

Duboka mozgovna stimulacija u liječenju distonija u pedijatrijskoj i odrasloj dobi

Grabarić, Gracia

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:878883>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Gracia Grabarić

**Duboka mozgovna stimulacija u liječenju distonija u
pedijatrijskoj i odrasloj dobi**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za neurokirurgiju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Darka Chudyja i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

BFMDRS – eng. “Burke – Fahn - Marsden Dystonia Rating Scale”

BFMDS – eng. “Burke-Fahn-Marsden Disability Scale”

BFMMS – eng. “Burke-Fahn-Marsden Movement Scale”

CT – kompjuterizirana tomografija

DBS - engl. “deep brain stimulation”, duboka mozgovna stimulacija

DRD - eng. “dopa - responsive dystonia”, na L-dopu osjetljiva distonija

DYT – distonija

GABA - gama-aminomaslačna kiselina

GPe – lat. globus pallidus externus

GPI – lat. globus pallidus internus

GTP – gvanozin trifosfat

MRI – magnetska rezonancija

NBIA – eng. “neurodegeneration with brain iron accumulation type 1”

PKAN – eng. “pantothenate kinase-associated neurodegeneration”

STN – subtalamička jezgra, lat. nucleus subthalamicus

THA1 – eng. “thanatos-associated protein domain containing apoptosis-associated protein 1”

TOR1A - torzin 1A

Sadržaj

1. Sažetak.....	I
2. Summary.....	II
3. Uvod	1
4. Načela funkcioniranja duboke mozgovne stimulacije.....	2
4.1. Hipoteza ekscitacijskog učinka DBS-a.....	2
4.2. Hipoteza inhibicijskog učinka DBS-a.....	2
5. Općenito o distonijama i njihova podjela	4
5.1. Etiološka podjela.....	4
5.2. Klinička podjela	6
6. Patofiziologija distonija.....	8
6.1. Strukturalne promjene.....	8
6.2. Promjene neuralnih puteva	9
6.3. Mehanizam gubitka inhibicije.....	9
6.4. Abnormalnost senzoričkog i motoričkog sustava te sensorimotorne integracija	10
6.5. Neuroplastičnost	10
6.6. Neurotransmiterski poremećaji.....	11
7. Primarne distonije.....	13
8. Procjena težine distonija.....	14
9. Liječenje distonija.....	20
9.1. Konzervativno liječenje u pedijatrijskoj dobi.....	20
9.2. Konzervativno liječenje u odrasloj dobi	23
9.3. Operativno liječenje distonija	26
9.4. Duboka mozgovna stimulacija u pedijatrijskoj dobi	29
9.5. Duboka mozgovna stimulacija u odrasloj dobi.....	36

9.5.1.	Nuspojave i komplikacije duboke mozgovne stimulacije	39
9.5.2.	Duboka mozgovna stimulacija - postupak	41
9.6.	Ostale terapijske opcije	46
10.	Zaključak.....	47
11.	Zahvale.....	48
12.	Literatura.....	49
13.	Životopis	62

1. Sažetak

Duboka mozgovna stimulacija u liječenju distonija u pedijatrijskoj i odrasloj dobi

Duboka mozgovna stimulacija, dobro poznata metoda liječenja Parkinsonove bolesti, danas predstavlja važnu terapijsku opciju za razne bolesti. Među ostalim, ima i ulogu u liječenju distonija. Distonije su poremećaji pokreta koji se karakteriziraju stalnim ili povremenim kontrakcijama mišića, uzrokujući ponavljajuće pokrete ili abnormalne položaje dijelova tijela. Distonije se mogu dijeliti prema uzroku ili prema dijelovima tijela koji su zahvaćeni. Iako točan patofiziološki mehanizam u mozgu koji uzrokuje distoničke simptome nije potpuno razjašnjen, razvijene su različite teorije – od strukturalnih i funkcionalnih promjena mozga do ideje da je neuroplastičnost možda ključni faktor. Primarne distonije imaju genetički uzrok, a postoji niz opcija za liječenje djece i odraslih pacijenata. To može uključivati konzervativne farmakološke pristupe ili operacijske metode, pri čemu je duboka mozgovna stimulacija važna terapijska opcija. Također, svake se godine pojavljuju nova istraživanja koja bi mogla oblikovati budućnost liječenja ovog poremećaja. Važno je napomenuti da kod pacijenata s distonijom može doći do značajnog narušenja svakodnevnog funkcioniranja i kvalitete života. Stoga, ako se konzervativne metode ne pokažu učinkovitima, treba razmotriti opciju duboke mozgovne stimulacije, terapije koja se pokazala sigurnom i iznimno učinkovitom u liječenju primarnih distonija.

2. Summary

Deep brain stimulation in the treatment of dystonia in pediatric and adult age

Deep brain stimulation, a well-known treatment method for Parkinson's disease, has now become an important therapeutic option for various diseases. Among other uses, it plays a crucial role in the treatment of dystonias. Dystonias are movement disorders characterized by constant or intermittent muscle contractions, causing repetitive movements or abnormal body postures. Dystonias can be classified based on their cause or the parts of the body affected. Although the exact pathophysiological mechanism in the brain causing dystonic symptoms is not fully elucidated, various theories have been developed—from structural and functional brain changes to the idea that neuroplasticity may be a key factor. Primary dystonias have a genetic cause, and there are various treatment options for both children and adult patients. This may include conservative pharmacological approaches or surgical methods, with deep brain stimulation being an important therapeutic option. Additionally, each year brings new research that could shape the future of this disorder's treatment. It is important to note that patients with dystonia may experience significant impairment in daily functioning and quality of life. Therefore, if conservative methods are not effective, the option of deep brain stimulation should be considered, as it has proven to be safe and highly effective in treating primary dystonias.

3. Uvod

Povijest moderne duboke mozgovne stimulacije počinje u Francuskoj s Parkinsonovom bolesti i neurokirurgom Alimom Benabidom te neurologom Pierreom Pollakom (1,2). Navedeni stručnjaci su u 80-im godinama prošlog stoljeća prvi pokušali električnom stimulacijom smanjiti intenzitet motoričkih simptoma izraženih u Parkinsonovoj bolesti. Koristeći stimulaciju subtalamičke jezgre u pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti, uistinu su primijećena poboljšanja glede akinezije i rigiditeta. (3)

Duboka mozgovna stimulacija (DBS) je danas važna neurokirurška metoda koja u poremećajima pokreta ima brojne primjene poput terapije Parkinsonove bolesti (4–6), esencijalnog tremora (7,8) te distonija (9–13,13–15). DBS se također primjenjuje i u liječenju određenih psihijatrijskih bolesti u drugim zemljama poput opsesivno-kompulzivnog poremećaja (16,17), Touretteovog sindroma (18), tardivne diskinezije (19) i depresije (20–22). Postoje i istraživanja u tijeku poput primjene DBS-a kod bipolarnog poremećaja (23), a unatoč tome što još nema dovoljno dokaza vezano uz efikasnost i specifikacije same neuromodulacije, čini se obećavajućom tehnikom za tretiranje psihijatrijskih poremećaja. Dodatno, neke od primjena uključuju tretiranje epilepsija koje ne reagiraju na farmakološko liječenje (24) te glavobolja poput kratkotrajnih jednostranih neuralgiformni napadaja glavobolje praćenih konjunktivalnom injekcijom i lakrimacijom (25,26). Uočen pozitivan efekt pronalazi se i kod poremećaja svijesti poput minimalno svjesnog stanja i vegetativnog stanja uzrokovanog traumatskom ozljedom mozga ili hipoksičnom encefalopatijom važnost ove indikacije počiva na činjenici da takva stanja imaju male šanse spontanog oporavka svakodnevnih životnih funkcija (27).

Cilj ovog diplomskog rada je razraditi učinkovitost i sigurnost duboke mozgovne stimulacije za liječenje primarnih distonija u pedijatrijskoj i odrasloj dobi.

4. Načela funkcioniranja duboke mozgovne stimulacije

Sustav koji se koristi za DBS tipično uključuje pulsni generator koji se postavlja supkutano ispod ključne kosti, a on je dalje supkutano pomoću žice povezan sa samim elektrodama. Elektrode se stereotaktički implantiraju u mozak uni- ili bilateralno. Iako su uz dobru selekciju pacijenata efekti DBS-a nedvojbeni, nema sigurnog i pouzdanog objašnjenja mehanizma djelovanja ove terapijske opcije (28).

O mehanizmu djelovanja postoje brojne hipoteze; od onih kompleksnijih koje zagovaraju da prilikom DBS-a razdvajanjem ulaznih i izlaznih signala neurona dolazi do poremećaja nenormalnog protoka informacija kroz mjesto stimulacije (29), pa sve do jednostavnijih i bazičnijih teorija.

Je li mehanizam DBS-a posljedica ekscitacije ili pak inhibicije neuronalne aktivnosti na ciljnom mjestu postavljanja elektroda, jedno od osnovnih pitanja koje se može postaviti

4.1. Hipoteza ekscitacijskog učinka DBS-a

Sama riječ “stimulacija” može navesti na to da je u pitanju ekscitacija neuronskih krugova te je to bio prvi pretpostavljen mehanizam DBS-a. Postoje dokazi koji idu u prilog ovoj teoriji, uključujući istraživanje otpuštanje neurotransmitora u stimuliranim regijama mozga. Postoje dokazi za to da stimulacijom globusa pallidusa pars interna (GPi) dolazi do aktivacije inhibitornih puteva prema talamusu (30). Studije također pokazuju da STN stimulacijom dolazi do njene aktivacije, što onda mijenja obrasce okidanja neurona u GPi (30). Nadalje, postoje i dokazi koji pokazuju da pri stimulaciji GPi dolazi do ekscitacije terminalnih aksona strijatuma ili eksternalnog globusa pallidusa, što onda otpuštanjem GABA neurotransmitera uzrokuje inhibiciju u GPi (31). Došlo je i do razvoja teorija da zapravo aktivacijom sinapsa neurona na lokalnoj razini, pomoću visokofrekventne stimulacije, dolazi do funkcionalne inaktivacije/deaferencijacije željenog postsinaptičkog područja (32). Ovu funkcionalnu deaferencijaciju neki objašnjavaju pretpostavkom da dolazi do deplecije neurotransmitera (33). Neurokemijski učinci DBS-a također su istraživani, ali problem je što su dokazani samo u kratkim vremenskim odsječcima (sekunde ili minute), što ne može objasniti djelovanje ove terapije godinama (34).

