawareness*” koji predstavlja narušenu emocionalnu svest i svest o unutrašnjim senzacijama (interoceptivna svesnost). Glavne strukture koje učestvuju u ovim procesima su cingulatni korteks, posteriorni parijetalni korteks, dorzolateralni prefrontalni korteks i premotorni regioni (435).

Korpus kalozum ima centralnu ulogu u interhemisferičnom povezivanju i koordinaciji kognitivnih, senzornih i motornih funkcija. Oštećenje prednjih kalozalnih regiona i *forceps minor*, prisutno u FiksFunkD grupi, dovodi do izmene u povezivanju frontalnih regiona i može biti povezano sa poremećenom motornom kontrolom (437). Posebno značajne mogu biti izmene u kalozalnim vlaknima koja povezuju parijetalne regione, i to zbog njihove uloge u perceptualnom prostornom deficitu u okviru neglekta (435).

Uloga cerebelo-talamo-kortikalnih i bazalne ganglije-talamo-kortikalnih krugova je dobro poznata u patofiziologiji "organskih" distonija. Izmene u prednjim talamo-kortikalnim krugovima su opisane u cervikalnoj distoniji (258) sugerišući oštećenje motornog planiranja i kontrole, a što bi moglo biti značajno i za FiksFunkD. Dodatno, promene u prednjoj talamičkoj radijaciji, zajedno sa izmenama u medijalnom lemniskusu ponsa, mogu biti povezane sa narušenim diskriminativnim i afektivnim doživljajem bola (438), posebno važne kliničke karakteristike FiksFunkD. Konačno, oštećenje glavnih motornih puteva potvrđuje slom sistema motorne kontrole u FiksFunkD.

Kod bolesnika sa FiksFunkD pokazane su izraženije promene FA i axD sa desne strane. Predloženo je da motorni i prostorni poremećaj svesnosti može biti uslovljen lateralizovanom disfunkcijom desne hemisfere (435), bez obzira na lateralizaciju zahvaćenog dela tela. Funkcionalna interhemisferična diskonekcija, sa relativno očuvanom narativnom, interpretativnom levom hemisferom može dovesti do poremećaja sumanutosti (439), objašnjavajući time perzistentna lažna uverenja o sopstvenoj bolesti kod bolesnika sa FNP (435).

Neka ograničenja ove studije treba razmotriti. Prvo, MobFunkD grupa je bila gotovo tri puta veća u odnosu na FiksFunkD, što zajedno za različitim uzrastom, otežava direktno poređenje između grupa bolesnika, i zahteva dodatni oprez u tumačenju rezultata. Drugo, detaljno neuropsihološko i bihejvioralno testiranje je neophodno u interpretaciji kompleksnih promena koje zahvataju kognitivne i emocionalne mreže.

Uprkos ovih ograničenja, koliko nam je poznato, ovo je prvi opis specifičnog, kortiko-supkortikalnog strukturnog modela za klinički različite forme FunkD. Pronašli smo da FiksFunkD, neurološki teža i kompleksnija forma FunkD, terapijski rezistentna, sa veoma lošom prognozom, predstavlja model globalnog diskonektiviteta, sa masivnim oštećenjem BM, ali bez kortikalnih ili supkortikalnih promena SM. Pretpostavljamo da je slom mreže

BM koja drži ključne tačke krugova motorne i emocionalne kontrole primarna karakteristika koja dovodi do razvoja teške i neobične neuropsihijatrijske prezentacije. Ipak, longitudinalne studije su potrebne u cilju razjašnjenja potencijalnih dinamičkih promena BM ili posledičnog oštećenja SM u ovoj jedinstvenoj formi FnevP. Sa druge strane, MobFunkD pokazuju morfološke promene struktura SM koje su uključene u patofiziologiju konverzivnih poremećaja, tj. regiona značajnih za sensorimotornu obradu, emocionalnu i kognitivnu kontrolu. Zbog toga, MobFunkD podsećaju na druge FnevP/FNP, kako klinički tako i morfološki (299). Na kraju, može se razmatrati da različiti strukturni obrazac u dve različite forme FunkD predstavlja “dva kraja istog repa”, ili komplementarne promene u okviru kompleksne patofiziologije, sa FiksFunkD koja podseća na značajna psihijatrijska (i neurodegenerativna) oboljenja, dok su MobFunkD sličnije konverzivnim poremećajima. Sva ova pitanja zahtevaju dalja istraživanja.

U poslednjem delu istraživanja pokazali smo različit obrazac funkcionalnih izmena u specifičnoj kognitivno-afektivnoj mreži koja bi mogla biti značajna za definisanje motornog fenotipa FunkD. Najznačajniji nalaz je da grupa FiksFunkD ima izmene povezivanja u širokoj mreži između izabranih ROI i sensorimotornih, emocionalnih i kognitivnih regiona, sa najznačajnijim i grupno specifičnim promenama u povezivanju dACC, dTPS i vmPFC. U grupi MobFunkD izmene povezivanja su uglavnom opisane za MDN. U poređenju sa MobFunkD, bolesnici sa FiksFunkD su pokazali pojačano povezivanje između levog MDN, desnog kog-cerebeluma, dACC i dTPS i sensorimotornih, viših motornih, kognitivnih i limbičkih regiona.

Dorzalni ACC. Izmene funkcionalnog povezivanja dACC su opisane isključivo u grupi FiksFunkD. Potrebno je naglasiti da u poređenju sa mZK, ali u odnosu na druge ROI, dACC u grupi FiksFunkD pokazuje široko rasprostanjenu funkcionalnu “diskonekciju” koja zahvata primarne sensorimotorne i više motorne regione (npr. SMA), jezičke, autonomne i asocijativne zone. Brojne promene cingulatne aktivnosti su opisane u prethodnim studijama sa FNP (153,314,440). Tradicionalno, ACC se deli na dorzalni “kognitivni” i ventralni “afektivni” deo. (441). Skorašnje strukturno-funkcionalne studije o ACC sugerišu da su subgenualni i perigenualni subregioni uključeni u emocionalnu regulaciju i kontrolu straha,

dok su dorzalni ACC regioni značajni za emocionalnu procenu, ekspresiju i kognitivnu kontrolu (442).

Zanimljivo je da dACC, deo mreže egzekutivne pažnje (443), sa značajnim projekcijama do motornog korteksa, kontroliše ključne motorne submreže (obuhvatajući primarni-, pre-, i suplementarni motorni korteks). Dorzalni ACC može predstavljati vezu između senzomotorne i kognitivne obrade (444). Interakcija između dACC i SMA tokom izvršenja motorne koordinacije i aktivnosti koje obuhvataju radnu memoriju je dobro poznata i bidirekcionalna. Međutim, motorna kontrola SMA od strane dACC pronađena je dominantno tokom aktivnog motornog zadatka, a manje tokom zadataka koji uključuju radnu memoriju (445). Takođe, uzrasno-zavisni porast u funkcionalnom povezivanju između dACC i primarnog motornog korteksa kod zdravih osoba može predstavljati funkcionalnu maturaciju submreža koje obuhvataju dACC (region direktno uključen u motornu i kognitivnu kontrolu) i M1 (glavni motorni izlazni region) (445). Naši bolesnici sa FiksFunkD su imali smanjeno povezivanje između dACC i premotornih regiona i SMA i primarnog motornog korteksa, što može predstavljati gubitak kontrole dACC nad levim SMA i posledično nad oba M1 uzrokujući greške u selekciji motornog obrasca i u motornom izvršenju, dovodeći do fiksne distonije.

Smanjeno povezivanje između dACC i desne insule kod bolesnika sa FiksFunkD može biti važno za razumevanje patofiziologije, posto je insula multimodalni region, uključen u visceromotorne, viscerosomatske, interoceptivne, kognitivne i afektivne funkcije (446). Prednja insula je zajedno sa ACC povezana sa konceptom „emotional unawareness“ (nesvesnost o sopstvenim emocijama) (447) što može biti posebno značajno za FunkD. Štaviše, cingulo-insularni volumeni su smanjeni kod bolesnika sa bolnim sindromom u poređenju sa zdravim kontrolama (448). Uzimajući u obzir da su bol u distoničnom regionu i CPRS neki od ključnih kliničkih karakteristika FiksFunkD, specifični za ovaj fenotip, izmenjena insularna aktivnost može učestvovati u aberantnoj obradi bola. Takođe, pojačana aktivnost dACC je pronađena kod bolesnika sa perzistentnim i dugotrajnim simptomima PTSP, što može reflektovati pojačanu pažnju za negativne stimulse (449). Sa druge strane, smanjen volumen dACC kod adolescenata sa PTSP posle seksualnog zlostavljanja u dečjem uzrastu može biti povezan sa izmenjenom procenom emocija, ali ne direktno sa težinom PTSP (450). Značajne izmene povezivanja dACC u našoj grupi FiksFunkD mogu ukazati na

ulogu traume u patofiziologiji FunkD. Zaista, 67% bolesnik sa FiksFunkD prijavilo je neki trigger za distoniju (Tabela 24), od čega je većina bila psihološka trauma (436).

Još jedan značajan nalaz predstavlja smanjeno povezivanje između dACC i regiona odgovornih za auditivni monitoring (superiorni temporalni girus) i jezički percepciju (supramarginalni girus). Pošto je očuvan volumen (perigenualnog) ACC definisan kao prediktor pozitivnog odgovora na kognitivno-bihejvioralnu terapiju kod bolesnika sa PTSP (451), smanjeno povezivanje između dACC i receptivnih jezičkih regiona važnih za simboličku jezičku komunikaciju može biti povezan sa psihoterapijskom rezistentnošću bolesnika sa FiksFunkD (115). Disfunkcija desnog fuziformnog girusa i desnog vizuelnog asocijativnog regiona može biti značajna za deluzione i misidentifikacione syndrome (439). Međutim, uloga gubitka kontrole dACC nad višim strukturama vizuelnog procesuiranja kod bolesnika sa FiksFunkD zahteva dalje ispitivanje i potvrdu.

Desna TPS. Sledeći region značajan za patofiziologiju FunkD, dTPS, uključen je u različite kognitivne procese višeg nivoa, kao što je svesnost o motornoj nameri i agensnost (153), sindrom “alien limb”(452), oštećenje integracije “body-self” (tj. engl. *out of body experiences*) (453).

Funkcionalna diskonekcija između dTPS i prefrontalnog (dorzolateralnog i anteriornog) i premotornog korteksa i SMA kod bolesnika sa FiksFunkD može predstavljati gubitak agensnosti (doživljaja voljne kontrole sopstvenih pokreta) i izmenjene nishodne regulacije najviših motornih i kognitivnih regiona što dovodi do narušene motorne namere i izvršenja. Takođe, osim što nevoljne pokrete doživljava kao da su “izvan njihove kontrole”, većina naših bolesnika sa FiksFunkD opisuje zahvaćene ekstremitete kao nekorisne, nepokretne, bolne, i kao da ne pripadaju njihovom telu, ponekad podsećajući na “alien limb” sindrom. Ovaj specifičan poremećaj integriteta telesnog identiteta, karakterističan isključivo za FiksFunkD, povezan je sa disfunkcijom desnog heteromodalnog patijetalnog regiona koji obuhvata i dTPS, dovodeći ponekad čak do amputacija zahvaćenih ekstremiteta. (454). Loš ishod amputacija, sa pojavom distonije na drugim ekstremitetima, potvrđuje kompleksnost poremećaja telesne sheme u fiksnoj distoniji, čineći je potencijalnom endofenotipskom karakteristikom (454). U direktnom poređenju između FiksFunkD i MobFunkD, pronašli smo pojačano povezivanje između dTPS i limbičkih struktura (ventralni ACC) u grupi FiksFunkD, što sugeriše pojačanu interakciju emocije-svesnost u evoluciji motornog

konverzivnog poremećaja u FiksFunkD. Takođe, pojačano povezivanje između dTPS i levog kaudatusa u grupi FiksFunkD u poređenju sa mZK može modulirati fronto-supkortikalne krugove uključene u motornu nameru ili pažnju (455).

Sa druge strane, pojačano povezivanje između dTPS i lobulusa VI desnog cerebeluma (motorni deo cerebeluma (351)) u grupi MobFunkD ukazuje na moguću ulogu dTPS u modulaciji motorne koordinacije. Štaviše, fenotip MobFunkD (fazički distonički pokreti, relapsno-remitentni tok, prisustvo dodatnih FnevP/FNP) (456) može odražavati afekciju različitih mreža motorne kontrole.

Ventromedijalni PFC. Pretpostavlja se da je uloga vmPFC u FNP zasnovana na abnormalnim informacijama sa personalnim značajem, a koje su kodirane u ovom regionu tako da mogu menjati aktivnost sensorimotornih krugova (313,457). Zbog toga, modulacija motornog ponašanja vezana za vmPFC, može biti pokrenuta afektom, mentalnim predstavama i/ili predstavama sećanja (313). Dodatno, većina fMRI studija sa zadatkom u negativnim motornim konverzivnim poremećajima (npr. funkcionalnoj paralizi ili senzitivnom ispadu) pokazala je pojačanu aktivnost vmPFC uz smanjenu aktivnost primarnih sensorimotornih regiona, što navodi na zaključak da emocionalni ili motivacioni procesi stvaraju aktivnu inhibiciju primarnih sensorimotornih zona (313,457). Međutim, u našem uzorku, obe grupe FunkD su pokazale smanjeno povezivanje između vmPFC i premotornih, SMA i FEF regiona, šta znači da je ključna limbička struktura bila diskonektovana od zona više motorne selekcije. To se može razmatrati kao: 1) gubitak emocionalne modulacije obrasca motorne aktivnosti koji je povezan sa gubitkom svesti o sopstvenim emocijama (emotional unawareness) (447); i 2) različit obrazac modulacije motorne aktivnosti u FnevP u odnosu na druge FNP (paralize, senzorne deficite itd.) (313,457).