4.2. Hipoteza inhibicijskog učinka DBS-a

Moguće je pretpostaviti da do inhibicijskog (ili ekscitacijskog) učinka dolazi jednostavno zbog aktivacije različitih neurona gdje posljedično (ovisno o njihovom neurotransmitorskom profilu)

dolazi do inhibicije ili aktivacije (35). Također ima smisla pretpostaviti da je u pitanju mehanizma DBS-a zapravo i direktna inhibicija već navedenih puteva, s obzirom na to da su ovoj tehnici prethodile tehnike fizičkog uništavanja neurona poput palidotomije i talamotomije. Svakako, iako dvije terapijske opcije imaju isti krajnji rezultat, to ne znači da im je ujedno i mehanizam isti. Još jedna činjenica koja može navesti na zaključak da je u pitanju inhibicija je zapravo i sam patofiziološki tijek Parkinsonove bolesti. S obzirom na to da substantia nigra biva mjesto degeneracije dopaminergičkih neurona, to dovodi do hiperaktivnosti internalnog dijela globusa pallidusa(36). Stimulacija tog područja dovodi do efektivnog rješenja za simptome Parkinsonove bolesti, pa bi se moglo pretpostaviti da dolazi do inhibicije GPi. Nadalje, pomoću pozitronske emisijske tomografije moguće je procijeniti protok krvi kroz određene dijelove mozga. Kod GPi stimulacije pokazano je da dolazi do povećanja protoka u ipsilateralnoj premotornoj kori, pri čemu dolazi do poboljšanja simptoma kod Parkinsonove bolesti. Ovo bi moglo značiti da dolazi do prekida aktivnosti bazalnih ganglija koji inhibiraju područja u mozgu bitna za inicijaciju pokreta (37).

Iako ovo nisu sve teorije koje bi mogle objasniti kakav učinak DBS ima na mozak, trenutno stajalište je da se radi o multifaktorijalnom neuromodulatornom mehanizmu (38).

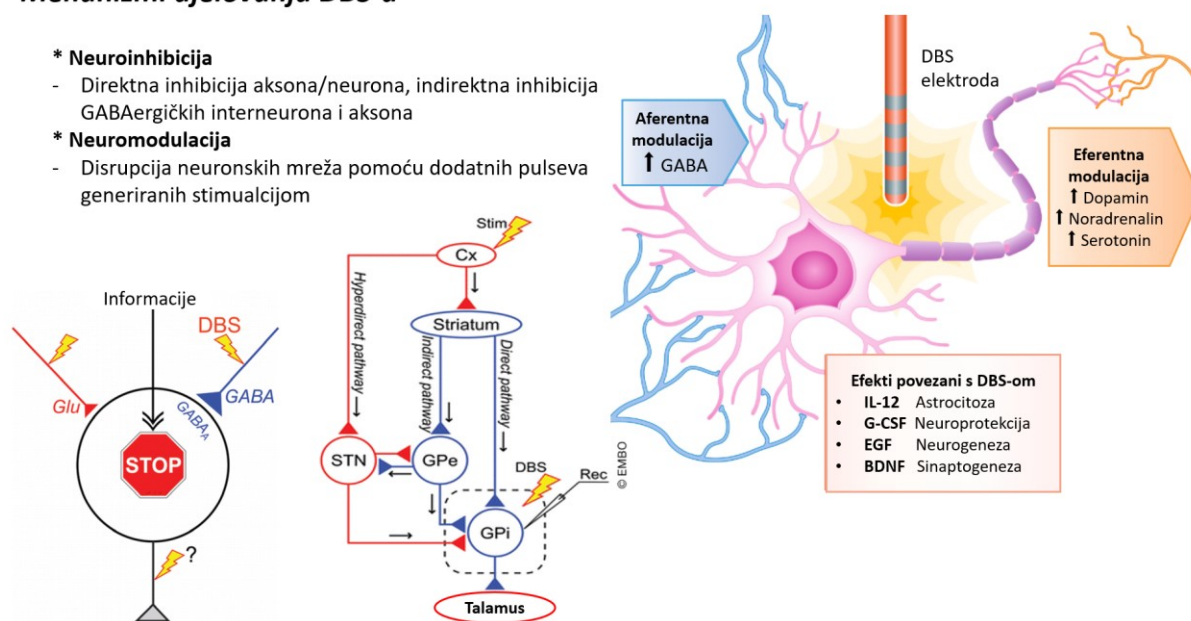
Mehanizmi djelovanja DBS-a

* Neuroinhibicija

- Direktna inhibicija aksona/neurona, indirektna inhibicija GABAergičkih interneurona i aksona

* Neuromodulacija

- Disrupcija neuronskih mreža pomoću dodatnih pulseva generiranih stimulacijom



Slika 1. Slikovni prikaz mehanizama djelovanja DBS-a – shema preuzeta i prevedena iz članka Jakobs et al. (2019), slika 6 (39).

5. Općenito o distonijama i njihova podjela

Distonija je “poremećaj pokreta karakteriziran trajnim nevoljnim ili povremenim kontrakcijama mišića koje uzrokuju abnormalne, trajne, često ponavljajuće pokrete, položaje ili oboje”.(40) Pokreti koji nastaju u distonijama obično prate neki uzorak, pri čemu dolazi do uvijanja, ponekad popraćenih tremorom. Često ovi simptomi budu egzacerbirani pokušajima aktivacije zahvaćenih mišićnih skupina (41) .

S obzirom na to da pojam distonija obilježava jako raznoliku skupinu bolesti, iznimno je teško pričati o općenitoj prevalenciji. Kod primarnih distonija, smatra se da prevalencija iznosi oko 16.4 na 100 000 ljudi (42).

Današnja klasifikacija uključuje dva načina razvrstavanja vrsta distonija – prema etiologiji i prema kliničkim obilježjima (40).

5.1. Etiološka podjela

Etiologija bolesti nije uvijek najjasnija i ove informacije periodično se nadopunjuju relevantnim saznanjima. Etiološka klasifikacija uključuje obrazac nasljeđivanja (genetički testovi) i anatomske promjene (patološka ili slikovna dijagnostika).

Što se tiče anatomske promjene, važno je naglasiti da kod “primarnih” distonija nema jasnih znakova neurodegeneracije na obdukciji, što ne znači da ne postoje manji strukturalni defekti nedostupni zaključcima obdukcijske obrade. Kod slikovne dijagnostike postoje dokazi promjena u mozgu koje se pripisuju sindromima. Prema anatomskim promjenama distonije se mogu svrstati na degenerativne i nedegenerativne oblike, s posebnom skupinom distonija kod kojih se nalaze statičke lezije bez progresivne degeneracije.

Ovisno o nasljeđivanju, postoje nasljedne i nenasljedne distonije. Nasljedne distonije uključuju one naslijeđene autosomno dominantno, autosomno recesivno, X-vezano i mitohondrijski.

Tablica 1. Nasljedne distonija – primjeri tipova ovisno o vrsti nasljeđivanja

Autosomno dominantno nasljeđivanje	Autosomno recesivno nasljeđivanje	X-vezano nasljeđivanje	Mitohondrijsko nasljeđivanje
<ul style="list-style-type: none"> - DYT1 - DYT5 - DYT6 - DYT11 - Distonija-parkinsonizam s brzim početkom (lokus DYT12) - neuroferitinopatija (NBIA3) - dentorubralno-palidoluzijanska atrofija - Huntingtonova bolest 	<ul style="list-style-type: none"> - Wilsonova bolest - PKAN - PLAN - Tip 2 juvenilne Parkinsonove bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> - Lubag (lokus DAT3) - Lesch-Nyhan sindrom - Mohr-Tranebjaerg sindrom 	<ul style="list-style-type: none"> - Leigh sindrom - Leberova optička atrofija i distonija

Prevalencija najčešćeg oblika nasljedne distonije (DYT-TOR1A) je u rasponu od 18 do 26 na 100 000.(43)

Nenasljedne distonije uključuju one koje su nastale stečenim putem ili pak idiopatske distonije.

Stečene distonije mogu biti uzrokovane perinatalnim traumama mozga (diskinetička cerebralna paraliza), infekcijama (virusni encefalitis), lijekovima (levodopa i blokatori receptora dopamina), toksinima (mangan, kobalt), vaskularnim incidentima (ishemija, hemoragija), neoplastičnim uzrocima (tumor mozga), ozljedama mozga (ozljede glave, operacije) ili pak psihogenim uzrocima.

Idiopatske distonije bez poznatog uzroka uključuju sporadične slučajeve, slučajeve s uočenim obiteljskim obrascem te mnoge nesvrstane slučajeve oblike fokalnih ili segmentalnih distonija koji se prvi put ispolje tek u odrasloj dobi.

5.2. Klinička podjela

U kliničku procjenu spadaju dob nastanka distonije, zahvaćenost tijela odnosno distribucija simptoma, dinamika simptoma u kontekstu vremena, postojanje simptoma uz druge bolesti kretanja i druge neurološke simptome.

Dob pojave simptoma prepoznata je kao faktor koji nosi veliku važnost (još i prije detaljnog opisa same distonije), no različite podjele po ovom pitanju imaju svoje manjkavosti. Najprije su se distonije razdvajale na one nastale u djetinjstvu i one nastale u odrasloj dobi s granicom postavljenom na 26 godina, što je netipično za ostale definicije "odraslog doba". S vremenom je uvedena podjela na više dobnih skupina poput: 0-12 godina - djetinjstvo, 12-20 godina - adolescencija i >20 godina – odrasla dob. Predloženo je i korištenje pet skupina: rođenje-2 godine, 3-12 godina, 13-20 godina, 21-40 godina i >40 godina

Prema zahvaćenosti tijela distonijom, prepoznata je klasifikacija koja je klinički značajna za dijagnostiku i terapiju. Dodatno, ova je klasifikacija korisna za opis progresije simptoma procjenom zahvaćenosti tijekom višegodišnjih praćenja pacijenata. Predložene definicije uključuju:

- Fokalna distribucija – zahvaćena je jedna regija tijela, npr. cervikalna distonija
- Segmentalna distribucija – zahvaćene su dvije i više regija tijela, npr kranijalna distonija koja uključuje blefarospazam i zahvaćenost donjeg dijela lica
- Multifokalna distribucija – zahvaćene su dvije ili više regija, ali one se ne nalaze u kontinuitetu na tijelu
- Generalizirana – zahvaćen je trup i barem još dva dijela tijela, važno je ustanoviti je li prisutno zahvaćanje jedne ili obje noge i razlikovati te skupine
- Hemidistonija – zahvaćeno je više regija na jednoj strani tijela (ovo se najčešće vidi prilikom stečene traume na kontralateralnoj hemisferi mozga)

Pod promjenama koje pratimo tijekom vremena podrazumijevamo varijacije simptoma. Primjerice, promjene na dnevnoj razini često su povezane s vanjskim okidačima pogoršanja

simptoma i kompenzatornim mehanizmima. Iznimno je važno naznačiti progresiju simptoma (koja može i ne mora biti prisutna te tako opisujemo statičku i progresivnu distoniju). Neke distonije mogu biti specifično vezane uz neki zadatak, radnju ili se pak pojavljivati potpuno spontano. Od ovih je bitno razlikovati i paroksizmalnu distoniju koja traje i nakon što se prestane s radnjom koja služi kao okidač (za razliku od onih specifičnih za pojedinu radnju/zadatak). Ovisno o varijabilnosti distonije, razlikujemo četiri skupine: perzistentnu (svaki dan su simptomi jednakog trajanja), specifičnu za radnju (simptomi se javljaju prilikom te radnje), diurnalne varijacije (postoji uzorak koji prati određena doba dana odnosno cirkadijani ritam pacijenta) te paroksizmalne distonije (epizode uzrokovane nekim okidačem, no vraćaju se spontano u asimptomatsko stanje). Ove karakteristike mogu značajno utjecati na izbor dijagnoze i terapije.

Distonije također mogu biti izolirane gdje je distonija (potencijalno uz tremor) jedina promjena u kliničkom statusu, ali mogu se pojavljivati uz druge bolesti pokreta poput mioklonusa i parkinsonizma.

Bitno je klinički opisati i druge sistemske, a pogotovo neurološke manifestacije koje mogu pobliže dati informaciju radi li se o jednostavnijem obliku distonije ili pak sindromu. Iako je prisutna jako velika varijabilnost među različitim distonijama, izdvajaju se:

- Generalizirana izolirana distonija s ranim početkom – distonija koja se pojavljuje u djetinjstvu te često brzo dođe do generalizirane forme, a može biti s poznatim genetičkim uzrokom ili bez njega. Najbolji primjer je distonija s mutacijom DYT1 gena koji kodira protein Torzin A.
- Fokalna ili segmentalna izolirana distonija s početkom u odrasloj dobi – najčešće cervikalna distonija, blefarospazam i distonija ruke/distonija pisca koje najčešće počinju u 50-im godinama života
- Distonija – parkinsonizam – ovdje spadaju na L-dopu osjetljiva distonija, Wilsonova bolest, DYT12, neuroferitinopatija...
- Mioklonus distonija – distonija koju prati mioklonizmi (nevoljni trzajevi mišića vidljive kao kratke, udarne pokrete)

6. Patofiziologija distonija

Što se tiče same patogeneze nastanka ovog poremećaja pokreta, opisano je više mehanizama:

6.1. Strukturalne promjene

Mnoge studije su provedene s ciljem identifikacije strukturalnih abnormalnosti u distonijama različitog tipa. Kod idiopatskih fokalnih distonija je pronađeno povećanje putamena za oko 10% (44). Promjene volumena putamena su se pokazale povezanima i s težinom kliničke slike kod mioklonus distonije (45). Kod fokalne distonije ruke pronađeno je i povećanje sive tvari u primarnoj somatosenzornoj kori koja odgovara području ruke. Također je pronađeno i nešto manje značajno povećanje područja za ruku u primarnoj motornoj kori mozga (46). Traktografijom je u primarnoj distoniji pokazano da postoje promjene u integritetu cerebelotalamičkokorikalnih vlakana, do čega vjerojatno dolazi tijekom razvoja. Posljedično smanjenju integriteta tih veza povećava se motorička aktivacija, odnosno gubi se inhibicija na razini moždane kore (47). Otkrivene su i mikrostrukturalne razlike u integritetu ovih vlakana kod oboljelih, ali i kod zdravih osoba koje imaju genetičku podlogu za razvoj distonija te ih se može povezivati s penetrantnošću same bolesti (48). Zahvaćenim se pokazao i mali mozak u npr. blefarospazmu, gdje je dokazan gubitak Purkinje neurona (49). Moguće je da su upravo mali mozak i bazalni ganglije ključni ili barem da njihova abnormalna interakcija ima utjecaj na etiologiju različitih distonija. Što se tiče promjena u motoričkom i senzoričkom sustavu, one bi mogle biti samo posljedica disfunkcije bazalnih ganglija. Također, dokazi pokazuju da su promjene malog mozga vjerojatno u topografskom preklapanju s distoničkim simptomima (50).

Glavni problem kod ove etiološke teorije je to što se kod distonija ne pronalaze konzistentni dokazi promjena pojedinih dijelova mozga, odnosno degeneracije neurona.(51–53) Izostanak konzistentnih dokaza upućuje na to da je distonija poremećaj koji nastaje kao rezultat abnormalne funkcije neuronskih puteva, a u pitanje se dovode razni dijelovi mozga uključujući moždano deblo, mali mozak i bazalne ganglije (54). Također, nisu isključeni ni talamus ni dijelovi korteksa, ovisno o pojedinoj distoniji (55,56). Upravo zbog te anatomske raznolikosti u dokazima, danas se distonije često definiraju u proširenom opsegu – distonije uzrokuju poremećaji velikih mreža neuronskih krugova raznih dijelova mozga (57,58).

6.2. Promjene neuralnih puteva

Druga teorija je također djelomično temeljena na patologiji, ali i na terapijskom efektu DBS-a te se fokusira na nefunkcionalnost bazalnih ganglija. S obzirom na to da se smatra da veliki i mali mozak primarno proizvode i koordiniraju voljne pokrete, a bazalni gangliji su bitni u inhibiciji motoričkih mehanizama koji bi interferirali sa željenim pokretom, ova teorija ima svoje uporište. Nemogućnost potrebne inhibicije motoričkih centara može rezultirati usporenošću, abnormalnim zauzimanjem položaja te nevoljnom aktivnosti mišićnih skupina (59). Pomoću PET-CT-a može se prikazati i metabolička aktivnost bazalnih ganglija te je dokazana pojačana aktivnost u lentiformnoj jezgri i premotoričkom području kore u primarnim distonijama. Tako se hiperkinetski poremećaj pojavljuje zbog pojačane aktivnosti direktno putameno-palidalnog inhibitornog puta u mozgu (60). Kod distonija poput cervikalne distonije i blefarospazma pronalaze se promjene u funkcionalnoj povezanosti malog mozga i bazalnih ganglija, čime se zapravo radi o disfunkciji cijelog neuronskog kruga mali mozak – talamus – senzomotorički korteks. Ovo govori u prilog tome da fokalna distonija nije samo rezultat anatomskih promjena bazalnih ganglija, već da dolazi do narušavanja funkcionalnosti na više razina u mozgu (61).

6.3. Mehanizam gubitka inhibicije

Gubitak inhibicije ne odnosi se samo na funkcioniranje bazalnih ganglija, već je dokazan i na razini kralježnične moždine, produljene moždine i korteksa, što posljedično dovodi do neželjenih trzajeva mišića, odnosno poremećaja pokreta. Gubitak inhibicije također može uzrokovati manjkavost senzoričkog sustava i senzomotorne integracije – tada se primarne distonije objašnjavaju teorijom koja nalaže da zbog genetičkog obrasca dolazi do gubitka inhibitornih interneurona, čime se stvara podloga da osoba razvije distoniju (58). Recipročna inhibicija između dva mišića koji rade suprotne kretnje se odvija na razini kralježnične moždine te je poremećena kod generaliziranih, ali i kod nekih fokalnih distonija (62). Kod cervikalne distonije se pretpostavlja da je u podlozi disfunkcija produljene moždine bilo na strukturalnoj ili funkcionalnoj razini (63). Zanimljivo je da kod fokalne distonije ruke te blefarospazma dolazi do smanjenja intrakortikalne inhibicije i na zahvaćenoj, ali i na zdravoj strani. Smanjena je ekscitabilnost kortikalnih inhibicijskih krugova neurona, što onda može dovesti do ekscesivnih kontrakcija mišića kod pokušaja izvođenja radnji sa zahvaćenih dijelom tijela (64). Također, poremećaj

kortikalne inhibicije se ne pronalazi samo na području koje predstavlja zahvaćen dio tijela, već i u okolnim dijelovima mozga, što također može pridonijeti mehanizmu nastanka poremećaja pokreta (65).

6.4. Abnormalnost senzoričkog i motoričkog sustava te sensorimotorne integracija

Već spomenut senzorni poremećaj često se pronalazi kod fokalne distonije ruke, a u pitanju su prostorna i vremenska senzorna diskriminacija (66). Prostorna diskriminacija se i kod drugih fokalnih distonija pokazala poremećenom iako je u pacijenata s DYT1 distonijom očuvana, što može ukazati na važnu temeljnu razliku fokalne od generaliziranih distonija (67). Također, kod fokalne distonije ruke, ali i kod blefarospazma, pronađeno je smanjenje intrakortikalne inhibicije u području kore koja predstavlja mišiće ruke (68). Osim toga, opaženo je i povišenje kortikalne facilitacije u okolnom motoričkom korteksu (68). Zbog svega navedenog, ova teorija može nadopuniti teoriju koja se fokusira na bazalne ganglije kao centar poremećaja. Moglo bi se zaključiti da poremećaj komunikacije bazalnih ganglija s motoričkom korom dovodi do promjene odgovora kortikalnih motoneurona tijekom aktivacije voljne muskulature (64,69).

6.5. Neuroplastičnost

Kod fokalnih distonija pokazalo se da je plastičnost sensorimotornog područja poremećena, što bi također mogao biti jedan od čimbenika nastanka distonija (70,71). Dokazana je abnormalna organizacija uobičajene homunkularne organizacije u području koje odgovara prstu u primarnom somatosenzoričkom korteksu (72). Osim samog sensorimotoričkog korteksa, spominju se i modifikacije neuronskih krugova bazalnih ganglija, gdje bi neuroplastičnost mogla biti uzrok nastanku abnormalnih kretnji (73). Ova teorija bi također mogla razjasniti učinak okoliša na razvoj distonija, što je važno zbog nepotpunog podudaranja genotipa s fenotipom kod različitih slučajeva. Mehanizam se može usporediti s klasičnom hipotezom dvaju pogodaka te se može pretpostaviti iz prikupljenih dokaza (74). Dodatno, to može potvrditi i dokaz da se poremećaj u plastičnosti ne pronalazi samo u oboljelih s odgovarajućom genetičkom mutacijom, već i u zdravih nositelja mutiranog gena (75). Česta metoda kojom se procjenjuje plastičnost u distonijama je parna asocijativna stimulacija, pri čemu se efekt u različitim studijama nije mogao uniformno replicirati.

Zbog te varijacije rezultata, pogotovo s uključivanjem studija koje provode drugačije protokole za procjenu neuroplastičnosti, treba postojati oprez kod zaključaka na ovu temu (76).