Mediodorzalno jedro talamusa. Uloga talamusa u patofiziologiji distonije je dobro poznata. Međutim, većina studija se odnosi na sensorimotorni deo talamusa (192,250). Osim značaja za sensorimotorne karakteristike distonije, središnji deo talamusa, uključujući MDN, ima ulogu u kognitivnoj i emocionalnoj regulaciji. Značajno je napomenuti da je MDN, kao deo bazolateralnog limbičkog sistema, snažno povezan sa medijalnim PFC, kao i sa amigdalama. Kao takav, povezuje limbičke krugove učenja i pamćenja (458).

Naši bolesnici sa FiksFunkD su pokazali smanjeno povezivanje između levog MDN i desnog parijetalnog asocijativnog korteksa, dPCC i primarnog i asocijativnog vizuelnog

korteksa, dok je desni MDN imao smanjeno povezivanje sa desnim ventralnim ACC, premotornim korteksom i SMA, i anteriornim PFC obostrano. Imajući u vidu da MDN učestvuje u pojačanju prefrontalne nishodne modulacije selektivne pažnje i inhibicije irelevantnih stimulusa (459), smanjeno povezivanje između ovog relejnog čvora i regiona uključenih u sensorimotornu integraciju, motornu selekciju i vizuoprostorne funkcije sugeriše mogući deficit pažnje. Poremećaj pažnje, sa usmeravanjem pažnje ka telu/simptomu je postavljen kao vodeća neurobiološka paradigma FnevP (151). Sa druge strane, grupa MobFunkD je pokazala suprotan model, tj. pojačano povezivanje između oba MDN i dorzalnog PCC, primarnog i asocijativnog vizuelnog korteksa, supramarginalnog i fuziformnog girusa, ukazujuću na različit model selektivne pažnje i na moguću limbičku modulaciju viših senzornih i kognitivnih regiona. Zanimljivo je da je sniženo povezivanje opisano unutar talamusa, uglavnom za prefrontalne konekcije, reflektujući oštećen output iz limbičkog talamusa u grupi MobFunkD. U skladu sa činjenicom da promene u komunikaciji između MDN i PFC dovode do perseverativnog ponašanja, ili drugačije rečeno, da su integrisane aktivnosti MDN i PFC neophodne za fleksibilno ponašanje (309), može se dalje razmatrati značaj izmena konektivnosti MDN u FunkD. Ipak, ostaje da se ispita da li narušena bihejvioralna fleksibilnost može biti povezana sa patofiziologijom fiksnog i permanentnog, ili mobilnog i varijabilnog motornog obrasca.

Kognitivni cerebelum. Anatomske i funkcionalne veze cerebeluma sa bazalnim ganglijama i korteksom, a samim tim i njegov uticaj na motorno planiranje i egzekuciju, kognitivne i emocionalne funkcije višeg reda, kao i na ponašanje (213), jasno ukazuju na ulogu cerebeluma u patofiziologiji distonije (56). Kognitivni subregioni cerebeluma (Crus I i II) su povezani sa širokom kortikalnom mrežom uključenom u kognitivne i lumbičke funkcije, obuhvatajući *default*, *salience* i mrežu kognitivne kontrole (213). U obe grupe, FiksFunkD i MobFunkD, desni kognitivni cerebelum je imao pojačano povezivanje sa superiornim parijetalnim lobulusom i supramarginalnim girusom obostrano, predstavljajući kompleksnu mofučaciju asocijativnih somatosenzornih regiona, sa mogućim daljim oštećenje sensorimotorne integracije. Znajući pretpostavljenu ulogu cerebeluma u socijanoj kogniciji i formiranju teorije uma (sposobnost čitanja sopstvenih i tuđih mentalnih stanja) (460) možemo pretpostaviti da kognitivni cerebelum modifikuje kortikalne mreže višeg reda. Takođe, izmene u povezivanju kognitivnog cerebeluma se mogu posmatrati kao “zajednička”

karakteristika za obe forme FunkD naglašavajući značaj cerebeluma u generisanju distoničkog pokreta.

Određena ograničenja ovog dela ispitivanja se moraju navesti. Prvo, grupa FiksFunkD je tri puta manja od grupe MobFunkD, što zajedno sa razlikama u uzrastu, otežava direktno poređenje između grupa bolesnika i zahteva oprez u diskusiji. Drugo, kada su korišćeni značajni MR klasteri, nisu pronađene korelacije između moždanih promena i kliničkih karakteristika. Odsustvo radiološko-kliničkih korelacija može biti uslovljeno: a) relativno malim grupama; i b) uzrastom kao kovarijate koja smanjuje snagu analize. Zbog toga je interpretacija kliničkog značaja izmena u funkcionalnom povezivanju mozga u FunkD ograničena i ostaje otvorena za dalja tumačenja.

U zaključku, pokazali smo da se aberantno povezivanje među ključnim čvorovima emocionalno-kognitivne mreže, značajnim za motornu kontrolu u FunkD, predstavlja različitim modelima za FiksFunkD i MobFunkD. FiksFunkD, neurološki teža i kompleksnija forma FunkD, terapijski rezistentna, sa lošom prognozom, predstavljena je široko rasprostranjenom diskonekcijom između ključnih regiona “psihijatrijske” mreže i različitih viših kognitivnih, emocionalnih, senzornih i regiona motorne kontrole. Nalazi pronađeni isključivo u grupi FiksFunkD su bili: 1) izmene povezivanja dACC; i 2) izmenjeno povezivanje SMA sa svim analiziranim ROI (osim cerebeluma). Na osnovu navedenog, možemo zaključiti da je motorno ponašanje u grupi FiksFunkD vođeno teškim oštećenjem značajne emocionalno-kognitivne mreže.

Sa druge strane, motorni model u MobFunkD je dominantno definisan poremećajem povezivanja MDN (iako je poremećaj povezivanja MDN prisutan i u FiksFunkD). Izmene povezivanja kognitivnog cerebeluma i delimično MDN predstavljaju zajedničku karakteristiku za obe grupe. Ovi nalazi sugerišu da arhitektonika moždane konektivnosti može modulirati fenotipsku ekspresiju FunkD, a da osnovna patofiziologija u obe grupe obuhvata procese koji daleko prevezilaze jednostavno motorno oboljenje. Sva ova pitanja zahtevaju dalja istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

1. Ispitivanje zasebnosti fenotipske ekspresije fokalnih, genetskih i funkcionalnih distonija, ukazuje na postojanje uobičajenih fenotipskih obrazaca u okviru “organskih” distonija koji su u skladu sa dosadašnjim literaturnim saznanjima, dok je u okviru funkcionalnih distonija identifikovano postojanje dva nova fenotipa bolesti: fiksna i mobilna funkcionalna distonija.
2. Fenotip FiksFunkD karakteriše početak simptoma u sredini tridesetih godina života, izražen bol, rani fiksni, abnormalni položaj koji uglavnom zahvata ekstremitete, često udružen sa CPRS, sa progresivnom deterioracijom simptoma.
3. Fenotip MobFunkD predstavlja do sad klinički nedovoljno prepoznat fenotip FunkD. Karakterišu ga statičke ili akcione intermitentne mišićne kontrakcije koje uzrokuju abnormalne položaje i pokrete, uglavnom, ali ne isključivo, sa kranijalnom i cervikalnom distribucijom, uz relapsno-remitentan klinički tok i kasniji početak bolesti.
4. Ispitivanje profila ličnosti i psihijatrijskih poremećaja u funkcionalnim i organskim distonijama ukazuje na postojanje heterogenih, ali specifičnih neuropsihijatrijskih obrazaca u okviru različitih grupa distonija. Bolesnici sa FunkD u odnosu na bolesnike sa PrimD imaju kvantitativno i kvalitativno različit obrazac psihijatrijskog ispoljavanja u domenima psihijatrijskih komorbiditeta, psihološkog stresa sa disocijativnim korelatima, kao i crta ličnosti, sugerišući, barem delimično, ulogu psihološkog faktora u etiopatogenezi FunkD.
5. Uočene razlike u kliničkoj ekspresiji između organskih i funkcionalnih distonija, kao i identifikovanje fenotipskih podgrupa funkcionalne distonije, omogućava da se lečenje i praćenje ovih bolesnika adekvatno usmeri, što vodi njihovom boljem zbrinjavanju, kao i boljoj organizaciji zdravstvenog sistema u skladu sa njihovim potrebama. Ovakva detaljna analiza kliničkih karakteristika distonija apostrofira neophodnost

organizovanja multidisciplinarnih timova za potrebe njihovog dijagnostifikovanja i lečenja, predvođenih pre svega neurolozima, psihijatrima i fizijatrima.

6. Primenom multimodalnog MR pristupa u ispitivanju fokalnih distonija definisani su različiti morfološko-funkcionalni obrasci u dve forme fokalnih distonija (DSZ i DNSZ), dajući novi uvid u moguću patofiziologiju. Takođe, ovi nalazi sugerišu da u osnovi fokalnih simptoma leži kompleksan regulatorni sistem koji obuhvata široku sensorimotornu i kognitivnu mrežu.
7. Kao mogući marker izolovanog javljanja distonije u određenom zadatku, u grupi DSZ definisano je široko rasprostranjeno oštećenje arhitektonike bele mase koje zahvata važne motorne i nemotorne puteve.
8. Potencijalna morfološka osnova fenotipske ekspresije DYT-TOR1A i DYT-THAP1 mutacija predstavljena je atrofijom primarnog motornog korteksa sa difuznim mikrostrukturnim supkortikalnim oštećenjem motornog/frontalnog sistema opisanim kod DYT-S bolesnika.
9. Iako se DRD tradicionalno smatra za ekskluzivno neurohemijsko oboljenje, pokazane su značajne morfološke promene koje sugerišu kompleksan poremećaj organizacije moždanih mreža, ali i patofiziologiju koja je daleko iznad jednostavnog dopaminergičkog deficita.
10. Bolesnici sa DRD imaju fokalnu atrofiju sive mase u desnom primarnom motornom regionu, povećanje volumena putamena obostrano i dominantno desnostranu afekciju glavnih motornih puteva (primarni i premotori regioni), zajedno sa BM koja pripada temporalnom i orbitofrontalnom korteksu.
11. Primenom savremenih metoda MR potvrđena je klinička premisa o dve različite fenotipske forme FunkD. Pokazan je različit obrazac strukturnih i funkcionalnih promena u mozgu u dve klinički razdvojene forme FunkD – FiksFunkD i MobFunkD.
12. FiksFunkD je predstavljena modelom globalnog supkortikalnog strukturnog diskonektiviteta, sa masivnim oštećenjem arhitektonike BM i zahvatanjem

kognitivnih, emocionalnih i motornih puteva, ali bez kortikalnih ili supkortikalnih promena SM.

13. U grupi MobFunkD pokazane su morfološke promene struktura SM (atrofija frontalnog, parijetalnog i cingulatnog regiona, kao i bazalnih ganglija i talamusa) koje su značajne za senzorimotornu obradu, emocionalnu i kognitivnu kontrolu.
14. Primenom funkcionalnih neurovizuelizacionih ispitivanja baziranim na ROI definisani su specifični modeli povezivanja u funkcionalnim distonijama. Aberantno povezivanje među ključnim čvorovima emocionalno-kognitivne mreže, značajnim za motornu kontrolu u FunkD, predstavljeno je različitim modelima za FiksFunkD i MobFunkD, sugerišući da arhitektonika moždanog povezivanja može modulirati fenotipsku ekspresiju FunkD.
15. Pokazano je da je motorna prezentacija u grupi FiksFunkD vođena široko rasprostranjenom diskonekcijom između ključnih regiona “psihijatrijske” mreže i različitih viših kognitivnih, emocionalnih, senzornih i regiona motorne kontrole, sa grupno specifičnim izmenama povezivanja dACC, dok je fenotip MobFunkD dominantno određen izmenama povezivanja MDN i cerebeluma.
16. Kompleksnim metodama multimodalne MR predstavljeni su različiti morfološko-funkcionalni obrasci u klinički različitim formama distonije (fokalne, genetske i funkcionalne) koji imaju višestruke implikacije. Omogućeno je bolje razumevanje patofiziološke osnove oboljenja sa pretpostavljenom različitom etiologijom, ali mogućim fenotipskim preklapanjima. Takođe, definisani su strukturno-funkcionalni modeli specifičnih motornih (i nemotornih) karakteristika distonije.