6.6. Neurotransmitterski poremećaji

Gubitak inhibicije u sensorimotoričkom korteksu i malom mozgu te gubitak okolne inhibicije i neuroplastične promjene bi mogle biti uzrokovane neurotransmisivskim poremećajem. Konkretno, u studiji od 18 pacijenata oboljelih od fokalne distonije ruke je pokazan poremećaj u GABA neurotransmitorskom sustavu te se zaključilo da upravo ta spoznaja možda igra ključnu ulogu u funkcionalnoj neravnoteži striato-cerebelo-kortikalnih krugova (77). Osim GABAergičkog sustava koji je važan upravo u procesima neuroplastičnosti, u svezu s distonijom dovodi se i dopamin. Dopaminska disfunkcija potencijalno je najvažniji dio poremećaja neurotransmitora, ali češće u domeni sekundarnih distonija. Primarne distonije ne reagiraju toliko efektivno na dopaminergičke lijekove poput npr. na L-dopu osjetljiva distonija, a nisu ni uzrokovane lijekovima koji blokiraju dopaminske receptore poput antipsihotika (što se događa kod tardivne distonije). Bez obzira na to, postoje studije na temu primarnih distonija koje prikazuju poremećaj D2 receptora u npr. putamenu, a i u zdravih nositelja gena za DYT1 distoniju nalazi se smanjeno vezanje na D2 receptore u oko 15% slučajeva. Ovo ukazuje na to da same promjene u dopaminergičkom sustavu ne moraju direktno uzrokovati ispoljavanje simptoma distonije. Kod primarnih distonija može se govoriti i o kolinergičkom utjecaju, pogotovo jer se one mogu liječiti antikolinergičkim lijekovima. To ne mora nužno biti pokazatelj etiologije, ali može ukazivati na moguću modifikaciju simptoma. Također je moguće i ispreplitanje kolinergičkog s dopaminergičkim sustavom te njihova međusobna povezanost pri uzrokovanju simptoma distonije (78). Kolinergički interneuroni se mogu smatrati ključnima za indukciju sinaptičke plastičnosti, odnosno sudjelovati u razvoju poremećaja motorike. S druge strane, kod distonije smanjeno strijatalno dopaminergičko signaliziranje dovodi do aktivacije ovih interneutona te može dovesti do strukturalnih promjena i razvoja simptoma (79).

Nažalost, patofiziologija distonija još uvijek nije jasna. Iako postoje brojne teorije koje se međusobno preklapaju, temeljni mehanizam još uvijek nije poznat (80).

Što se tiče genetičke komponente, kod DYT1 distonije (najčešće nasljedne primarne distonije), pronalazi se mutacija TOR1A gena. Posljedično tome gubi se glutamatni ostatak karboksi-

terminalne regije istoimenog proteina. Ovaj protein, jako široko rasprostranjen u mozgu čovjeka, dio je jedne vrste ATPaze - crpke koja koristi ATP za razgradnju različitih proteinskih kompleksa. Iako je otkrivena genetska mutacija TOR1A proteina u DYT1 distoniji, nije najjasnije kako ta mutacija dovodi do promjena mozga, odnosno do razvoja bolesti (81).

7. Primarne distonije

U ovom su radu primarne distonije u središtu pozornosti i na njih je stavljen najveći naglasak. Primarne distonije ne obuhvaćaju druge neurološke abnormalnosti, zbog čega su se prethodno nazivale idiopatskima. Međutim, danas se zna za mnoge primarne distonije s dokazanim genetskim uzrokom. Većina pacijenata s ovim oblikom distonije nema jasno pozitivnu anamnezu iako to nije uvijek slučaj. Ponekad različiti članove jedne obitelji mogu imati različite vrste distonija te se spominje fenotip “mješovite distonije” (82).

Često je u pitanju monogenetski uzrok te je u 90-im godinama prošlog stoljeća bilo poznato samo 8 monogenetskih tipova distonija uz samo jedan prepoznat gen, DYT1 (83). Revizijom nomenklature iz 2016.godine Međunarodna zajednica za Parkinsonovu bolest i poremećaje pokreta prepoznaje oko 28 lokusa koji se označavaju prefiksom DYT popraćenim brojem (poput DYT1, DYT6) ili kraticom mutiranog gena (DYT1-TOR1A) (83).

8. Procjena težine distonija

Danas postoje različiti oblici bodovnih ljestvica koje se koriste za procjenu simptoma bolesti i njihovog utjecaja na kvalitetu života pacijenta. Jedna od najpoznatijih ljestvica je "Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale". Ovisno o tome procjenjuje li se kretanje ili invaliditet, postoje dvije verzije ljestvice: "Burke-Fahn-Marsden Movement Scale" i "Burke-Fahn-Marsden Disability Scale" (84). Rezultat se dobiva procjenom različitih regija tijela, načinom na koji je distonija provocirana (od distonija koje se ne javljaju u mirovanju ili tijekom neke radnje, preko onih povezanih s raznim radnjama, do distonija koje su prisutne u mirovanju) te intenzitetom utjecaja na govor i/ili gutanje. Također se procjenjuje izraženost spazama u ovisnosti o njihovoj učestalosti i regiji koju zahvaćaju, kao i utjecaju na funkciju zahvaćenog dijela tijela.

Tablica 2. Burke-Fahn-Marsden Movement Scale – preuzeta i prilagođena (85,86).

Regija	Provocirajući faktor	Težina	Faktor težine simptoma	Težinski faktor	Rezultat
Oči	0 - 4	X	0 - 4	0.5	0 - 8
Usta	0 - 4	X	0 - 4	0.5	0 - 8
Govor i gutanje	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
Vrat	0 - 4	x	0 - 4	0.5	0 - 8
Desna ruka	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
Lijeva ruka	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
Trup	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
Desna noga	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
Lijeva noga	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
					Ukupni zbroj (maksimalno 120)
Provocirajući faktori					
<u>Opći</u>					
0 Nema distonije u mirovanju ili pri pokretu					
1 Distonija se javlja samo pri određenom pokretu					
2 Distonija se javlja pri mnogim pokretima					
3 Distonija se javlja pri pokretu udaljenog dijela tijela ili povremeno u mirovanju					

4 Distonija je prisutna u mirovanju

Govor i gutanje

0 Nikad

1 Povremeno, ili jedno ili oba

2 Često jedno

3 Često jedno, povremeno drugo

4 Često oba

Faktori težine simptoma

Oči

0 Nema distonije

1 Blago - povremeno treptanje

2 Blago - često treptanje bez produženih grčeva zatvaranja oka

3 Umjereno - produljeni grčevi zatvaranja kapaka, ali oči su većinu vremena otvorene

4 Teško - produljeni grčevi zatvaranja kapaka, pri čemu su oči zatvorene barem 30% vremena

Usta

0 Nema prisutne distonije

1 Blago - povremeno grimasanje ili drugi pokreti usta

(npr. otvorena ili stegnuta čeljust; pokreti jezika)

2 Blago - pokret prisutan manje od 50% vremena

3 Umjereno - distonički pokreti ili kontrakcije

prisutne većinu vremena

4 Teško - distonički pokreti ili kontrakcije

prisutne većinu vremena

Govor i gutanje

0 Normalno

1 Blago pogođeno - govor lako razumljiv ili povremeno gušenje

2 Poteškoće u razumijevanju govora ili često gušenje

- 3 Izražene poteškoće u razumijevanju govora ili nemogućnost gutanja tvrde hrane
- 4 Potpuna ili gotovo potpuna anartija, ili izražene poteškoće u gutanju meke hrane i tekućina

Vrat

- 0 Nema prisutne distonije
- 1 Blago - povremeno povlačenje
- 2 Očiti tortikolis, ali blag
- 3 Umjereno povlačenje
- 4 Ekstremno povlačenje

Ruka

- 0 Nema prisutne distonije
- 1 Blaga distonija - klinički neznčajna
- 2 Blaga - očita distonija, ali ne onesposobljavajuća
- 3 Umjerena - mogućnost hvatanja, s nekom manualnom funkcijom
- 4 Teška - bez korisnog hvatanja

Trup

- 0 Nema prisutne distonije
- 1 Blago savijanje; klinički neznčajno
- 2 Očito savijanje, ali ne ometa stajanja ili hodanja
- 3 Umjereno savijanje; ometa stajanja ili hodanja
- 4 Ekstremno savijanje trupa koje sprječava stajanje ili hodanje

Noga

- 0 Nema prisutne distonije
- 1 Blaga distonija, ali ne uzrokuje oštećenje; klinički neznčajno
- 2 Blaga distonija - hoda brzo i bez pomoći
- 3 Umjerena distonija - ozbiljno ometa hodanje ili zahtijeva pomoć
- 4 Teško - nije moguće stajati ili hodati na pogođenoj nozi

Nakon što se odrede provocirajući faktori i faktori težine simptoma po BFMMS skali (Tablica 1.), njihove ocjene se množe da bi se dobio rezultat za pojedinu regiju. Osim toga, postoji i težinski faktor koji se koristi da bi umanjio rezultat za određena područja (oči, usta, vrat), odnosno da te regije manje donose ukupnom rezultatu. Ukupni rezultat može maksimalno biti 120, a minimalno 0.

Tablica 3. Burke-Fahn-Marsden Disability Scale – preuzeta i prilagođena (87).

Funkcija	Procjena	Rezultat
Govor	0 - 4	
Pisanje	0 - 4	
Hranjenje	0 - 4	
Jedenje/gutanje	0 - 4	
Higijena	0 - 4	
Odjevanje	0 - 4	
Hodanje	0 - 4	
		Ukupni zbroj (maksimalno 30)
<u>Govor</u> 0 Normalan 1 Blago pogođen, lako razumljiv 2 Poteškoće u razumijevanju 3 Izražene poteškoće u razumijevanju 4 Potpuna ili gotovo potpuna anartija <u>Pisanje</u> 0 Normalno 1 Blaga poteškoća; čitljivo 2 Gotovo nečitko 3 Nečitko 4 Nemogućnost hvatanja i držanja olovke		

Hranjenje

- 0 Normalno
- 1 Koristi "trikove"; neovisan
- 2 Može se hraniti, ali ne može rezati
- 3 Samo hrana koja se može jesti prstima
- 4 Potpuno ovisan

Jedenje/gutanje

- 0 Normalno
- 1 Povremeno gušenje
- 2 Često se guši; poteškoće pri gutanju
- 3 Nemogućnost gutanja tvrde hrane
- 4 Izražene poteškoće u gutanju meke hrane i tekućina

Higijena

- 0 Normalna
- 1 Nespretan; neovisan
- 2 Treba pomoć kod nekih aktivnosti
- 3 Treba pomoć kod većine aktivnosti
- 4 Treba pomoć kod svih aktivnosti

Odjevanje

- 0 Normalno
- 1 Nespretan; neovisan
- 2 Treba pomoć kod nekih aktivnosti
- 3 Treba pomoć kod većine aktivnosti
- 4 Bepomoćan

Hodanje

- 0 Normalno
- 1 Blago nenormalno; jedva primjetno

2 Umjereneno nenormalno; očitno promatraču

3 Značajno nenormalno

4 Treba pomoć pri hodanju

6 U invalidskim kolicima

Nakon ocjenjivanja sedam svakodnevnih aktivnosti u životu po BFMDS skali, one se zbrajaju i maksimalni ukupni rezultat je 30.

Ove skale se najviše koriste kod primarnih distonija da bi se objektivno pratio pacijentov odgovor na terapiju.

9. Liječenje distonija

9.1. Konzervativno liječenje u pedijatrijskoj dobi

Kod na L-dopu osjetljive distonije je dokazan gubitak pigmentacije u substanciji nigri na patološkim preparatima iako se ne pronalazi gubitak samih nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona. Manjak dopamina pronađen u bazalnim ganglijima izražen je čak i do razine Parkinsonove bolesti (88). Do ovoga dolazi zbog mutacije u genu za GTP-ciklohidrolazu 1, ključnog enzima za početak sinteze tetrahidrobiopterina. Zbog te manjkavosti, dolazi do smanjenog rada tirozin hidrosilaze i dopaminskog deficita (89). Zbog patofiziologije bolesti, levodopa je logičan terapijski izbor. Neki pacijenti razviju smanjenje kliničkog odgovora u slučaju da su rano u životu krenuli s ovom terapijom. Teorija koja to može objasniti zagovara činjenicu da oko 13. godine dolazi do aktivacije dopa-dekarboksilaze u crijevnom sustavu; važno je napomenuti da se ovaj efekt ne pojavljuje u svih pacijenata, pa mehanizam nije potpuno jasan. Kod odraslih se pacijenata preporučuje levodopu davati u kombinaciji s karbidopom kao inhibitorom periferne dekarboksilaze da bi se povećala bioraspoloživost levodope na ciljnom mjestu, a obično se nakon 30. godine može reducirati doza ovog lijeka (90). Također, problem s levodopom može biti pojava korejičnih diskinezija, no smanjenjem doze lijeka dolazi i do popravljivanja simptoma (91).

Međutim, kod drugih vrsta distonija, poput generalizirane idiopatske torzijske distonije, odgovor na levodopu je jako varijabilan; u većine pacijenata nema nikakvog poboljšanja, a zabilježeni su i slučajevi pogoršanja simptoma (92). Novija istraživanja spominju mogućnost smanjenja intenziteta simptoma generalizirane distonije dugoročnim korištenjem karbidope/levodope, iako kratkoročno uzimanje ovih lijekova nema značajan efekt za djecu s distonijom (93).

Današnje preporuke kod distonija koje ne reagiraju na levodopu sugeriraju botulinum toksin kao prvu liniju konzervativne terapije ako je u pitanju fokalna distonija, a antikolinergičke lijekove za generalizirane oblike distonija.

Kod fokalnih distonija, injekcije botulinum toksina obično se daju intramuskularno te se moraju ponavljati svakih 3-6 mjeseci (94). Velika prednost ove terapije leži i u njenom dodatnom, analgetskom efektu, koji se pripisuje samoj relaksaciji zahvaćenih mišića (moguće jer se i unutar mišića smanjuje distorzija, ali i jer se smanjuje kompresija živaca). Također se opisuju efekti nastali zbog inhibicije perifernog osjeta, ali i centralne senzitivacije. Još jedna u nizu teorija spominje da botulinom toksin možda blokira funkcije autonomne vaskularizacije zahvaćenog

područja te utječe na ravnotežu otpuštanja raznih tvari (koje nisu acetilkolin, a utječu na protok krvi), a vjeruje se da je krvotok ključan u upali i ishemičkoj boli.(95) Botulinum toksin može imati i važnu ulogu u liječenju pacijenata s generaliziranom distonijom kao dodatna terapija za specifične dijelove tijela, a može se koristiti u kombinaciji s peroralnim lijekovima i operativnim zahvatima (96).

Spominje se pravilo A-B-C-D kod liječenja distonija u pedijatrijskoj dobi koje uključuje antikolinergike, baklofen, klonazepam (i ostale benzodiazepine) te dopaminske agense koji su već prethodno spomenuti (97).

Acetilkolin inhibira izravni put iz striatuma putem M3 receptora, a ekscitira neizravni put preko M1 receptora. Moguće je da u distoniji dolazi do razvoja neuravnoteženosti ovih puteva i pojačane inhibicije direktnog puta, odnosno inhibira se GPi i disinhibiraju se putevi između talamusa i kore te nastaju distonički pokreti (98). Antikolinergički lijek bi u teoriji mogao povratiti ravnotežu između ovih puteva. Iz skupine antikolinergika, u najširoj je uporabi (odnosno jedini standardni lijek) triheksifenidil koji se koristi za segmentalne i generalizirane distonije kod mlađih pacijenata (99). Važno je ovu terapiju uvesti unutar prvih 5 godina od nastanka simptoma (100). Što se tiče samih nuspojava, djeca bolje toleriraju ovaj lijek od odraslih, manje je nuspojava te također u pravilu nisu ozbiljne ni trajne (nestanu uz prilagodbu doze). Najčešće nuspojave su konstipacija, urinarna retencija, suha usta te promjene u ponašanju. Ne postoje studije koje bi dovele te nuspojave u korelaciju s konkretnom dobi ili drugim faktorima (spol, drugi lijekovi, doza i formulacija triheksifenidila), pa se može pretpostaviti da postoji neki individualni prag koji označava pacijentov potencijal za podnošenje ovog lijeka (98).

Osim navedenih lijekova koji predstavljaju prvu liniju liječenja distonija, baklofen je još jedan od lijekova u širokoj uporabi. Bitno je naglasiti da su dokazi koji bi išli u prilog stvarnoj efikasnosti peroralno primijenjenog baklofena relativno dvojbeni (101). Često se izdvaja jedna retrospektivna studija u kojoj su se peroralno primijenjivale visoke doze (40-180 mg) baklofena u pacijenata s generaliziranom distonijom (16 pacijenata s prosječnom dobi 8.2 godine) te je zabilježeno poboljšanje u jednom dijelu pacijenata. Ipak, autor je i sam naglasio da su sva djeca uz baklofen uzimala i druge lijekove poput triheksifenidila, a neki i karbamazepin ili benzodiazepine. Samim tim, zapravo je teško zaključiti bi li monoterapija baklofenom dala iste ili slične rezultate.

Zabilježene nuspojave uključivale su mučninu i povraćanje, letargiju, zbunjenost i pojačanje spazma (102).

Iz skupine benzodiazepina, klonazepam se najviše koristi u pedijatrijskoj skrbi vezanoj za distonije te obično predstavlja drugu ili treću liniju lijekova, pri čemu u pravilu djeca imaju bolji odgovor od odraslih (97). Nije jasno ostvaruje li klonazepam svoj učinak putem GABA receptora ili mu je mehanizam zasnovan na serotoninergičkom sustavu (103). Glavna nuspojava koja se javlja u terapiji klonazepamom je sedacija i konfuzija (104).

U dječjoj se dobi može javiti i takozvana “distonička oluja” (naziva se još i “status dystonicus”) – hiperkinetičko stanje koje se danas smatra hitnim stanjem. Dolazi do jake egzacerbacije distoničkih simptoma uz povišenje tjelesne temperature, tahikardiju, tahipneju, hipertenziju, znojenje i nestabilnost autonomnog živčanog sustava, zbog čega je nerijetko potrebna hospitalizacija (i intenzivističko zbrinjavanje). Okidač za opisano pogoršanje može biti infekcija ili promjena lijekova (105).



Slika 2. Prikaz pacijenta s distoničkom oluju – pacijent zbog hiperkinetičkog stanja ne može samostalno stajati, a pri ležanju zauzima neobičan položaj. Preuzeto uz dopuštenje autora - prema: Chudy et al. (2023), suplementarni video (9)

Kod liječenja se kao privremena i potporna terapija koriste sedativi, hipnotici, anestetici i nedepolarizirajući miorelaksansi, naravno, uz terapiju koja je specifična za distoniju –

antikolinergici, lijekovi koji smanjuju razinu katekolamina i blokatori dopamina. Također, mogu pomoći i baklofen (dolazi u obzir i intratekalna primjena ovog lijeka) te benzodiazepini (106). U slučaju da medikamentozne opcije ne daju zadovoljavajuće rezultate, DBS također može biti jedna od opcija liječenja kako bi se spriječile najteže posljedice ovog stanja – izrazita rabdomioliza, zatajenje disanja i smrt (107).

9.2. Konzervativno liječenje u odrasloj dobi

Iako je testiranje odgovora na levodopu odnosno terapiju ovim lijekom puno zastupljenije kod djece, njegovo mjesto u terapiji i kod distonija koje se javljaju u odrasloj dobi predmet je raznih istraživanja. Liječenje levodopom u odraslih pacijenata s distonijom ima najviše smisla u slučajevima kad je dokazana degeneracija nigrostrijatalnog puta na slikovnim prikazima mozga, biokemijski defekt u biosintezi dopamina ili pak genetski dokazana DRD (108).

Važnu skupinu distonija koje se prvi put pojave u odrasloj dobi čine fokalne distonije. Te distonije često zahvate određeni dio tijela i minimalno se šire, a jedna od najvažnijih metoda liječenja je botulinum toksin (109). Neke od distonija koje dobro reagiraju na ovu vrstu terapije uključuju kranijalne distonije (blefarospazam, oromandibularnu i lingvalnu distoniju te spastičnu distoniju), cervikalnu distoniju (spastički tortikolis) i fokalnu distoniju ruke – takozvani “grč pisca” (engl. Writer’s cramp) (110). Botulinum toksin pri lokalnoj injekciji ulazi u živčane završetke endocitozom i interagira s intracelularnim proteinima. Zbog toga inhibira otpuštanje vezikula acetilkolina na neuromuskulaturnoj spojnici te time izaziva takozvanu “kemijsku denervaciju”. Posljedica je paraliza mišića za koju je potrebno više od nekoliko tjedana da dosegne svoj potpuni efekt. Olakšanje simptoma obično traje od 3 do 6 mjeseci (111,112). Također se spominje i djelovanje botulinum toksina aferentnim putevima prema središnjem živčanom sustavu te da može pridonijeti reorganizaciji (113). Što se tiče nuspojava, sve su prolazne, a sistemski učinci se iznimno rijetko viđaju prilikom korištenja botulinum toksina tipa A. Kod liječenja kranijalne distonije neke od nuspojava mogu biti ptoza, dvoslike, lagoftalmus i nastanak hematoma. Nuspojave su iznimno rijetke kod mandibularne distonije, a kod spazmodičke disfonije moguća je pojava poteškoća gutanja krute hrane i/ili tekućina, smanjenje refleksa kašlja, bol i promjene u glasu. Disfagija je najčešća nuspojava kod terapije cervikalne distonije, a moguća je još i nestabilnost glave zbog ograničenja ekstenzije glave i vrata (114).