7. LITERATURA

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863-73.
2. Comella CL. Dystonia: Then and now. *Park Relat Disord.* 2018;46(Suppl 1):S66-S69.
3. Denny-Brown D. Diseases of the basal ganglia. Their relation to disorders of movement. Part II. *Lancet.* 1960;2(7161):1155-62.
4. Garcia-Ruiz PJ, Slawek J, Sitek EJ, Martinez Castrillo JC. Art and dystonia. *J Neurol Sci.* 2015;356(1-2):49-54.
5. Gowers WR. A manual of disease of the nervous system. 2nd ed. London:Churchill;1888.
6. Klein C, Fahn S. Translation of Oppenheim's 1911 paper on dystonia. *Mov Disord.* 2013;28:851-62.
7. Destarac M. Torticollis spasmodique et smasmes fonctionnelles. *Rev Neurol.* 1901;9:591-97.
8. Schwalbe G. Lehrbuch der Neurologie. Jena:Springer;1881
9. H O. €Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans. *Neurol Centrabl.* 1911;30:1090-1107.
10. Flatau, E. & Sterling, Progressiver Torsionsspasmus bei Kindern. *W. Z. f. d. g. Neur. u . Psych.* (1911) 7: 586.
11. Meige, H. (1910) Les convulsions de la face, une forme clinique deconvulsion faciale, bilatérale et médiane. *Rev Neurol.* 1910;20:437-443.
12. Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain.* 1998;121(Pt 4):547-60.
13. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical basis of symptomatic

- hemidystonia. *Brain*. 1985;108(2):463–83.
14. Marsden CD, Rothwell JC. The physiology of idiopathic dystonia. *Can J Neurol Sci*. 1987;14(3 Suppl):521–7.
 15. Marsden CD Dystonia: the spectrum of the disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1976;55:351-67.
 16. Rondot P. The shadow of movement. *J Neurol*. 1991;238(8):411–9.
 17. Dystonia: The Syndrome, Its Term, Concept and Their Evolution. In: *Dystonia and Dystonic Syndromes – Editors: Raymond L. Rosales Kailash P. Bhatia Petr Kanovsky, Springer, 2015.*
 18. Klein C. Genetics in dystonia. *Park Relat Disord*. 2014;20(Suppl.1):S137-42.
 19. Ozelius LJ, Hewett J, Kramer P, Bressman SB, Shalish C, De Leon D, et al. Fine localization of the torsion dystonia gene (DYT1) on human chromosome 9q34: YAC map and linkage disequilibrium. *Genome Res*. 1997;7(5):483–94.
 20. H O, Marsden CD, Consky ES, Lang AE. The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer’s cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Neurol Centrabl*. 1976;14(3):1090–1107.
 21. Fahn S, Williams PJ. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol*. 1988;50:431–55.
 22. Edwards MJ, Stone J, Lang AE. From psychogenic movement disorder to functional movement disorder: It’s time to change the name. *Mov Disord*. 2014;29(7):849–52.
 23. 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):1789–96.
 24. Das SK, Banerjee TK, Biswas A, Roy T, Raut DK, Chaudhuri A, et al. Community survey of primary dystonia in the city of Kolkata, India. *Mov Disord*. 2007;22(14):2031–6.

25. Defazio G, Livrea P, De Salvia R, Manobianca G, Coviello V, Anaclerio D, et al. Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. *Neurology*. 2001;56(11):1579–81.
26. Le KD, Nilsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology*. 2003;61(9):1294–6.
27. Papantonio AM, Beghi E, Fogli D, Zarrelli M, Logroscino G, Bentivoglio A, et al. Prevalence of primary focal or segmental dystonia in adults in the district of Foggia, southern Italy: A service-based study. *Neuroepidemiology*. 2009;33(2):117–23.
28. Pekmezović T, Ivanović N, Svetel M, Nalić D, Smiljković T, Raičević R, et al. Prevalence of primary late-onset focal dystonia in the Belgrade population. *Mov Disord*. 2003;18(11):1389–92.
29. Epidemiology Study of Dystonia in Europe (EDSE) CG. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol*. 2000;247(10):787–92.
30. Marras C, Van Den Eeden SK, Fross RD, Benedict-Albers KS, Klingman J, Leimpeter AD, et al. Minimum incidence of primary cervical dystonia in a multiethnic health care population. *Neurology*. 2007;69(7):676–80.
31. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms: an epidemiological study in seven specialities. *J Psychosom Res*. 2001;51(1):361–7.
32. Miyasaki JM, Sa DS, Galvez-Jimenez N, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Can J Neurol Sci*. 2003;30(1):S94–100.
33. Schmerler DA, Espay AJ. Functional dystonia. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2016;235–45.
34. Marsden CD, Sheehy MP. Writer’s cramp. *Trends Neurosci*. 1990;13(4):148–53.
35. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders*. Vol. 2. London: Butterworths; 1987;332-58.
36. Fahn S, Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states.

- Adv Neurol. 1976;14:1-5.
37. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):5–18.
 38. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol.* 1998;78:1-10.
 38. Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol.* 2004;94: 101–7.
 40. Albanese A. The clinical expression of primary dystonia. Vol. 250, *Journal of Neurology.* 2003;250:1145–51.
 41. Lalli S, Albanese A. The diagnostic challenge of primary dystonia: Evidence from misdiagnosis. *Mov Disord.* 2010;25:1619–26.
 42. Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: Clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology.* 1988;38:1005–12.
 43. Sitburana O, Chen Wu LJ, Sheffield JK, Davidson A, Jankovic J. Motor overflow and mirror dystonia. *Park Relat Disord.* 2009;15(10):758–61.
 44. Patel N, Hanfelt J, Marsh L, Jankovic J, members of the Dystonia Coalition. Alleviating manoeuvres (sensory tricks) in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):882–4.
 45. Espay AJ, Lang AE. Phenotype-Specific Diagnosis of Functional (Psychogenic) Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(6):32.
 46. Lang AE. Psychogenic Dystonia: A Review of 18 Cases. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol.* 1995;22(2):136–43.
 47. Fahn S, Williams PJ. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol.* 1988;50:431–455.
 48. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(4):430–6.

49. Stone J. Functional neurological disorders: The neurological assessment as treatment. *Pract Neurol.* 2016;16:7–17.
50. Lohmann K, Klein C. Update on the Genetics of Dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(3):26.
51. Marras C, Lohmann K, Lang A, Klein C. Fixing the broken system of genetic locus symbols: Parkinson disease and dystonia as examples. *Neurology.* 2012;78:1016–24.
52. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2016;31:436–57.
53. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:222–34.
54. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, de Leon D, Klein C, Kramer PL, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology.* 2000;54(9):1746–53.
55. Dobričić V, Kresojević N, Žarković M, Tomić A, Marjanović A, Westenberger A, et al. Phenotype of non-c.907_909delGAG mutations in TOR1A: DYT1 dystonia revisited. *Park Relat Disord.* 2015;21(10).
56. Shakkottai VG, Batla A, Bhatia K, Dauer WT, Dresel C, Niethammer M, et al. Current Opinions and Areas of Consensus on the Role of the Cerebellum in Dystonia. *The Cerebellum.* 2017;16(2):577-594.
57. Premi E, Diano M, Gazzina S, Cauda F, Gualeni V, Tinazzi M, et al. Functional Connectivity Networks in Asymptomatic and Symptomatic DYT1 Carriers. *Mov Disord.* 2016;31(11):1739–43.
58. Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pullman R, Raymond D, Ehrlich ME, Bressman SB, et al. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat Genet.* 2009;41(3):286–8.
59. Dobričić VS, Kresojević ND, Svetel MV, Janković MZ, Petrović IN, Tomić AD, et al. Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Serbian patients with primary

- dystonia. *J Neurol.* 2013;260(4): 1037-42.
60. Kaiser FJ, Osmanoric A, Rakovic A, Erogullari A, Uflacker N, Braunholz D, et al. The dystonia gene DYT1 is repressed by the transcription factor THAP1 (DYT6). *Ann Neurol.* 2010;68(4):554–9.
 61. Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, Luciano MS, Raymond D, Factor S, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat Genet.* 2013;45(1):88–92.
 62. Dobričić V, Kresojević N, Westenberger A, Svetel M, Tomić A, Ralić V, et al. De novo mutation in the GNAL gene causing seemingly sporadic dystonia in a Serbian patient. *Mov Disord.* 2014;29(9): 1190-3.
 63. Ichinose H, Ohye T, Segawa M, Nomura Y, Endo K, Tanaka H, et al. GTP cyclohydrolase I gene in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Neurosci Lett.* 1995;196(1–2):5–8.
 64. Tadic V. Dopa-Responsive Dystonia Revisited. *Arch Neurol.* 2012;69(12): 1558-62.
 65. Mencacci NE, Isaias IU, Reich MM, Ganos C, Plagnol V, Polke JM, et al. Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers. *Brain.* 2014;137(9):2480–92.
 66. Brüggemann N, Stiller S, Tadic V, Kasten M, Münchau A, Graf J, et al. Non-motor phenotype of dopa-responsive dystonia and quality of life assessment. *Park Relat Disord.* 2014;20(4):428–31.
 67. Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain.* 2007;130:1183–93.
 68. Sadnicka A, Kassavetis P, Pareés I, Meppelink AM, Butler K, Edwards M. Task-specific dystonia: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(9):968-74.
 69. Frucht SJ. Focal Task-specific Dystonia-From Early Descriptions to a New, Modern Formulation. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2014;4:230.
 70. Torres-Russotto D, Perlmutter JS. Task-specific dystonias: A review. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1142:179-99.

71. Altenmüller E, Ioannou CI, Lee A. Apollo's curse: Neurological causes of motor impairments in musicians. *Prog Brain Res.* 2015;217:89–106.
72. Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord.* 1988;3(3):188–94.
73. Altenmüller E, Jabusch HC. Focal dystonia in musicians: Phenomenology, pathophysiology and triggering factors. *Eur J Neurol.* 2010;7(Suppl 1):31-6.
74. Ludlow CL. Spasmodic Dysphonia: a Laryngeal Control Disorder Specific to Speech. *J Neurosci.* 2011;31(3):793–7.
75. Bloch CS, Hirano M, Gould WJ. Symptom improvement of spastic dysphonia in response to phonatory tasks. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94:51–4.
76. Bianchi S, Battistella G, Huddleston H, Scharf R, Fleysler L, Rumbach AF, et al. Phenotype- and genotype-specific structural alterations in spasmodic dysphonia. *Mov Disord.* 2017;32(4):560–8.
77. Colosimo C, Suppa A, Fabbrini G, Bologna M, Berardelli A. Craniocervical dystonia: Clinical and pathophysiological features. *Eur J Neurol.* 2010;17(Suppl 1):15-21.
78. Goldman JG. Writer's cramp. *Toxicon.* 2015;107:98–104.
79. Stahl CM, Frucht SJ. Focal task specific dystonia: a review and update. *J Neurol.* 2017;264(7):1536-1541.
80. Hallett M. Pathophysiology of writer's cramp. *Hum Mov Sci.* 2006;25(4–5):454–63.
81. Cox BC, Cincotta M, Espay AJ. Mirror movements in movement disorders: a review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2012;2:1–8.
82. Marsden CD. Blepharospasm-romandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976;39(12):1204–9.
83. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain.* 1998;121:1195–212.

84. Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A. Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord.* 2017;32:498–509.
85. Martino D, Berardelli A, Abbruzzese G, Bentivoglio AR, Esposito M, Fabbrini G, et al. Age at onset and symptom spread in primary adult-onset blepharospasm and cervical dystonia. *Mov Disord.* 2012;27(11):1447–50.
86. Svetel M, Pekmezovic T, Tomic A, Kresojevic N, Kostic VS. The spread of primary late-onset focal dystonia in a long-term follow up study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;132:41-3.
87. Defazio G, Matarin M, Peckham EL, Martino D, Valente EM, Singleton A, et al. The TOR1A polymorphism rs1182 and the risk of spread in primary blepharospasm. *Mov Disord.* 2009;24(4):613–6.
88. McGinley M, Hoffman RL, Russ DW, Thomas JS, Clark BC. Older adults exhibit more intracortical inhibition and less intracortical facilitation than young adults. *Exp Gerontol.* 2010;45(9):671–8.
89. Elston JS, Marsden CD, Grandas G, Quinn NP. The significance of ophthalmological symptoms in idiopathic blepharospasm. *Eye.* 1988;2(4):435–9.
90. Martino D, Liuzzi D, Macerollo A, Aniello MS, Livrea P, Defazio G. The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia. *Mov Disord.* 2010;25(4):407–12.
91. Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol.* 2004;3:673–8.
92. Jahanshahi M, Marion MH, Marsden CD. Natural History of Adult-Onset Idiopathic Torticollis. *Arch Neurol.* 1990;47(5):548–52.
93. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: Clinical characteristics. *Mov Disord.* 1991;6(2):119–26.
94. Kabakci K, Hedrich K, Leung JC, Mitterer M, Vieregge P, Lencer R, et al. Mutations in DYT1: Extension of the phenotypic and mutational spectrum. *Neurology.* 2004;62(3):395–400.

95. Brüggemann N, Kühn A, Schneider SA, Kamm C, Wolters A, Krause P, et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. *Neurology*. 2015;84(9):895–903.
96. Blanchard A, Ea V, Roubertie A, Martin M, Coquart C, Claustres M, et al. DYT6 dystonia: Review of the literature and creation of the UMD locus-specific database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. *Hum Mutat*. 2011;32(11):1213–24.
97. Spatola M, Wider C. Overview of primary monogenic dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:S158–61.
98. Bressman SB, Raymond D, Fuchs T, Heiman GA, Ozelius LJ, Saunders-Pullman R. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):441–6.
99. Panov F, Tagliati M, Ozelius LJ, Fuchs T, Gologorsky Y, Cheung T, et al. Pallidal deep brain stimulation for DYT6 dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):182–7.
100. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(7):414–24.
101. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: Clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):839–45.
102. Tsao CY. Guanine triphosphate-cyclohydrolase 1-deficient dopa-responsive dystonia presenting as frequent falling in 2 children. *J Child Neurol*. 2012;27(3):389–91.
103. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol*. 2003;54(Suppl 6):S32-45.
104. Kong CK, Ko CH, Tong SF, Lam CW. Atypical presentation of dopa-responsive dystonia: Generalized hypotonia and proximal weakness. *Neurology*. 2001;57(6):1121–4.
105. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology*. 1991;41(2 (Pt 1)):174–81.

106. Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev.* 2011;33(3):195-201.
107. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):839–45.
108. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: Merging mind and brain. *Lancet Neurol.* 2012;11:250–60.
109. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: An evaluation of 103 patients. *Brain.* 2004;127(10):2360–72.
110. Fasano A, Valadas A, Bhatia KP, Prashanth LK, Lang AE, Munhoz RP, et al. Psychogenic facial movement disorders: clinical features and associated conditions. *Mov Disord.* 2012;27(12):1544–51.
111. Ganos C, Aguirregomez M, Batla A, Stamelou M, Schwingenschuh P, Münchau A, et al. Psychogenic paroxysmal movement disorders--clinical features and diagnostic clues. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(1):41–6.
112. Batla A, Stamelou M, Edwards MJ, Pareés I, Saifee TA, Fox Z, et al. Functional movement disorders are not uncommon in the elderly. *Mov Disord.* 2013;28(4):540–3.
113. Edwards MJ, Bhatia KP, Cordivari C. Immediate response to botulinum toxin injections in patients with fixed dystonia. *Mov Disord.* 2011;26:917–8.
114. Garcin B, Roze E, Mesrati F, Cognat E, Fournier E, Vidailhet M, et al. Transcranial magnetic stimulation as an efficient treatment for psychogenic movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(9):1043–6.
115. Ibrahim NM, Martino D, van de Warrenburg BPC, Quinn NP, Bhatia KP, Brown RJ, et al. The prognosis of fixed dystonia: A follow-up study. *Park Relat Disord.* 2009;15(8):592–7.
116. Thomas M, Vuong KD, Jankovic J. Long-term prognosis of patients with psychogenic movement disorders. *Park Relat Disord.* 2006;12(6):382–7.

117. Feinstein A, Stergiopoulos V, Fine J, Lang AE. Psychiatric outcome in patients with a psychogenic movement disorder: a prospective study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001;14(3):169–76.
118. Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia: A systematic review. *Mov Disord*. 2011;26:1206–17.
119. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: Clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012;135(6):1668–81.
120. Ghika J, Regli F, Growdon JH. Sensory symptoms in cranial dystonia: A potential role in the etiology? *J Neurol Sci*. 1993;116(2):142–7.
121. Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, Dragasevic N, Petrovic I, Tepavcevic DK, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(2):161–4.
122. Lobbezoo F, Tanguay R, Thu Thon M, Lavigne GJ. Pain perception in idiopathic cervical dystonia (spasmodic torticollis). *Pain*. 1996;67(2–3):483–91.
123. Tang JKH, Mahant N, Cunic D, Chen R, Moro E, Lang AE, et al. Changes in cortical and pallidal oscillatory activity during the execution of a sensory trick in patients with cervical dystonia. *Exp Neurol*. 2007;204(2):845–8.
124. Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology*. 2000;55(12):1869–73.
125. Walsh R a, Whelan R, O’Dwyer J, O’Riordan S, Hutchinson S, O’Laoide R, et al. Striatal morphology correlates with sensory abnormalities in unaffected relatives of cervical dystonia patients. *J Neurol* . 2009;256(8):1307–13.
126. Fiorio M, Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Loi M, Cossu G, et al. Defective temporal processing of sensory stimuli in DYT1 mutation carriers: A new endophenotype of dystonia? *Brain*. 2007;130(1):134–42.
127. Thayer ZC, Johnson BW, Corballis MC, Hamm JP. Perceptual and motor mechanisms for mental rotation of human hands. *Neuroreport*. 2001;12(16):3433–7.

128. de Lange FP, Roelofs K, Toni I. Increased self-monitoring during imagined movements in conversion paralysis. *Neuropsychologia*. 2007;45(9):2051–8.
129. Fiorio M, Tinazzi M, Aglioti SM. Selective impairment of hand mental rotation in patients with focal hand dystonia. *Brain*. 2006;129(1):47–54.
130. Fiorio M, Gambarin M, Defazio G, Valente EM, Stanzani C, Moretto G, et al. Impaired body movement representation in DYT1 mutation carriers. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(8):1864–9.
131. Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: A case-control study. *Mov Disord*. 2010;25(4):459–65.
132. Gündel H, Busch R, Ceballos-Baumann A, Seifert E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic dysphonia: A controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1398–400.
133. Gündel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ladwig K-H, Jacobi F, et al. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. *J Nerv Ment Dis*. 2003;191(7):465–73.
134. Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, Rehling H, Orth M, Baeumer T, et al. Primary focal dystonia: Evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1176–9.
135. Voon V, Butler TR, Ekanayake V, Gallea C, Ameli R, Murphy DL, et al. Psychiatric symptoms associated with focal hand dystonia. *Mov Disord*. 2010;25(13):2249–52.
136. Voon V, Butler TR, Ekanayake V, Gallea C, Ameli R, Murphy DL, et al. Psychiatric symptoms associated with focal hand dystonia. *Mov Disord*. 2010;25(13):2249–52.
137. Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB. Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers. *Neurology*. 2004;63:631–7.
138. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, Krystkowiak P, Benabid A-L, Cornu P, et al. Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized

- Dystonia. *N Engl J Med.* 2005;352(5):459–67.
139. Anca MH, Zaccari TF, Badarna S, Lozano AM, Lang AE, Giladi N. Natural history of Oppenheim's dystonia (DYT1) in Israel. *J Child Neurol.* 2003;18(5):325–30.
 140. Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(3):196–200.
 141. Paus S, Gross J, Moll-Müller M, Hentschel F, Spottke A, Wabbels B, et al. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: A controlled study. *J Neurol.* 2011;258(10):1835–40.
 142. Trotti LM, Esper CD, Feustel PJ, Bliwise DL, Factor SA. Excessive daytime sleepiness in cervical dystonia. *Park Rel Disord.* 2009;15(10):784-6.
 143. Erro R, Brigo F, Trinka E, Turri G, Edwards MJ, Tinazzi M. Psychogenic nonepileptic seizures and movement disorders: A comparative review. *Neurol Clin Pract.* 2016;6(2):138–49.
 144. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR®. Am Psychiatr Assoc. 2000;1844(1902):1–20.
 145. Jovanović - Dunjić I. Klasična psihoanalitička teorija Sigmunda Frojda - psihopatološki model. U Erić Lj, urednik. *Psihodi namička psihijatrija, Tom 1. Istorija, osnovni principi, teorije.* Službeni glasnik, Beograd, 2008; 79-108..
 146. Sifneos PE. Alexithymia: Past and present. *Am J Psy.* 1996;153:137-42.
 147. Marty P., De M'Uzan M. La pensée opératoire. *Revue Française de Psychanalyse.* 1963. t.27, n° spécial, 345-355.
 148. Šikanić N. Somatizacija i teorije somatizacije. U Erić Lj, urednik. *Psihodinamička psihijatrija, Tom 5, Somatoforni, disocijativni i poremećaji raspoloženja.* Službeni glasnik, Beograd, 2011; 11-26.
 149. Bateman A, Fonagy P. Mentalization based treatment for borderline personality disorder. *World Psychiatry.* 2010;9(1):11–5.
 150. Nijenhuis ERS, van der Hart O. Dissociation in Trauma: A New Definition and

- Comparison with Previous Formulations. *J Trauma Dissociation* . 2011;12(4):416–45.
151. Edwards MJ, Fotopoulou A, Pareés I. Neurobiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(4):442–7.
 152. Edwards MJ. Neurobiologic theories of functional neurologic disorders. 1st ed. *Functional Neurologic Disorders*. Elsevier B.V.; 2016;139:131-137.
 153. Voon V, Gallea C, Hattori N, Bruno M, Ekanayake V, Hallett M. The involuntary nature of conversion disorder. *Neurology*. 2010;74:223–8.
 154. Voon V, Brezing C, Gallea C, Hallett M. Aberrant supplementary motor complex and limbic activity during motor preparation in motor conversion disorder. *Mov Disord*. 2011;26(13):2396–403.
 155. Parees I, Kojovic M, Pires C, Rubio-Agusti I, Saifee TA, Sadnicka A, et al. Physical precipitating factors in functional movement disorders. *J Neurol Sci*. 2014;338(1–2):174–7.
 156. Pellicciari R, Superbo M, Gigante AF, Livrea P, Defazio G. Disease modeling in functional movement disorders. *Park Relat Disord*. 2014;20(11):1287–9.
 157. Şar V, Akyüz G, Kundakçi T, Kiziltan E, Doğan O. Childhood trauma, dissociation, and psychiatric comorbidity in patients with conversion disorder. *Am J Psy*. 2004;161:2271-6.
 158. Kamble N, Prashantha DK, Jha M, Netravathi M, Reddy YCJ, Pal PK. Gender and Age Determinants of Psychogenic Movement Disorders: A Clinical Profile of 73 Patients. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 2016;1–10.
 159. Direk N, Kulaksizoglu IB, Alpay K, Gurses C. Using personality disorders to distinguish between patients with psychogenic nonepileptic seizures and those with epileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2012;23(2):138–41.
 160. van der Hoeven RM, Broersma M, Pijnenborg GHM, Koops EA, van Laar T, Stone J, et al. Functional (psychogenic) movement disorders associated with normal scores in psychological questionnaires: A case control study. *J Psychosom Res*. 2015;79(3):190–4.

161. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition TR. 2013:280.
162. Kranick S, Ekanayake V, Martinez V, Ameli R, Hallett M, Voon V. Psychopathology and psychogenic movement disorders. *Mov Disord.* 2011;26(10):1844–50.
163. Giummarra MJ, Bradshaw JL, Nicholls MER, Hilti LM, Brugger P. Body integrity identity disorder: Deranged body processing, right fronto-parietal dysfunction, and phenomenological experience of body incongruity. *Neuropsychol Rev.* 2011;21(4):320-33.
164. Edwards MJ, Alonso-Canovas A, Schrag A, Bloem BR, Thompson PD, Bhatia K. Limb amputations in fixed dystonia: A form of body integrity identity disorder? *Mov Disord.* 2011;26(8):1410–4.
165. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: Clinical and pathophysiological implications. *Brain.* 2012;135:1668–81.
166. Zurowski M, McDonald WM, Fox S, Marsh L. Psychiatric comorbidities in dystonia: Emerging concepts. *Mov Disord.* 2013;28:914–20.
167. Morgante F, Klein C. Dystonia. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2013;19(5):1225–41.
168. Carbon M, Ghilardi MF, Argyelan M, Dhawan V, Bressman SB, Eidelberg D. Increased cerebellar activation during sequence learning in DYT1 carriers: An equiperformance study. *Brain.* 2008;131(1):146–54.
169. Vo A, Sako W, Niethammer M, Carbon M, Bressman SB, Ulug AM, et al. Thalamocortical connectivity correlates with phenotypic variability in dystonia. *Cereb Cortex.* 2015;25(9):3086–94.
170. Quartarone A, Rizzo V, Morgante F. Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisit. *Curr Opin Neurol.* 2008;21:484–90.
171. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord.* 2013;28(7):958–67.

172. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406:147–50.
173. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol*. 2006;59(5):825–34.
174. Quartarone A, Rizzo V, Terranova C, Morgante F, Schneider S, Ibrahim N, et al. Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain*. 2009;132(10):2871–7.
175. Mink JW. The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*. 1996;50(4):381-425.
176. Kassavetis P, Hoffland BS, Saifee TA, Bhatia KP, Van De Warrenburg BP, Rothwell JC, et al. Cerebellar brain inhibition is decreased in active and surround muscles at the onset of voluntary movement. *Exp Brain Res*. 2011;209(3):437–42.
177. Beck S, Richardson SP, Shamim EA, Dang N, Schubert M, Hallett M. Short Intracortical and Surround Inhibition Are Selectively Reduced during Movement Initiation in Focal Hand Dystonia. *J Neurosci*. 2008;28(41):10363–9.
178. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis*. 2011;42(2):177-84.
179. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Sant'Angelo A, Crupi D, et al. Corticospinal Excitability during motor imagery of a simple tonic finger movement in patients with writer's cramp. *Mov Disord*. 2005;20(11):1488–95.
180. Avanzino L, Tinazzi M, Ionta S, Fiorio M. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia*. 2015;79:288–300.
181. Martino D, Defazio G, Alessio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Tinazzi M, et al. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: A multicenter case-control study. *Mov Disord*. 2005;20(12):1564–70.
182. Scontrini A, Conte A, Defazio G, Fiorio M, Fabbrini G, Suppa A, et al. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(12):1315–9.