U oko 15% slučajeva, pacijenti mogu početi proizvoditi neutralizirajuća protutijela (115). Ova protutijela mogu biti klinički relevantna, što je i dokazano u studiji s 221 pacijentom s cervikalnom distonijom gdje je došlo do znatnog pogoršanja simptoma, nužnosti povećanje doze terapije i korelacije između titra protutijela i subjektivnog osjećanja boli pacijenta (116). Ipak, druga studija s 224 pacijenta koji su sekundarno izgubili terapijski odgovor na botulinum toksin tip A je pokazala da je manje od polovice tih pacijenata bilo pozitivno na neutralizirajuća protutijela. U ovu grupu su spadali oni s višim dozama lijeka, ali ipak se ne može reći da su ova protutijela odgovorna za smanjenje odgovora na terapiju u svih pacijenata (117).

Što se tiče oralno primijenjenih lijekova koji su ponekad u uporabi za fokalne distonije u odraslih, zapravo su dokazi koji upućuju na stvarnu korist prilično ograničeni i njihova efikasnost nije najjasnija, s izuzetkom antiepileptika (118). Klonazepam može biti dobar izbor kod bolesnika s blefarospazmom i mioklonus - distonijom. Oralna primjena baklofena može biti posebice korisna kod pacijenata s oromandibularnom distonijom, kao i kod wearing-off simptoma u slučaju prestanka korištenja levodope (119).

Kod generaliziranih distonija, važno mjesto zauzimaju benzodiazepini poput klonazepama i diazepama koji se često kombiniraju s drugim metodama liječenja. Od posebne su pomoći kod liječenja generaliziranog mioklonusa i spastičnosti. Baklofen koji se uzima oralno može biti izbor kao prva i druga linija liječenja primarnih (i sekundarnih) generaliziranih distonija. Tetrabenazin iako nema iza sebe velike studije koje bi poduprle njegovo korištenje, jedna je od ostalih opcija liječenja (96). Tetrabenazin je depletor monoamina koji je selektivan za dopamin. Sprječava presinaptičko skladištenje dopamina u vezikule putem inhibicije monoaminskog transportera tipa 2 u središnjem živčanom sustavu. Počeo se koristiti za distoniju zbog pretpostavke da se u središnjem živčanom sustavu oboljelih pojavljuje povišena aktivnost dopaminergičkog sustava (120). Nuspojave tetrabenazina uključuju sedaciju, omaglicu, depresiju, insomniju, anksioznost, akatiziju i mučninu (121).

Iako antikolinergici poput triheksifenidila ponekad imaju svoje mjesto u terapiji distonija odraslih dobi, njihovo korištenje je ograničeno. Djeca mogu ove lijekove podnositi i u višim dozama, dok se odrasli često susretnu s nuspojavama ovisnima o dozi koje postanu limitirajući faktor u ovoj terapiji (122). Nuspojave koje odrasli prijavljuju odnose se na periferne učinke antikolinergika poput suhoće sluznica (suha usta i mutan vid), ali i značajne centralne učinke poput poteškoća s

pamćenjem, vizualne halucinacije, konfuziju i promjene ponašanja. Za periferne učinke može se primijeniti piridostigmin koji inhibira acetilkolinesterazu, čime smanjuje razgradnju acetilkolina. Druge opcije uključuju i sintetičke oblike slina te kapi za oči s pilokarpinom kao agonistom muskarinskih receptora (123).

Botulinum toksin ima ulogu i kod generaliziranih distonija kad simptomi nisu adekvatno kontrolirani peroralnim lijekovima, ali koristi se samo za tretiranje fokalnih elemenata generalizirane distonije (124).

9.3. Operativno liječenje distonija

Jedna od čestih tehnika koja se koristi kod težih oblika distonija je postavljanje intratekalne pumpe koja dostavlja baklofen. Ova terapija je bitna kada se simptomi generaliziranih distonija ne mogu efektivno kontrolirati peroralnim lijekovima (125). Čini se da pacijenti sa spastičnom distonijom donjih udova i trupa također spadaju u skupinu pacijenata koji dobro odgovaraju na ovu vrstu terapije (126). Liječenje ovom metodom može se koristiti za sekundarne spastičnosti različitih etiologija: moždani udar, ozljeda kralježnične moždine (barem 1 godinu nakon traume), multipla skleroza, ozljeda mozga i cerebralna paraliza (127). Od primarnih distonija, primjer bolesti s dobrim odgovorom je PKAN distonija (128), no za distonije bez strukturalnih promjena (poput DYT1 distonije) se ne preporučuje ova terapija (129).

Prethodno samom zahvatu, postavlja se lumbalna drenaža te se testira klinički odgovor na intratekalno primijenjeni baklofen (130). Tijekom testiranja se kroz tri dana postupno povećava doza te ako dolazi do poboljšanja stanja, bolesnik se smatra kandidatom za implantaciju pumpe. Pod općom anestezijom intratekalno se postavlja pumpa. Najprije se lumbalno uvede kateter koji se onda odvodi do željene kralježnične razine ovisno o kliničkoj slici. Za potrebe distonije, obično su u pitanju više razine do cervikalne kralježnice (za razliku od torakalnih razina kod diplegije i tetrapareze) (129).



Slika . Prikaz najnovijeg Medtronic sustava intratekalne baklofenske pumpe – preuzeto sa službene stranice (www.medtronic.com).

Baklofen kao agonist GABA-B receptora putem presinaptičke inhibicije smanjuje tonus mišića. Kroničnom intratekalnom primjenom dolazi i do “down regulacije” spomenutih receptora što može dovesti do razvoja tolerancije, ali potrebno je obično više od godinu dana da doziranje lijeka postigne plato (129).

S obzirom na to da se ova opcija liječenja počela relativno nedavno koristiti, još uvijek postoje različite nedoumice. Primjerice, ne može se u svim slučajevima sa sigurnošću provjeriti efikasnost terapije prilikom baklofenskog testa, a ni nakon postavljanja pumpe. Također, ne zna se koji je točan mehanizam djelovanja, koje su konkretne razine na koje bi se kateter trebao postaviti, a nije usuglašeno ni doziranje kod osoba s istim dijagnozama (131).

Najčešće nuspojave uključuju letargiju i hipotoniju s time da se mogu pojavljivati i u do 50% slučajeva (132).

U liječenju cervikalne distonije postoje i periferne tehnike poput anteriorne cervikalne rizotomije koja se prije značajno više koristila kad još botulinum toksin nije bio uveden u praksu. Ova tehnika svakako je imala ograničenu efikasnost uz dosta visok rizik od nuspojava. Ponekad se izvodila i uz miotomiju i mijektomiju. Postoji i slična tehnika posteriorne ramizektomije koja ima značajno manje nuspojave, s obzirom na to da se izvodi ekstraduralno (133). Važno je napomenuti kako su ove tehnike invazivne prirode te su također i ireverzibilne.

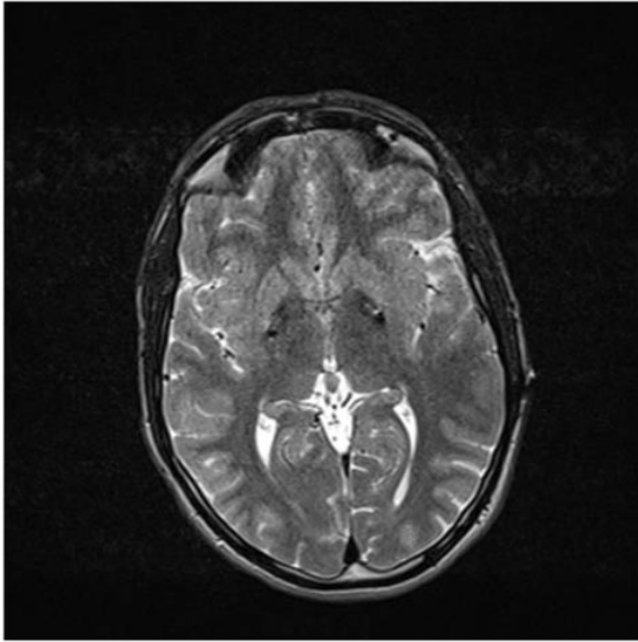
Jedna od klasičnih tehnika koja se koristila u neurokirurškoj praksi, radiofrekvencijska ablacija, danas je gotovo zamijenjena DBS-om. U prošlosti su se značajno češće izvodile obostrane palidotomije i talamotomije, dok se danas sve više preporučuje napuštanje obostranog stvaranja ireverzibilnih lezija te se palidotomije i talamotomije ponekad mogu izvoditi unilateralno (133).

Nova tehnika koja bi mogla biti opcija za oboljele od fokalne distonije je MR-vođeni fokusirani ultrazvuk. Mehanizam ove terapije uključuje termokoagulaciju i kavitacijski efekt koji dovode do ablacije te je ova tehnika također ireverzibilna. Stoga se ovaj postupak izvodi unilateralno, da bi se izbjegao potencijalni nastanak dizartrije. Zbog sličnosti konačnog efekta, ova metoda bi mogla biti zadovoljavajuća alternativa ugradnji DBS uređaja (ili eventualno radiofrekvencijskoj ablaciji) u slučaju starijih pacijenata s kontraindikacijama za navedene zahvate. Nuspojave su dosta rijetke i većinom prolazne (134). Svakako treba naglasiti da su indikacije za ovu terapiju vrlo uskog raspona jer nema dovoljno dokaza o efikasnosti liječenja distonija fokusiranim ultrazvukom u

odraslih, a trenutno nema nijedne studije koja bi opisala učinak MR-vođenog fokusiranog ultrazvuka u dječjoj populaciji.

9.4. Duboka mozgovna stimulacija u pedijatrijskoj dobi

DBS je važna opcija za liječenje primarnih distonija dječje dobi koje ne odgovaraju na farmakološku terapiju odnosno injekcije botulinum toksina. Ciljana jezgra stimulacije je GPi, a učinkovitost odgovora na terapiju ovisi ponajviše o tipu distonije, odnosno etiologiji distonije.



Slika 3. MRI slika mozga nakon DBS-a s ciljem GPi. Preuzeto uz dopuštenje autora - prema: Vuletic et al. (2016) (10).

Velika metaanaliza u kojoj su Holloway i suradnici obradili 24 studija uz BFMMS procjenu, pokazala je da je poboljšanje uz DBS statistički značajno u svim etiološkim kategorijama osim encefalitisa (135). Također, treba naglasiti da je učinak metode bio ovisan o trenutku započinjanja DBS-a; čim je dulje distonija trajala bez intervencije, ishodi DBS-a su bili gori (135,136). Dodatno, važna alternativa ciljane strukture za stimulaciju je i subtalamička jezgra (STN, engl.subthalamic nucleus) (137). Nažalost ne postoje dokazi koji bi jasno potvrdili značajnu prednost jedne od navedenih (GPi/STN) ciljanih struktura u pedijatrijskoj dobi, odnosno sugerirali kada koju izabrati i ima li razlike u selekciji pacijenata za pojedinu jezgru. STN je manja i zbog toga (preklapanje funkcionalnih teritorija dodatni je problem) može nositi veći rizik nemotornih nuspojava. S druge strane, navodi se da je sa STN manji rizik motornih nuspojava nego što je slučaj s GPi (poput bradikinezije i hipokinezije) (138).

Dugoročno poboljšanje simptoma, odnosno podizanje kvalitete života s bilateralnom stimulacijom GPi pokazano je tijekom više studija, uključujući istraživanje koje je popratilo slučajeve 22 pacijenata s primarnim generaliziranim distonijama, a poboljšanje se uočilo čak i nakon 3 godine s istim postavkama stimulacije. Zaključeno je da je bitno unutar prve godine pronaći optimalne postavke stimulacije te da je pacijente dovoljno kontrolirati između jednom i četiri puta godišnje (139).



Slika 4. Prikaz pacijenta prije DBS stimulacije – preuzeto iz arhive Zavoda za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava uz dopuštenje mentora.



Slika 5. Prikaz pacijenta nakon DBS stimulacije – preuzeto iz arhive Zavoda za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava uz dopuštenje mentora.

Kako bi se prikazali ishodi DBS-a ovisno o tipu primarnih monogenetskih distonija, napravljen je pregledni članak i metaanaliza koja je uključila 165 studija, od kojih su 87 ispunile njihove sljedeće kriterije: 1. Istraživanja distonija tretiranih GPi stimulacijom s genetičkom potvrdom, 2. Istraživanja uz minimalno 3 mjeseca postoperativnog praćenja i 3. Istraživanja s uključenim BFMDS rezultatima prije i više od 3 mjeseci nakon operacije. Pokazali su da u BFMMS rezultatu dobre ishode imaju DYT-TOR1A, DYT-THAP1 (prethodno poznata kao DYT6 distonija) i NBIA/DYT-PANK2. Između njih, kod DYT-TOR1A zabilježeni ishodi su puno bolji od DYT-THAP1 i NBIA/DYT-PANK2. Kod DYT-TOR1A je također nađeno statistički značajno poboljšanje u BFMDS (136). Još neke od monogenetskih distonija za koje danas smatramo da pacijent s potvrđenom dijagnozom može biti kandidat za DBS uključuju DYT-3 (Lubagova X-vezana distonija-parkinsonizam), DYT-11 (mioklonus distonija) i DYT-12 (distonija-parkinsonizam s naglim početkom). DYT-5/DRD tipično odgovara na levodopu i načelno se smatra da ne bi trebala biti podvrgavana DBS-u (140).

Tablica 4. Istraživanja na pacijentima s DYT-THAP1 koji su tretirani DBS-om u periodu od 2018. do 2023. godine – tablica preuzeta, prilagođena i dopunjena uz dopuštenje autora (10,141–144).

Istraživanje	Broj uključenih pacijenata Spol Dob	Anatomska zahvaćenost	Promjene BFMDRS-M/BFMDRS-D skala	Ciljana struktura stimulacije i parametri	Kontrole
Danielsson et al. (2019)	14 pacijenata (7 pedijatrijskih) <u>Odrasli</u> : 1 M, 6 Ž <u>Djeca</u> : 4 M, 3 Ž <u>Odrasli</u> : Prvi simptomi s 2-8 godine, DBS sa 7-42 godine <u>Djeca</u> : Prvi simptomi s 4-15 godina, DBS s 11-17 godina	Distonički pokreti vrata, nogu ili stopala	BFMDRS-M poboljšanje za 13-78%	Bilateralno GPI Frekvencija 90 – 130 Hz	4 godine i 10 mjeseci
Tai et al. (2021)	1 pedijatrijski pacijent 1 M Prvi simptomi sa 7, DBS s 14 godina	Blaga nespretnost rukama popraćena brзом progresijom do skolioze	BFMDRS-M poboljšanje za 22	Bilateralno GPI L0(-) C(+) 1.0 mA, 450 μs, 130 Hz, R 8(-) C(+) 1.0 mA, 450 μs, 130 Hz	12 mjeseci

Sankhla et al. (2022)	1 odrasli pacijent 1 M Prvi simptomi s 2-8 godina, DBS s 51 godina	Disartrijska, nevoljno okretanje vrata s desnim tortikolisom i retrokolisom	BFMDRS-D poboljšanje za 15	Bilateralno GPi 2.9 mA, 210 μ s, 130 Hz	12 godina
Grofik et al. (2022)	1 odrasli pacijent 1 M Prvi simptomi s 9 godina	Cervikalna distonija s rotacijom glave, oromandibularna distonija s dominantnim poremećajem mimičkih mišića i jezika, blago otvaranje čeljusti	BFMDRS-M poboljšanje za 30% nakon 6 mjeseci	Bilateral GPi Monopolarno, 2.9 V, 180 μ s, 130 Hz	3 godine; postoperativno krvarenje i epileptički napadaji
Chudy et al. (2023)	2 pedijatrijska pacijenta 2 M Prvi simptomi s 3-6 godina, DBS sa 7-9 godina	Distonija gornjih udova i poremećaj govora	BFMDRS-M poboljšanje za 46-51 BFMDRS-D poboljšanje za 11-20	<u>Pacijent 1:</u> GPi L (8+, 9-, 10+) 3.9 mA, 60 μ s, 180 Hz GPi R (0+, 1-, 2+) 4.9 mA, 60 μ s, 180 Hz <u>Pacijent 2:</u>	1 – 2 godine i 8 mjeseci

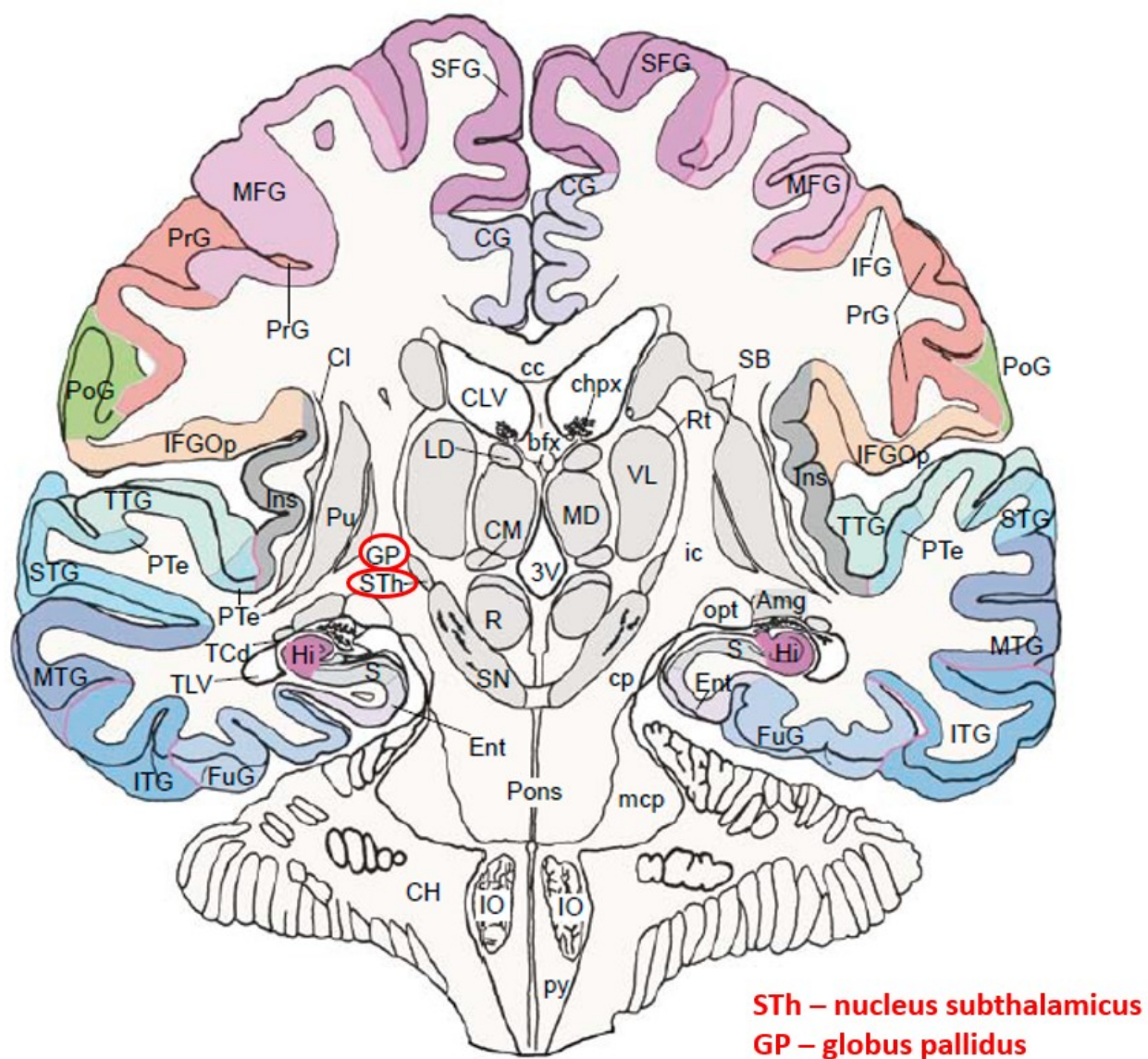
				GPI L (C+, L3-10%, L4-11%, L5-18%, L6-53%, L7-8%) 2.8 mA, 90 μ s, 113 Hz GPI R (C+, L1-1%, L4-22%, L5-62%, L6-6%, L7-9%) 3.6 mA, 90 μ s, 113 Hz	
--	--	--	--	--	--

Sekundarne distonije tipično ne pokazuju tako dobre rezultate na terapiju DBS-om kao što je to slučaj kod primarnih (145).