183. Tinazzi M, Fiorio M, Fiaschi A, Rothwell JC, Bhatia KP. Sensory functions in dystonia: Insights from behavioral studies. *Mov Dis.* 2009;24:1427–36.
184. Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, Ikeda T, Kubori T, Kohara N, et al. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol.* 1995;38(2):155–62.
185. Kaji R. Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *J Med Invest.* 2001;48(3–4):142–6.
186. Ding JB, Guzman JN, Peterson JD, Goldberg JA, Surmeier DJ. Thalamic gating of corticostriatal signaling by cholinergic interneurons. *Neuron.* 2010;67(2):294–307.
187. Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology.* 1983;33(10):1255–61.
188. Meunier S, Garnero L, Ducorps A, Mazires L, Lehricy S, Montcel ST Du, et al. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol.* 2001;50(4):521–7.
189. Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis.* 2011;42:162–70.
190. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain.* 2003;126(12):2586–96.
191. Quartarone A, Morgante F, Sant'Angelo A, Rizzo V, Bagnato S, Terranova C, et al. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):985–90.
192. Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, Hess EJ, Jinnah H a. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis.* 201;42(2):185–201.
193. Bliss T V, Gardner-Medwin a R. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973;232(2):357–74.
194. Edwards MJ, Huang YZ, Mir P, Rothwell JC, Bhatia KP. Abnormalities in motor

- cortical plasticity differentiate manifesting and nonmanifesting DYT1 carriers. *Mov Disord.* 2006;21(12):2181–6.
195. Quartarone A, Ruge D. How many types of dystonia? Pathophysiological considerations. *Front Neurol.* 2018;23:9:12.
 196. Bostan AC, Strick PL. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. Vol. 20, *Neuropsychol Rev.* 2010;20: 261–70.
 197. Calderon DP, Fremont R, Kraenzlin F, Khodakhah K. The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism. *Nat Neurosci.* 2011;14(3):357–65.
 198. Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, Winkler J, May a. “Motor circuit” gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology.* 2003;61(9):1228–31.
 199. Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, Lachenmayer ML, Buhl AR, Tumczak F, et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord.* 2007;22(8):1117–23.
 200. Ramdhani RA, Kumar V, Velickovic M, Frucht SJ, Tagliati M, Simonyan K. What’s special about task in dystonia? A voxel-based morphometry and diffusion weighted imaging study. *Mov Disord.* 2014;29(9):1141–50.
 201. Delmaire C, Vidailhet M, Elbaz a, Bourdain F, Bleton JP, Sangla S, et al. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer’s cramp. *Neurology.* 2007;69(4):376–80.
 202. Ramdhani RA, Simonyan K. Reviews Primary Dystonia: Conceptualizing the Disorder Through a Structural Brain Imaging Lens. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2013;18:3.
 203. Simonyan K, Ludlow CL. Abnormal structure-function relationship in spasmodic dysphonia. *Cereb Cortex .* 2012;22(2):417–25.
 204. Argyelan M, Carbon M, Niethammer M, Ulug AM, Voss HU, Bressman SB, et al. Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *J Neurosci.* 2009;29:9740–7.

205. Draganski B, Schneider SA, Fiorio M, Klöppel S, Gambarin M, Tinazzi M, et al. Genotype-phenotype interactions in primary dystonias revealed by differential changes in brain structure. *Neuroimage*. 2009;47(4):1141–7.
206. Baker RS, Andersen AH, Morecraft RJ, Smith CD. A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm. *J Neuroophthalmol*. 2003;23(1):11–5.
207. Gallea C, Balas M, Bertasi E, Valabregue R, García-Lorenzo D, Coynel D, et al. Increased cortico-striatal connectivity during motor practice contributes to the consolidation of motor memory in writer’s cramp patients. *NeuroImage Clin*. 2015;8:180–92.
208. Carbon M, Argyelan M, Ghilardi MF, Mattis P, Dhawan V, Bressman S, et al. Impaired sequence learning in dystonia mutation carriers: A genotypic effect. *Brain*. 2011;134(5):1416–27.
209. Niethammer M, Carbon M, Argyelan M, Eidelberg D. Hereditary dystonia as a neurodevelopmental circuit disorder: Evidence from neuroimaging. *Neurobiol Dis*. 2011;42(2):202–9.
210. Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, Kazumata K, Nakamura T, Dhawan V, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol*. 1998;44(3):303–12.
211. Trost M, Carbon M, Edwards C, Ma Y, Raymond D, Mentis MJ, et al. Primary dystonia: is abnormal functional brain architecture linked to genotype? *Ann Neurol*. 2002;52(6):853–6.
212. Batla A, Sánchez MC, Erro R, Ganos C, Stamelou M, Balint B, et al. The role of cerebellum in patients with late onset cervical/segmental dystonia?-Evidence from the clinic. *Park Relat Disord*. 2015;21(11):1317–22.
213. O’Callaghan C, Hornberger M, Balsters JH, Halliday GM, Lewis SJG, Shine JM. Cerebellar atrophy in Parkinson’s disease and its implication for network connectivity. *Brain*. 2016;139(3):845–55.
214. Carson AJ, Brown R, David AS, Duncan R, Edwards MJ, Goldstein LH, et al.

- Functional (conversion) neurological symptoms: Research since the millennium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:842–50.
215. Avanzino L, Martino D, van de Warrenburg BPC, Schneider SA, Abbruzzese G, Defazio G, et al. Cortical excitability is abnormal in patients with the “fixed dystonia” syndrome. *Mov Disord*. 2008;23(5):646–52.
216. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, Dambrosia JM, Hallett M. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain*. 2003;126(10):2175–82.
217. Morgante F, Tinazzi M, Squintani G, Martino D, Defazio G, Romito L, et al. Abnormal tactile temporal discrimination in psychogenic dystonia. *Neurology*. 2011;77(12):1191–7.
218. Stone J, Carson A. Functional neurologic disorders. Vol. 21, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2015;818–37.
219. Friston K. The free-energy principle: a rough guide to the brain? *Trends Cogn Sci*. 2009;13(7):293–301.
220. Maurer CW, LaFaver K, Ameli R, Epstein SA, Hallett M, Horovitz SG. Impaired self-agency in functional movement disorders: A resting-state fMRI study. *Neurology*. 2016;87(6):564–70.
221. Pareés I, Brown H, Nuruki A, Adams RA, Davare M, Bhatia KP, et al. Loss of sensory attenuation in patients with functional (psychogenic) movement disorders. *Brain*. 2014;137(11):2916–21.
222. LeDoux MS, Brand KA. Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system. *Mov Disord*. 2003;18:60–9.
223. Vidailhet M, Dupel C, Lehericy S, Remy P, Dormont D, Serdaru M, et al. Dopaminergic dysfunction in midbrain dystonia: Anatomoclinical study using 3-dimensional magnetic resonance imaging and fluorodopa F 18 positron emission tomography. *Arch Neurol*. 1999;56(8):982–9.
224. Loher TJ, Krauss JK. Dystonia associated with pontomesencephalic lesions. *Mov Disord*. 2009;24(2):157–67.

225. Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Movement Disorders*. 1994;9:493–507.
226. Lehericy S, Vidailhet M, Dormont D, Piérot L, Chiras J, Mazetti P, et al. Striatopallidal and thalamic dystonia. A magnetic resonance imaging anatomoclinical study. *Arch Neurol*. 1996;53(3):241–50.
227. Kumandaş S, Per H, Gümüş H, Tucer B, Yikilmaz A, Kondaş O, et al. Torticollis secondary to posterior fossa and cervical spinal cord tumors: Report of five cases and literature review. *Neurosurg Rev*. 2006;29(4):333–8.
228. Hedreen, J.C., et al., 1988. Primary dystonias: a review of the pathology and suggestions for new directions of study. In: Fahn, S., et al. (Ed.), *Advances in Neurology: Dystonia*, 2, 1988; 123 – 132.
229. Martino D, Di Giorgio A, D'Ambrosio E, Popolizio T, Macerollo A, Livrea P, et al. Cortical gray matter changes in primary blepharospasm: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord*. 2011;26(10):1907–12.
230. Dresel C, Haslinger B, Castrop F, Wohlschlaeger AM, Ceballos-Baumann AO. Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. *Brain*. 2006;129(1):36–46.
231. Simonyan K, Ludlow CL. Abnormal activation of the primary somatosensory cortex in spasmodic dysphonia: an fMRI study. *Cereb Cortex*. 2010;20(11):2749–59.
232. Haslinger B, Altenmüller E, Castrop F, Zimmer C, Dresel C. Sensorimotor overactivity as a pathophysiologic trait of embouchure dystonia. *Neurology*. 2010;74(22):1790–7.
233. Obermann M, Vollrath C, De Greiff A, Gizewski ER, Diener HC, Hallett M, et al. Sensory disinhibition on passive movement in cervical dystonia. *Mov Disord*. 2010;25(15):2627–33.
234. Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishii K. Gray matter density increase in the primary sensorimotor cortex in long-term essential blepharospasm. *Neuroimage*. 2011;56(1):1–7.

235. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*. 2004;22:427(6972):311-2.
236. Draganski B, Gaser C, Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J, Büchel C, et al. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci*. 2006;26(23):6314–7.
237. Hallett M. Blepharospasm: recent advances. *Neurology*. 2002;59(9):1306–12.
238. Fabbrini G, Pantano P, Totaro P, Calistri V, Colosimo C, Carmellini M, et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *Eur J Neurol*. 2008;15(2):185–9.
239. Horovitz SG, Ford A, Najee-ullah M, Ostuni JL, Hallett M. Anatomical correlates of blepharospasm. *Transl Neurodegener*. 2012;1(1):12.
240. Yang J, Luo C, Song W, Guo X, Zhao B, Chen X, et al. Diffusion tensor imaging in blepharospasm and blepharospasm- oromandibular dystonia. *J Neurol*. 2014;261(7):1413–24.
241. Altrocchi PH, Forno LS. Spontaneous oral-facial dyskinesia: neuropathology of a case. *Neurology*. 1983;33(6):802–5.
242. Larumbe R, Vaamonde J, Artieda J, Zubieta JL, Obeso J a. Reflex blepharospasm associated with bilateral basal ganglia lesion. *Mov Disord*. 1993;8(2):198–200.
243. Prell T, Peschel T, Köhler B, Bokemeyer MH, Dengler R, Günther A, et al. Structural brain abnormalities in cervical dystonia. *BMC Neurosci*. 2013;14:123.
244. Egger K, Mueller J, Schocke M, Brenneis C, Rinnerthaler M, Seppi K, et al. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Mov Disord*. 2007;22(11):1538–42.
245. Delnooz CCS, Pasmán JW, van de Warrenburg BPC. Dynamic cortical gray matter volume changes after botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurobiol Dis*. 2015;73:327–33.
246. Trachtenberg JT, Chen BE, Knott GW, Feng G, Sanes JR, Welker E, et al. Long-term

- in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature*. 2002;420(6917):788–94.
247. Kojovic M, Caronni A, Bologna M, Rothwell JC, Bhatia KP, Edwards MJ. Botulinum toxin injections reduce associative plasticity in patients with primary dystonia. *Mov Disord*. 2011;26(7):1282–9.
 248. Delnooz CCS, Pasman JW, Beckmann CF, van de Warrenburg BPC. Task-Free Functional MRI in Cervical Dystonia Reveals Multi-Network Changes That Partially Normalize with Botulinum Toxin. *PLoS One*. 2013;8(5).
 249. Blood AJ, Kuster JK, Woodman SC, Kirlic N, Makhlouf ML, Multhaupt-Buell TJ, et al. Evidence for Altered Basal Ganglia-Brainstem Connections in Cervical Dystonia. Gribble PL, editor. *PLoS One*. 2012;7(2):e31654.
 250. Lehéricy S, Tijssen MAJ, Vidailhet M, Kaji R, Meunier S. The anatomical basis of dystonia: Current view using neuroimaging. *Mov Disord*. 2013;28:944–57.
 251. Waugh JL, Kuster JK, Levenstein JM, Makris N, Multhaupt-Buell TJ, Sudarsky LR, et al. Thalamic volume is reduced in cervical and laryngeal dystonias. *PLoS One*. 2016;11(5):1–20.
 252. Preibisch C, Berg D, Hofmann E, Solymosi L, Naumann M. Cerebral activation patterns in patients with writer’s cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol*. 2001;248(1):10–7.
 253. Peller M, Zeuner KE, Munchau A, Quartarone A, Weiss M, Knutzen A, et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer’s cramp. *Brain*. 2006;129(10):2697–708.
 254. Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, Konczak J, Lachenmayer ML, Tumczak F, et al. Increased basal-ganglia activation performing a non-dystonia-related task in focal dystonia. *Eur J Neurol*. 2008;15(8):831–8.
 255. Dresel C, Li Y, Wilzeck V, Castrop F, Zimmer C, Haslinger B. Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(11):1245–52.

256. Zheng Z, Pan P, Wang W, Shang H. Neural network of primary focal dystonia by an anatomic likelihood estimation meta-analysis of gray matter abnormalities. *J Neurol Sci.* 2012;316(1–2):51–5.
257. Piccinin CC, Piovesana LG, Santos MCA, Guimarães RP, de Campos BM, Rezende TJR, et al. Diffuse decreased gray matter in patients with idiopathic craniocervical dystonia: A voxel-based morphometry study. *Front Neurol.* 2014;5:283.
258. Bonilha L, de Vries PM, Hurd MW, Rorden C, Morgan PS, Besenski N, et al. Disrupted thalamic prefrontal pathways in patients with idiopathic dystonia. *Park Relat Disord.* 2009;15:64–7.
259. Prudente CN, Hess EJ, Jinnah H a. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? *Neuroscience.* 2014;260:23–35.
260. Piccinin CC, Santos MC a, Piovesana LG, Campos LS, Guimarães RP, Campos BM, et al. Infratentorial gray matter atrophy and excess in primary craniocervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(2):198–203.
261. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage.* 2009;44(2):489–501.
262. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex.* 2010;46(7):831–44.
263. Delnooz CCS, Helmich RC, Toni I, van de Warrenburg BPC. Reduced parietal connectivity with a premotor writing area in writer’s cramp. *Mov Disord.* 2012;27(11):1425–31.
264. Müller S V., Gläser P, Tröger M, Dengler R, Johannes S, Münte TF. Disturbed egocentric space representation in cervical dystonia. *Mov Disord.* 2005;20(1):58–63.
265. Ploner CJ, Stenz U, Fassdorf K, Arnold G. Egocentric and allocentric spatial memory in idiopathic cervical dystonia. *Neurology.* 2005;64(10):1733–8.
266. Gallea C, Horovitz SG, 'Ali Najee-Ullah M, Hallett M. Impairment of a parieto-premotor network specialized for handwriting in writer’s cramp. *Hum Brain Mapp.*

- 2016;37(12):4363–75.
267. Langbour N, Michel V, Dilharreguy B, Guehl D, Allard M, Burbaud P. The cortical processing of sensorimotor sequences is disrupted in Writer's cramp. *Cereb Cortex*. 2017;27(4):2544–59.
 268. Delnooz CCS, Helmich RC, Medendorp WP, Van de Warrenburg BPC, Toni I. Writer's cramp: increased dorsal premotor activity during intended writing. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(3):613–25.
 269. Huang YZ, Rothwell JC, Lu CS, Wang J, Chen RS. Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Mov Disord*. 2010;25(6):696–703.
 270. Longcamp M, Anton JL, Roth M, Velay JL. Visual presentation of single letters activates a premotor area involved in writing. *Neuroimage*. 2003;19(4):1492–500.
 271. Wenderoth N, Toni I, Bedeleem S, Debaere F, Swinnen SP. Information processing in human parieto-frontal circuits during goal-directed bimanual movements. *Neuroimage*. 2006;31(1):264–78.
 272. Wolpert DM, Goodbody SJ, Husain M. Maintaining internal representations the role of the human superior parietal lobe. *Nat Neurosci*. 1998;1(6):529–33.
 273. Garraux G, Bauer A, Hanakawa T, Wu T, Kansaku K, Hallett M. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Ann Neurol*. 2004;55(5):736–9.
 274. Carbon M, Kingsley PB, Su S, Smith GS, Spetsieris P, Bressman S, et al. Microstructural white matter changes in carriers of the DYT1 gene mutation. *Ann Neurol*. 2004;56(2):283–6.
 275. Delmaire C, Vidailhet M, Wassermann D, Descoteaux M, Valabregue R, Bourdain F, et al. Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. *Arch Neurol*. 2009;66:502–8.
 276. Mohammadi B, Kollwe K, Samii A, Beckmann CF, Dengler R, Münte TF. Changes in resting-state brain networks in writer's cramp. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(4):840–8.

277. Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain*. 1997;120(4):571–82.
278. Jankowski J, Paus S, Scheef L, Bewersdorff M, Schild HH, Klockgether T, et al. Abnormal Movement Preparation in Task-Specific Focal Hand Dystonia. *PLoS One*. 2013;8(10).
279. Jürgens U. Neural pathways underlying vocal control. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(2):235-58.
280. Haslinger B, Erhard P, Dresel C, Castrop F, Roettinger M, Ceballos-Baumann a O. “Silent event-related” fMRI reveals reduced sensorimotor activation in laryngeal dystonia. *Neurology*. 2005;65(10):1562–9.
281. Simonyan K, Tovar-Moll F, Ostuni J, Hallett M, Kalasinsky VF, Lewin-Smith MR, et al. Focal white matter changes in spasmodic dysphonia: A combined diffusion tensor imaging and neuropathological study. *Brain*. 2008;131:447–59.
282. Bonilha L, de Vries PM, Vincent DJ, Rorden C, Morgan PS, Hurd MW, et al. Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. *Mov Disord*. 2007;22:1110–6.
283. Simonyan K, Ludlow CL, Vortmeyer AO. Brainstem pathology in spasmodic dysphonia. *Laryngoscope*. 2010;120:121–4.
284. Carbon M, Eidelberg D. Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *Neurosci*. 2009;164:220-9.
285. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet*. 1997;17(1):40–8.
286. Bressman SB, de Leon D, Kramer PL, Ozelius LJ, Brin MF, Greene PE, et al. Dystonia in Ashkenazi Jews: Clinical characterization of a founder mutation. *Ann Neurol*. 1994;36(5):771–7.
287. Opal P, Tintner R, Jankovic J, Leung J, Breakefield XO, Friedman J, et al.

- Intrafamilial phenotypic variability of the DYT1 dystonia: From asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. *Mov Disord.* 2002;17:339–45.
288. Carbon M, Argyelan M, Eidelberg D. Functional imaging in hereditary dystonia. *Eur J Neurol.* 2010;17(Suppl 1):58–64.
289. Standaert DG. Update on the pathology of dystonia. *Neurobiology of Disease.* 2011;42(2):148-51.
290. Carbon M, Su S, Dhawan V, Raymond D, Bressman S, Eidelberg D. Regional metabolism in primary torsion dystonia: Effects of penetrance and genotype. *Neurology.* 2004; 62(8):1384-90.
291. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Przedborski S, et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain.* 1995; 118(Pt 6):1473-84.
292. Poston KL, Eidelberg D. Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders. *Neuroimage.* 2012;62(4):2261–70.
293. Furukawa Y, Kish SJ. Parkinsonism in GTP cyclohydrolase 1-deficient DOPA-responsive dystonia. *Brain.* 2015;138(5):e351.
294. Grötzsch H, Pizzolato G-P, Ghika J, Schorderet D, Vingerhoets FJ, Landis T, et al. Neuropathology of a case of dopa-responsive dystonia associated with a new genetic locus, DYT14. *Neurology.* 2002;58(12):1839–42.
295. Segawa M, Nomura Y, Hayashi M. Dopa-responsive dystonia is caused by particular impairment of nigrostriatal dopamine neurons different from those involved in Parkinson disease: Evidence observed in studies on segawa disease. *Neuropediatrics.* 2013;44(2):61–6.
296. Snow BJ, Nygaard TG, Takahashi H, Calne DB. Positron emission tomographic studies of dopa-responsive dystonia and early-onset idiopathic parkinsonism. *Ann Neurol.* 1993;34(5):733–8.
297. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(7):414–24.

298. Hjerminde LE, Johannsen LG, Blau N, Wevers RA, Lucking CB, Hertz JM, et al. Dopa-responsive dystonia and early-onset Parkinson's disease in a patient with GTP cyclohydrolase I deficiency? *Mov Disord.* 2006;21(5):679–82.
299. Perez DL, Dworetzky B a, Dickerson BC, Leung L, Cohn R, Baslet G, et al. An integrative neurocircuit perspective on psychogenic nonepileptic seizures and functional movement disorders: neural functional unawareness. *Clin EEG Neurosci.* 2015;46(1):4–15.
300. Boeckle M, Liegl G, Jank R, Pieh C. Neural correlates of conversion disorder : overview and meta-analysis of neuroimaging studies on motor conversion disorder. *BMC Psychiatry.* 2016;1–15.
301. Schrag AE, Mehta AR, Bhatia KP, Brown RJ, Frackowiak RSJ, Trimble MR, et al. The functional neuroimaging correlates of psychogenic versus organic dystonia. *Brain.* 2013;136:770–81.
302. Ghaffar O, Staines WR, Feinstein A. Unexplained neurologic symptoms: An fMRI study of sensory conversion disorder. *Neurology.* 2006;67(11):2036–8.
303. Burgmer M, Konrad C, Jansen A, Kugel H, Sommer J, Heindel W, et al. Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. *Neuroimage.* 2006;29(4):1336–43.
304. Mehta AR, Rowe JB, Schrag AE. Imaging psychogenic movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(11).
305. Nowak DA, Fink GR. Psychogenic movement disorders: Aetiology, phenomenology, neuroanatomical correlates and therapeutic approaches. *NeuroImage.* 2009;47:1015–25.
306. Voon V, Brezing C, Gallea C, Ameli R, Roelofs K, LaFrance WC, et al. Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain.* 2010;133:1526–36.
307. Aybek S, Nicholson TR, O'Daly O, Zelaya F, Kanaan RA, David AS. Emotion-motion interactions in conversion disorder: An fMRI study. *PLoS One.* 2015;10(4): e0123273.
308. Aybek S, Vuilleumier P. *Imaging studies of functional neurologic disorders.* 1st ed.

- Vol. 139, *Functional Neurologic Disorders*. Elsevier B.V.; 2016;73-84.
309. Vertes RP, Linley SB, Hoover WB. Limbic circuitry of the midline thalamus. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;54:89-107.
310. Mitchell AS. The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;54:76–88.
311. von Giesen HJ, Schlaug G, Steinmetz H, Benecke R, Freund HJ, Seitz RJ. Cerebral network underlying unilateral motor neglect: evidence from positron emission tomography. *J Neurol Sci*. 1994;125(1):29–38.
312. Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, Schwartz S, Slosman D, Landis T. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain*. 2001;1077–90.
313. Vuilleumier P. Brain circuits implicated in psychogenic paralysis in conversion disorders *Circuits cérébraux des paralysies psychogènes liées aux. Neurophysiol Clin / Clin Neurophysiol*. 2014;44(4):323–37.
314. Cojan Y, Waber L, Carruzzo A, Vuilleumier P. Motor inhibition in hysterical conversion paralysis. *Neuroimage*. 2009;47(3):1026–37.
315. de Lange FP, Roelofs K, Toni I. Motor imagery: A window into the mechanisms and alterations of the motor system. *Cortex*. 2008;44(5):494–506.
316. Benarroch EE. Periaqueductal gray: An interface for behavioral control. Vol. 78, *Neurology*. 2012;78:210–7.
317. Calne DB, Lang AE. Secondary dystonia. *Adv Neurol*. 1988;50:9-33.
318. Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins T, GT, Chmura T. Rating scales for dystonia: A multicenter assessment. *Mov Disord*. 2003;18:303–12.
319. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*. 1985;35(1):73–7.
320. Wissel J, Kabus C, Wenzel R, Klepsch S, Schwarz U, Nebe A, et al. Botulinum toxin in writer’s cramp: Objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry. 1996;61(2):172–5.
321. Lindeboom R, De Haan R, Aramideh M, Speelman JD. The blepharospasm disability scale: An instrument for the assessment of functional health in blepharospasm. *Mov Disord.* 1995; 10(4):444-9.
 322. Jankovic J, Kenney C, Grafe S, Goertelmeyer R, Comes G. Relationship between various clinical outcome assessments in patients with blepharospasm. *Mov Disord.* 2009;24(3):407–13.
 323. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1987;37(4):616–23.
 324. Consky ES, Lang AE. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M, editors. *Therapy with botulinum toxin.* New York, NY: Marcel Dekker. 1994;211–37.
 325. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet.* 1986;2(8501):245–7.
 326. Hinson VK, Cubo E, Comella CL, Goetz CG, Leurgans S. Rating scale for psychogenic movement disorders: Scale development and clinimetric testing. *Mov Disord.* 2005;20(12):1592–7.
 327. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–98.
 328. Hamilton M. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). *J Med.* 1959;61(4):81–2.
 329. Hamilton MC. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). *Redloc.* 1960;23:56–62.
 330. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Res.* 1991;38(2):143–62.
 331. Carlson E, Putnam F. An update of the Dissociative Experience Scale. *Dissociation.* 1993;6:16-27.
 332. Nijenhuis ERS, Spinhoven P, VanDyck R, VanderHart O, Vanderlinden J. The development and psychometric characteristics of the somatoform dissociation

- questionnaire (SDQ-20). *J Nerv Ment Dis.* 1996;184(11):688–94.
333. Costa PT, McCrae RR. Professional manual: revised NEO personality inventory (NEO-PI-R) and NEO five-factor inventory (NEO-FFI). Odessa FL Psychol Assess Resour. 1992;3:101.
334. Stone J. La belle indifference in conversion symptoms and hysteria: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2006;188:204–9.
335. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(20):11050–5.
336. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *Neuroimage.* 1999;9(2):179–94.
337. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage.* 2006;31(3):968–80.
338. Rohde GK, Barnett AS, Basser PJ, Marengo S, Pierpaoli C. Comprehensive Approach for Correction of Motion and Distortion in Diffusion-Weighted MRI. *Magn Reson Med.* 2004;51(1):103–14.
339. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage.* 2004;23(Suppl 1):S208-19.
340. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage.* 2009;45(1 Suppl): S173-86.
341. Pruim RHR, Mennes M, van Rooij D, Llera A, Buitelaar JK, Beckmann CF. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *Neuroimage.* 2015;112:267–77.
342. Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage.* 2009;48(1):63–72.

343. Jenkinson M, Smith S. A global optimization method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal.* 2001;5:143–56.
344. Andersson JLR, Jenkinson M, Smith S. Non-linear registration, aka spatial normalisation. FMRIB Technial Report TR07JA2. Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain, Department of Clinical Neurology, Oxford University, Oxford, UK. 2007.
345. Beckmann CF, Deluca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into Resting-state Connectivity using Independent Component Analysis. *Philos Trans R Soc L B Biol Sci.* 2005;360(May):1001–13.
346. Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(17):7209–14.
347. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(31):13040–5.
348. Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox. *Neuroimage.* 2002;16:497.
349. Decety J, Lamm C. The Role of the Right Temporoparietal Junction in Social Interaction: How Low-Level Computational Processes Contribute to Meta-Cognition. *Neurosci.* 2007;13(6):580–93.
350. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp.* 2000;10(3):120–31.
351. Balsters JH, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Bridging the gap between functional and anatomical features of cortico-cerebellar circuits using meta-analytic connectivity modeling. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(7):3152–69.
352. Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage.* 2009;46(1):39–46.

353. Martino A Di, Scheres A, Margulies DS, Kelly AMC, Uddin LQ, Shehzad Z, et al. Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. *Cereb Cortex*. 2008;18(12):2735–47.
354. Inuggi A, Sanz-Arigitá E, González-Salinas C, Valero-García A V., García-Santos JM, Fuentes LJ. Brain functional connectivity changes in children that differ in impulsivity temperamental trait. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:156.
355. Margulies DS, Kelly AMC, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage*. 2007;37(2):579–88.
356. Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp*. 1996;4(1):58–73.
357. Soland VL, Bhatia KP, Marsden CD. Sex prevalence of focal dystonias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(2):204–5.
358. Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, Marchese R, Martino D, Morgante F, et al. Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):392–6.
359. Weiss EM, Hershey T, Karimi M, Racette B, Tabbal SD, Mink JW, et al. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Mov Disord*. 2006;21(8):1175–81.
360. Svetel M, Pekmezovic T, Tomic A, Kresojevic N, Kostic VS. The spread of primary late-onset focal dystonia in a long-term follow up study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;132:41–3.
361. Ramos VFML, Karp BI, Hallett M. Tricks in dystonia: Ordering the complexity. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:987–93.
362. Stojanovic M, Kostic V, Stankovic P, Sternic N. Improvement in laryngeal dystonia with background noise. *Mov Disord*. 1997;12(2):249–50.
363. Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL. Sensory tricks

- in cervical dystonia: Perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol.* 2000;47(3):322–8.
364. Kägi G, Katschnig P, Fiorio M, Tinazzi M, Ruge D, Rothwell J, et al. Sensory tricks in primary cervical dystonia depend on visuotactile temporal discrimination. *Mov Disord.* 2013;28(3):356–61.
365. Avenali M, De Icco R, Tinazzi M, Defazio G, Tronconi L, Sandrini G, et al. Pain in focal dystonias – A focused review to address an important component of the disease. *Park Relat Disord.* 2018; pii:S1353-8020(18)30218-9.
366. Williams L, McGovern E, Kimmich O, Molloy A, Beiser I, Butler JS, et al. Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland. *Eur J Neurol.* 2017;24(1):73–81.
367. Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol.* 2014;13:100–12.
368. Sadnicka A, Kassavetis P, Pareés I, Meppelink AM, Butler K, Edwards M. Task-specific dystonia: Pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(9):968–74.
369. Sadnicka A, Kornysheva K, Rothwell JC, Edwards MJ. A unifying motor control framework for task-specific dystonia. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(2):116-124.
370. Leijnse JNAL, Hallett M, Sonneveld GJ. A multifactorial conceptual model of peripheral neuromusculoskeletal predisposing factors in task-specific focal hand dystonia in musicians: etiologic and therapeutic implications. *Biol Cybern.* 2015;109(1):109-23.
371. Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, Kessler KR, Benecke R, Auburger G. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum Mol Genet.* 1996; 5(10):1673-7.
372. Gasser T, Bove CM, Ozelius LJ, Hallett M, Charness ME, Hochberg FH, et al. Haplotype 5(10):1673-7.

373. De Carvalho Aguiar PM, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurology*. 2002;1(5):316-25.
374. Rubio-Agusti I, Pareés I, Kojovic M, Stamelou M, Saifee TA, Charlesworth G, et al. Tremulous cervical dystonia is likely to be familial: Clinical characteristics of a large cohort. *Park Relat Disord*. 2013; 19(6):634-8.
375. Stojanović M, Cvetković D, Kostic VS. A genetic study of idiopathic focal dystonias. *J Neurol*. 1995; 242(8):508-11.
376. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016; 86(19):1818-26.
377. Del Sorbo F, Albanese A. Botulinum neurotoxins for the treatment of focal dystonias: Review of rating tools used in clinical trials. *Toxicon*. 2015; 107(Pt A):89-97.
378. Kostić VS, Svetel M, Kabakci K, Ristić A, Petrović I, Schüle B, et al. Intrafamilial phenotypic and genetic heterogeneity of dystonia. *J Neurol Sci*. 2006; 250(1-2):92-6.
379. Williams DT, Ford B, Fahn S. Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. *Adv Neurol*. 1995;65:231–57.
380. Ricciardi L, Demartini B, Crucianelli L, Krahé C, Edwards MJ, Fotopoulou A. Interoceptive awareness in patients with functional neurological symptoms. *Biol Psychol*. 2016;113:68–74.
381. Demartini B, Petrochilos P, Ricciardi L, Price G, Edwards MJ, Joyce E. The role of alexithymia in the development of functional motor symptoms (conversion disorder). *J Neurol Neurosurgery, Psychiatry*. 2014;85(10):1132–7.
382. Parees I, Kassavetis P, Saifee TA, Sadnicka A, Davare M, Bhatia KP, et al. Failure of explicit movement control in patients with functional motor symptoms. *Mov Disord*. 2013;28(4):517–23.
383. Nielsen G, Stone J, Matthews A, Brown M, Sparkes C, Farmer R, et al. Physiotherapy

- for functional motor disorders: A consensus recommendation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(10):1113–9.
384. Hopp JL, Anderson KE, Krumholz a, Gruber-Baldini a L, Shulman LM. Psychogenic seizures and psychogenic movement disorders: are they the same patients? *Epilepsy Behav*. 2012;25(4):666–9.
385. Kendler KS, Myers J. The genetic and environmental relationship between major depression and the five-factor model of personality. *Psychol Med*. 2010;40(5):801–6.
386. Kamble N, Prashantha DK, Jha M, Netravathi M, Reddy YCJ, Pal PK. Gender and Age Determinants of Psychogenic Movement Disorders: A Clinical Profile of 73 Patients. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol [Internet]*. 2016;1–10.
387. Delnooz CCS, Helmich RC, Toni I, van de Warrenburg BPC. Reduced parietal connectivity with a premotor writing area in writer’s cramp. *Mov Disord*. 2012;27(11):1425–31.
388. Rosset-Llobet J, Candia V, Fàbregas S, Ray W, Pascual-Leone A. Secondary motor disturbances in 101 patients with musician’s dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(9):949–53.
389. Lotze M, Scheler G, Tan HRM, Braun C, Birbaumer N. The musician’s brain: Functional imaging of amateurs and professionals during performance and imagery. *Neuroimage*. 2003;20(3):1817–29.
390. Kostic VS, Agosta F, Sarro L, Tomić A, Kresojević N, Galantucci S, et al. Brain structural changes in spasmodic dysphonia: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;25:78–84.
391. Simonyan K, Ostuni J, Ludlow CL, Horwitz B. Functional but not structural networks of the human laryngeal motor cortex show left hemispheric lateralization during syllable but not breathing production. *J Neurosci*. 2009;29:14912–23.
392. Battistella G, Termsarasab P, Ramdhani RA, Fuertinger S, Simonyan K. Isolated Focal Dystonia as a Disorder of Large-Scale Functional Networks. 2017;27(2):1203–15.
393. Obeso I, Cho SS, Antonelli F, Houle S, Jahanshahi M, Ko JH, et al. Stimulation of the

- pre-SMA influences cerebral blood flow in frontal areas involved with inhibitory control of action. *Brain Stimul.* 2013; 6(5):769-76.
394. Duann J-R, Ide JS, Luo X, Li C -s. R. Functional Connectivity Delineates Distinct Roles of the Inferior Frontal Cortex and Presupplementary Motor Area in Stop Signal Inhibition. *J Neurosci.* 2009; 29(32):10171-9.
395. Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(11):856-69.
396. Aron AR, Poldrack RA. Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *J Neurosci.* 2006;26(9):2424-33.
397. Gallea C, Herath P, Voon V, Lerner A, Ostuni J, Saad Z, et al. Loss of inhibition in sensorimotor networks in focal hand dystonia. *NeuroImage Clin.* 2018; 17:90–7.
398. Mohammadi B, Kollewe K, Samii A, Beckmann CF, Dengler R, Münte TF. Changes in resting-state brain networks in writer's cramp. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(4):840–8.
399. Simonyan K, Ludlow CL. Abnormal activation of the primary somatosensory cortex in spasmodic dysphonia: an fMRI study. *Cereb Cortex.* 2010;20(11):2749–59.
400. Huang X-F, Zhu M-R, Shan P, Pei C-H, Liang Z-H, Zhou H-L, et al. Multiple Neural Networks Malfunction in Primary Blepharospasm: An Independent Components Analysis. *Front Hum Neurosci.* 2017; 11:235.
401. Filip P, Gallea C, Lehericy S, Bertasi E, Popa T, Mareček R, et al. Disruption in cerebellar and basal ganglia networks during a visuospatial task in cervical dystonia. *Mov Disord.* 2017;32(5):757–68.
402. Li Z, Prudente CN, Stilla R, Sathian K, Jinnah HA, Hu X. Alterations of resting-state fMRI measurements in individuals with cervical dystonia. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38(8):4098-4108.
403. Carbon M, Kingsley PB, Tang C, Bressman S, Eidelberg D. Microstructural white matter changes in primary torsion dystonia. *Mov Disord.* 2008;23(2):234–9.

404. Lehericy S, Tijssen M a J, Vidailhet M, Kaji R, Meunier S. The anatomical basis of dystonia: current view using neuroimaging. *Mov Disord.* 2013;28(7):944–57.
405. Pantano P, Totaro P, Fabbrini G, Raz E, Contessa GM, Tona F, et al. A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(1):81–4.
406. Granert O, Peller M, Gaser C, Groppa S, Hallett M, Knutzen A, et al. Manual activity shapes structure and function in contralateral human motor hand area. *Neuroimage.* 2011;54:32–41.
407. Weissbach A, Bäumer T, Brüggemann N, Tadic V, Zittel S, Cheng B, et al. Premotor-motor excitability is altered in dopa-responsive dystonia. *Mov Disord.* 2015;30(12):1705–9.
408. Huang YZ, Trender-Gerhard I, Edwards MJ, Mir P, Rothwell JC, Bhatia KP. Motor system inhibition in dopa-responsive dystonia and its modulation by treatment. *Neurology.* 2006;66(7):1088–90.
409. Mir P, Matsunaga K, Gilio F, Quinn NP, Siebner HR, Rothwell JC. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(11):1906–12.
410. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol.* 1992;453(D):525–46.
411. Carbon M, Kingsley PB, Tang C, Bressman S, Eidelberg D. Microstructural white matter changes in primary torsion dystonia. *Mov Disord.* 2008;23(2):234–9.
412. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS, et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex.* 2005;15(6):854–69.
413. Blood AJ, Tuch DS, Makris N, Makhoulouf ML, Sudarsky LR, Sharma N. White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. *Neuroreport.* 2006;17(12):1251–5.

414. Liuzzi D, Gigante AF, Leo A, Defazio G. The anatomical basis of upper limb dystonia: lesson from secondary cases. *Neurol Sci.* 2016;37(9):1393–8.
415. Zeuner KE, Knutzen A, Granert O, Götz J, Wolff S, Jansen O, et al. Increased volume and impaired function: The role of the basal ganglia in writer’s cramp. *Brain Behav.* 2015;5(2):1–14.
416. Black KJ, Ongür D, Perlmutter JS. Putamen volume in idiopathic focal dystonia. *Neurology.* 1998;51(3):819–24.
417. Etgen T. Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(9):1017–20.
418. Reeves SJ, Grasby PM, Howard RJ, Bantick RA, Asselin MC, Mehta MA. A positron emission tomography (PET) investigation of the role of striatal dopamine (D2) receptor availability in spatial cognition. *Neuroimage.* 2005;28(1):216–26.
419. Kunig G, Leenders KL, Antonini A, Vontobel P, Weindl A, et al. D2 receptor binding in dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol.* 1998;44(5):758–62.
420. Carbon M, Niethammer M, Peng S, Raymond D, Dhawan V, Chaly T, et al. Abnormal striatal and thalamic dopamine neurotransmission: Genotype-related features of dystonia. *Neurology.* 2009;72(24):2097–103.
421. Berman BD, Hallett M, Herscovitch P, Simonyan K. Striatal dopaminergic dysfunction at rest and during task performance in writer’s cramp. *Brain.* 2013;136(12):3645–58.
422. Svetel M, Tomić A, Mijajlović M, Dobričić V, Novaković I, Pekmezović T, et al. Transcranial sonography in dopa-responsive dystonia. *Eur J Neurol.* 2017;24(1):161–6.
423. Ristić AJ, Daković M, Kerr M, Kovačević M, Parojčić A, Sokić D. Cortical thickness, surface area and folding in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Res.* 2015;112:84–91.
424. Labate A, Cerasa A, Mula M, Mumoli L, Gioia MC, Aguglia U, et al. Neuroanatomic correlates of psychogenic nonepileptic seizures: A cortical thickness and VBM study. *Epilepsia.* 2012;53(2):377–85.

425. de Lange FP, Toni I, Roelofs K. Altered connectivity between prefrontal and sensorimotor cortex in conversion paralysis. *Neuropsychologia*. 2010;48(6):1782–8.
426. Vuilleumier P. Brain circuits implicated in psychogenic paralysis in conversion disorders and hypnosis. *Neurophysiol Clin*. 2014;44:323–37.
427. Sharot T, Kanai R, Marston D, Korn CW, Rees G, Dolan RJ. Selectively altering belief formation in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(42):17058–62.
428. Peng D, Shi F, Li G, Fralick D, Shen T, Qiu M, et al. Surface vulnerability of cerebral cortex to major depressive disorder. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120704.
429. Nicholson TR, Aybek S, Kempton MJ, Daly EM, Murphy DG, David a S, et al. A structural MRI study of motor conversion disorder: evidence of reduction in thalamic volume. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(2):227–9.
430. Draganski B, Moser T, Lummel N, Ga S, Bogdahn U, Haas F, et al. Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. 2006;31:951–7.
431. Akiki TJ, Averill CL, Wrocklage KM, Schweinsburg B, Scott JC, Martini B, et al. The Association of PTSD Symptom Severity With Localized Hippocampus and Amygdala Abnormalities. *Chronic Stress*. 2017;1.
432. Canu E, Agosta F, Filippi M. A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease. *Schizophr Res*. 2014;161(1):19–28.
433. Jenkins LM, Barba A, Campbell M, Lamar M, Shankman SA, Leow AD, et al. Shared white matter alterations across emotional disorders: A voxel-based meta-analysis of fractional anisotropy. *NeuroImage Clin*. 2016;12:1022–34.
434. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain. *Neuroimage*. 2002;17(1):77–94.
435. Perez DL, Barsky AJ, Daffner K, Silbersweig DA. Motor and Somatosensory Conversion Disorder: A Functional Unawareness Syndrome? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24:141–51.

436. Tomić A, Petrović I, Pešić D, Vončina MM, Svetel M, Mišković ND, et al. Is there a specific psychiatric background or personality profile in functional dystonia? *J Psychosom Res.* 2017;97:58–62.
437. Berlucchi G. Frontal callosal disconnection syndromes. *Cortex.* 2012;48:36–45.
438. Bushnell MC, Duncan GH. Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues? *Exp Brain Res.* 1989;78(2):415–8.
439. Devinsky O. Delusional misidentifications and duplications: Right brain lesions, left brain delusions. *Neurology.* 2009;72:80–7.
440. Bryant RA, Das P. The neural circuitry of conversion disorder and its recovery. *J Abnorm Psychol.* 2012;121(1):289–96.
441. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain.* 1995;118(Pt 1):279–306.
442. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(2):85-93.
443. Xuan B, Mackie MA, Spagna A, Wu T, Tian Y, Hof PR, et al. The activation of interactive attentional networks. *Neuroimage.* 2016;129:308–19.
444. Friedman AL, Burgess A, Ramaseshan K, Easter P, Khatib D, Chowdury A, et al. Brain network dysfunction in youth with obsessive-compulsive disorder induced by simple uni-manual behavior: The role of the dorsal anterior cingulate cortex. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2017;260:6–15.
445. Diwadkar VA, Asemi A, Burgess A, Chowdury A, Bressler SL. Potentiation of motor sub-networks for motor control but not working memory: Interaction of dACC and SMA revealed by resting-state directed functional connectivity. *PLoS One.* 2017;12(3):1–17.
446. Perez DL, Williams B, Matin N, LaFrance WC, Costumero-Ramos V, Fricchione GL, et al. Corticolimbic structural alterations linked to health status and trait anxiety in functional neurological disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(12):1052-1059.

447. Craig AD. How do you feel - now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(1):59-70.
448. Valet M, Gündel H, Sprenger T, Sorg C, Mühlau M, Zimmer C, et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: A voxel-based morphometric study. *Psychosom Med.* 2009;71(1):49–56.
449. Kennis M, van Rooij SJH, Reijnen A, Geuze E. The predictive value of dorsal cingulate activity and fractional anisotropy on long-term PTSD symptom severity. *Depress Anxiety.* 2017;34(5):410–8.
450. Rinne-Albers MA, Pannekoek JN, van Hoof M-J, van Lang ND, Lamers-Winkelmann F, Rombouts SA, et al. Anterior cingulate cortex grey matter volume abnormalities in adolescents with PTSD after childhood sexual abuse. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017; 27(11):1163-1171.
451. Bryant RA, Felmingham K, Whitford TJ, Kemp A, Hughes G, Peduto A, et al. Rostral anterior cingulate volume predicts treatment response to cognitive-behavioural therapy for posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2008;33(2):142–6.
452. Graff-Radford J, Rubin MN, Jones DT, Aksamit AJ, Ahlskog JE, Knopman DS, et al. The alien limb phenomenon. *J Neurol.* 2013;260(7):1880–8.
453. De Ridder D, Van Laere K, Dupont P, Menovsky T, Van de Heyning P. Visualizing Out-of-Body Experience in the Brain. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1829–33.
454. Edwards MJ, Alonso-Canovas A, Schrag A, Bloem BR, Thompson PD, Bhatia K. Limb amputations in fixed dystonia: A form of body integrity identity disorder? *Mov Disord.* 2011;26(8):1410–4.
455. Tekin S, Cummings JL. Frontal – subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry An update. 2002;53:647–54.
456. Petrović IN, Tomić A, Vončina MM, Pešić D, Kostić VS. Characteristics of two distinct clinical phenotypes of functional (psychogenic) dystonia: follow-up study. *J Neurol.* 2017; 265(1):82-88.
457. Aybek S, Vuilleumier P. Imaging studies of functional neurologic disorders. *Handb*

- Clin Neurol. 2016;139:73–84.
458. Lee S, Ahmed T, Lee S, Kim H, Choi S, Kim DS, et al. Bidirectional modulation of fear extinction by mediodorsal thalamic firing in mice. *Nat Neurosci.* 2012;15(2):308–14.
459. LaBerge D. Attention, Awareness, and the Triangular Circuit. *Conscious Cogn.* 1997;6(2–3):149–81.
460. Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: Personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev.* 2010;20:236-60.

SKRAĆENICE

- ACC – anteriorni cingulatni korteks (engl. *anterior cingulate cortex*)
- AD – autozomno-dominantno
- AEO – apraksija otvaranja očnih kapaka (engl. *apraxia of eyelid opening*)
- ANCOVA – analiza kovarijanse
- ANOVA – analiza varijanse
- AS- Skala za procenu apatije (engl. *Apathy scale*)
- axD – aksijalna difuzivnost
- BDI- Index onesposobljenosti usled blefarospazma (engl. *Blepharospasm Disability Index*)
- BFMRS - Burke-Fahn-Marsden-ova skala – motorni deo i onesposobljenost (engl. *Burke-Fahn-Marsden Rating Scale -motor and disability*)
- BG – bazalne ganglije
- BM – bela masa
- BS – blefarospazam
- BT- botulinski toksin
- CD – cervikalna distonija
- dACC – dorzalni anteriorni cingulatni korteks (engl. *dorsal anterior cingulate cortex*)
- DBS – duboka moždana stimulacija (eng. *Deep brain stimulation*)
- DES-II - Skala za procenu disocijativnih fenomena (engl. *Dissociative Experience Scale*)
- dlPFC – dorzolateralni prefrontalni korteks
- DNSZ – distonija nespecifična za zadatak
- DRD – dopa responsivna distonija
- DSZ – distonija specifična za zadatak
- DT – difuzioni tenzor (engl. *diffusion tensor*)
- dTPS – desna temporoparijetalna spojica
- FA – frakciona anizotropija
- FEF – frontalno očno polje (engl. *frontal eye field*)
- FDR - fokalna distonija ruke
- FiksFunkD – fiksna funkcionalna distonija
- FnevP – funkcionalni nevoljni pokreti
- FNP – funkcionalni neurološki poremećaji
- FokD – fokalna distonija
- FunkD – funkcionalna distonija
- GCH1 gen - GTP ciklohidrolaza 1
- GenD – genetska distonija
- GP- globus pallidus
- GPi – globus pallidus internus
- GS – grafospazam
- HAMA- Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (engl. *Hamilton Anxiety Rating Scale*)
- HAMD - Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (engl. *Hamilton Depression Rating Scale*)
- IFG – inferiorni frontalni girus (lat. *gyrus frontalis inferior*)
- IFOF –inferiorni fronto-okcipitalni fascikulus (lat. *fasciculus fronto-occipitalis inferior*)

- ILF – inferiorni longitudinalni fascikulus (lat. *fasciculus longitudinalis inferior*)
- JRS - Janković-eva skala za procenu blefarospazma (engl. *Jankovic Rating Scale*)
- Kog-cerebelum – kognitivni deo cerebeluma (Crus I i II)
- LTD - dugotrajna depresija (engl. *Long term depression*)
- LTP – dugotrajna potencijacija (engl. *Long term potentiation*)
- MD – srednja difuzivnost (eng. *mean diffusivity*)
- MDN –mediodorzalno jedro talamusa (lat. *nucleus mediodorsalis thalami*)
- MMSE - Mini-mental test (engl. *Mini Mental State Examination*)
- MobFunkD - mobilna funkcionalna distonija
- MR- magnetna rezonanca
- NEO-PI-R - Revidirani upitnik za procenu neuroticizma, ekstroverzije i otvorenosti (engl. *NEO Personality Inventory-Revized*)
- OO – mišić *orbicularis oculi*
- PFC – prefrontalni korteks (eng. *prefrontal cortex*)
- PMDRS -Skala za procenu psihogenih nevoljnih pokreta (engl. *Psychogenic Movement Disorders Rating Scale*)
- PrimD – primarna distonija
- ROI – region od interesa (eng. *region of interest*)
- RSN – moždane mreže u mirovanju (eng. *Resting-state networks*)
- SD – spazmodična disfonija
- SDQ 20 - Upitnik za procenu somatofornne disocijacije (engl. *Somatoforn Dissociation Questionnaire*)
- SLF – superiorni longitudinalni fascikulus (lat. *fasciculus longitudinalis superior*)
- SM – siva masa
- SMA – suplementarna motorna area
- TDT – prag taktilne diskriminacija (engl. *tactile temporal discrimination threshold*)
- THAP1 gen - THAP domen koji sadrži *apoptosis-associated protein 1*, kodira za transkripcioni factor THAP1
- TMS – transkranijalna magnetna stimulacija
- TOR1A gen- torzinska familija 1 član A, kodira za TorsinA
- TS – lat. *Torticollis spasmodica*
- TWISTRs - Toronto Western skala za procenu spazmodičnog tortikolisa (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*)
- UDRS - Unifikovana skala za procenu distonije (engl. *Unified Dystonia Rating Scale*)
- vmPFC – ventromedijalni prefrontalni korteks (engl. *prefrontal cortex*)
- WCRS - Skala za procenu grafospazma (engl. *Writer's Cramp Rating Scale*)

BIOGRAFIJA KANDIDATA

Aleksandra Tomić rođena je 23.04.1981. godine u Valjevu, gde je završila osnovno školovanje i Valjevsku gimnaziju.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 2000., a diplomirala 2007. god. sa prosečnom ocenom 8.17. Na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije angažovana je od decembra 2007. godine. Specijalistički ispit iz neurologije sa maksimalnom ocenom položila je januara 2016. godine i angažovana je kao neurolog Odeljenja za neurodegenerativne bolesti i nevoljne pokrete (IV kliničko odeljenje), kao i Kabineta za terapijsku primenu botulinskog toksina Klinike za neurologiju. Izabrana je za kliničkog asistenta katedre za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu 2017. god.

Poslediplomske studije upisala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2008. godine. Dve godine kasnije, odbranila je završni rad akademske specijalizacije iz neurologije sa temom „Kliničke, genetske, epidemiološke i radiološke karakteristike obolelih od Vilsonove bolesti“, pod mentorstvom prof. dr Marine Svetel, i potom upisala doktorske studije iz neurologije na istom fakultetu. Od 2008. godine učestvuje kao istraživač-saradnik na projektima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije iz oblasti neurodegenerativnih bolesti. Usavršavala se 2010. god. tokom 8 nedelja na Neurološkoj klinici Univerzitetske bolnice u Pragu (Republika Češka), pod mentorstvom prof. Evžena Ružičke, i 2017. god. tokom 5 meseci u Bolnici San Raffaele, Univerzitet Vita-Salute, Milano, u istraživačkoj jedinici za neuroimidžing pod rukovodstvom prof. Masima Filipija.

Autor je i koautor većeg broja radova objavljenih u naučnim časopisima koji se citiraju na *PubMed*-u. Imala je usmene i poster prezentacije na domaćim i stranim kongresima, predavanja po pozivu, kao i predavanja u okviru programa kontinuirane medicinske edukacije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Dobitnica je nagrade za najbolji poster na Nacionalnom kongresu neurologa (Beograd, Srbija, 2017. god.)

Član je Svetskog udruženja za Parkinsonovu bolest i nevoljne pokrete (MDS), Evropskog udruženja neurologa (EAN), Društva neurologa Srbije (DNS), Društva mladih neurologa Srbije (DMNS), kao i Srpskog lekarskog društva (SLD).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana Aleksandra Tomić

broj upisa NE-02/10

Izjavljujem

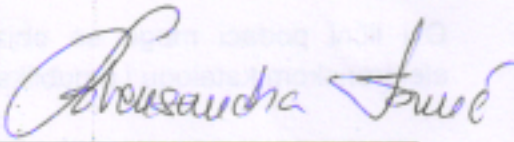
da je doktorska disertacija pod naslovom

Morfološko-kliničke korelacije u različitim formama distonije

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.04.2018.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Aleksandra Tomić

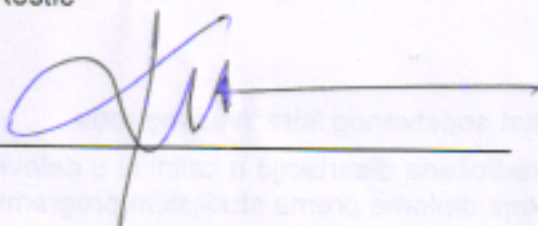
Broj upisa NE-02/10

Studijski program Neurologija

Naslov rada: **Morfološko-kliničke korelacije u različitim formama distonije**

Mentor: Akademik prof. dr Vladimir Kostić

Potpisani _____



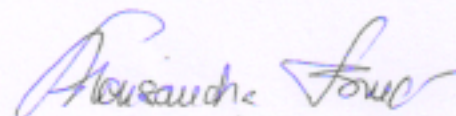
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.04.2018.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Morfološko-kliničke korelacije u različitim formama distonije

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

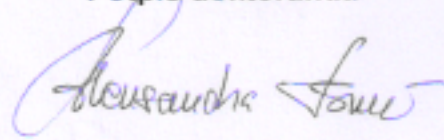
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 25. 04. 2018.

Potpis doktoranda



1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.