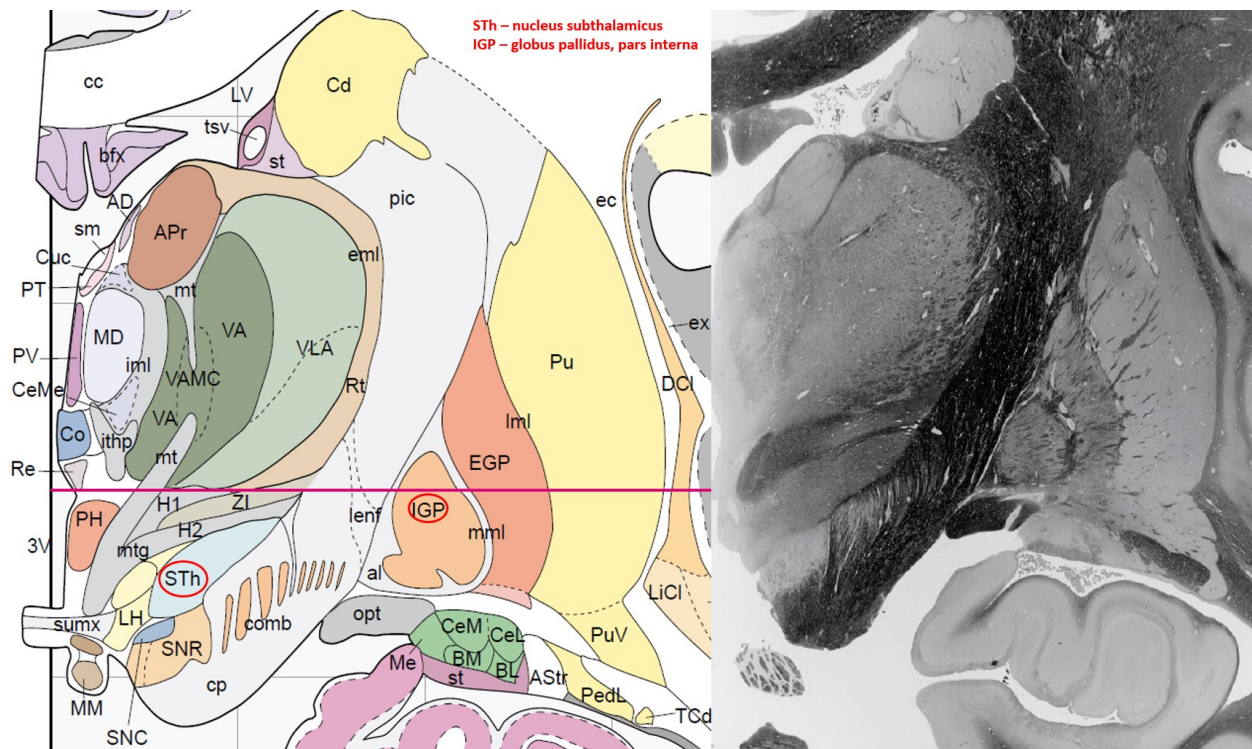
Danas se i dječja paraliza često dovodi u vezu s DBS-om, iako DBS terapija ne dovodi do toliko jasnog poboljšanja motoričkih simptoma. Ipak, treba naglasiti da pacijenti često navode da im je izvođenje kretnji nešto lakše, relaksacija učestalija i dulja te da im to pomaže pri izvođenju određenih radnji. Zaključno, zbog nesigurnosti vezane za očekivane rezultate, DBS se danas može razmotriti samo kod djece s jako izraženim simptomima i u slučajevima kad su ostali modaliteti liječenja bezuspješni (146,147).

9.5. Duboka mozgovna stimulacija u odrasloj dobi

Bilateralne stimulacije i STN i GPi predstavljaju validne opcije za terapiju distonija odrasle dobi (148). Za razliku od dječje dobi, ovoj dobnoj skupini ipak ima više dokaza koji uspoređuju ove dvije ciljne strukture. Prva ozbiljna studija koja je pokušala dokazati razliku u efikasnosti provedena je u Danskoj. Schjerling i suradnici su bilateralno implantirali STN i GPi kod 12 pacijenata u dobi između 18 i 65 godina s različitim tipovima distonija. Pokazali su da je efekt isti što se tiče BFMDRS rezultata, ali da u BFMDRS procjeni bolje rezultate postižu sa STN stimulacijom te da ona nije imala više nuspojava, kao što se prethodno očekivalo. Nakon svojeg prvog istraživanja zaključili su da je potrebno provesti više studija na tu temu te da se simultana stimulacija obje navedenih jezgara čini sigurnom (149). Vrlo rano su i Kleiner-Fisman i suradnici te Ostrem i suradnici također zaključili da STN mora biti prepoznata kao alternativa za GPi te da stimulacija STN nije rezultirala značajnijim promjenama u neuropsihološkoj funkciji kod pacijenata (150,151). Hock i suradnici su 2022. godine pak objavili prospektivnu dvostruko slijepu unakrsnu studiju (eng. “crossover study”) koja je obuhvaćala 21 pacijenta (9 s izoliranom generaliziranom, a ostali su imali izoliranu cervikalnu distoniju). Svi su imali elektrode bilateralno implantirane i u STN i u GPi. Prosječno trajanje njihovih bolesti je bilo oko 19 godina, dob kada su operirani oko 50 godina, a pratilo ih se u prosjeku nešto više od 10 godina. Zaključeno je da je dugoročni učinak te sigurnost stimulacije kod obje jezgre jednak te da je STN validna alternativa GPi stimulaciji (152). Još jedna novija studija objavljena 2023. godine, popratila je 71 pacijenta (32 su imali implantiran DBS uređaj u GPi, a 39 u STN) s izoliranom distonijom tijekom 3 godine. Tim istraživanjem je pokazano da stimulacija STN ima brži učinak uz manje trošenje baterije, da su simptomi bolje kontrolirani kod okularne i generalizirane distonije, a da stimulacija GPi bolje tretira aksijalne simptome (153).



Slika 6. Ilustracija ciljanih jezgara stimulacije (zaokruženo crveno) – prema: Mai et al. (2008.) (154).



Slika 7. Ilustracija ciljanih jezgara stimulacije (zaokruženo crveno) i odgovarajuća neuroanatomska slika – prema: Mai et al. (2008.) (154).

Osim klasičnih ciljanih struktura, pokušavalo se proteklih 20 godina stimulirati i druga područja u mozgu poput globus pallidus, pars externa (GPe). Ovo su prvi put istražili Houeto i suradnici na 22 pacijenata s generaliziranom distonijom, od kojih je samo dio njih obolio u odrasloj dobi. Troje pacijenata je iznimno loše reagiralo na stimulaciju. Od ostalih, pola pacijenata kod kojih su ciljali stimulaciju usmjeriti na Gpe, imali su malo ili pak nikakvih pozitivnih promjena. Zaključili su da je ipak GPi optimalno mjesto izbora za stimulaciju, ali da svakako vjerojatno postoje čimbenici koji su povezani s distonijom koje još uvijek ne poznajemo dovoljno dobro (155).

Kod fokalne distonije ruke (takozvani grč pisca), DBS elektroda se postavljala i u ventro-oralni kompleks (VO) talamusa (156) ili pak se stimulacijom ciljalo, uz VO, i ventralna intermedijarna jezgra (VIM), što je dovelo do pozitivnih rezultata (157). Drugi pak naglašavaju da je VIM dobra struktura i za samostalnu stimulaciju ako je kod pacijenta s fokalnom distonijom ruke jako izražen distonički tremor (158,159).

Dodatno je dokazano da, kao i odrasli te adolescenti s generaliziranom distonijom, pacijenti sa segmentalnom distonijom također imaju koristi od DBS terapije (160).

9.5.1. Nuspojave i komplikacije duboke mozgovne stimulacije

Općenito, za dobro izabrane pacijente vrijedi da je duboka mozgovna stimulacija sigurna opcija i kao operativni zahvat i kao dugogodišnja terapija. Potencijalne moguće komplikacije uključuju kirurške komplikacije te komplikacije povezane sa samim uređajem, odnosno sa stimulacijom mozga.

Što se tiče komplikacija vezanih uz sam kirurški postupak, one su generalno rijetke. Intracerebralno krvarenje javlja se u 1-2% slučajeva, epileptični napadaj u oko 1%, a neke od ostalih, rjeđih komplikacija uključuju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, pneumoniju i infekciju urinarnih puteva. Komplikacije vezane uz sam uređaj mogu biti infekcije, pomak korištene elektrode ili oštećenje elektrode, što je češće kod mlađih pacijenata. Negativni efekti kao posljedica same stimulacije mozga uključuju motoričke i senzoričke nuspojave, ali i psihijatrijske i autonomne promjene; takve su promjene generalno reverzibilne i zapravo najviše ovise o području mozga koje se stimulira. Kod pacijenata s distonijom, najviše se ističu poteškoće s govorom (zbog širenja stimulacije koje zahvati i kapsulu) (161).

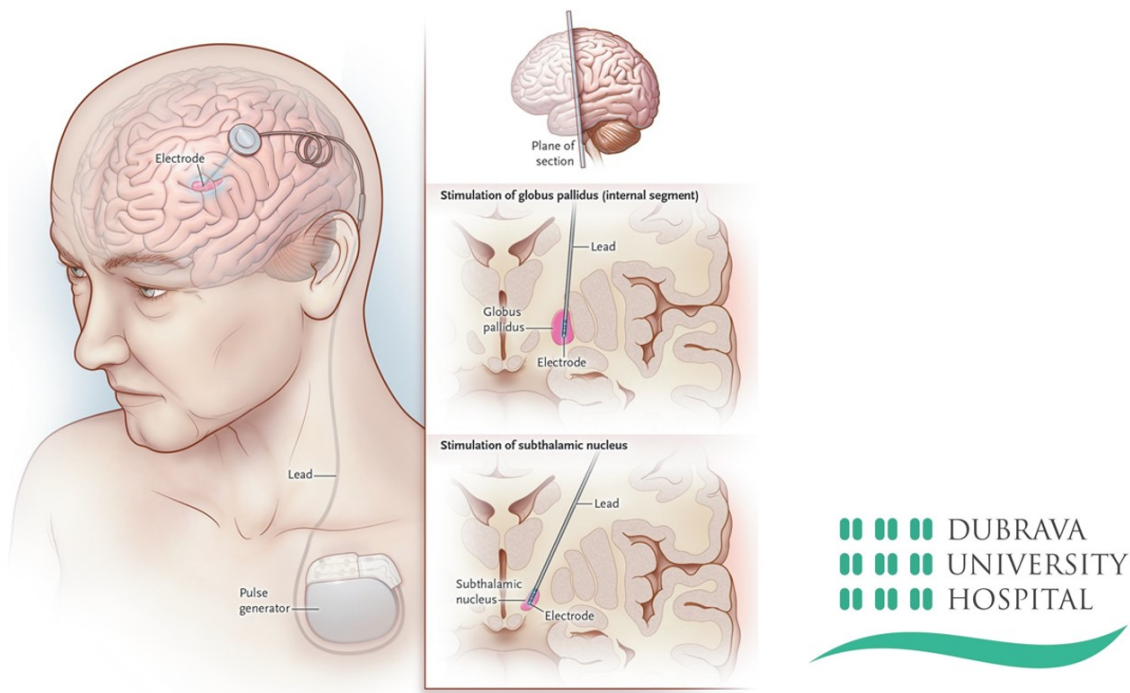
Stimulacija GPi pokazala se generalno sigurnom, pri čemu su nuspojave gotovo zanemarive (162,163). Rijetka nuspojava koja se ipak ističe kod GPi stimulacije je razvoj reverzibilnog parkinsonizma (164–166). Promjenom stimulacije s ventralnih na dorzalne kontakte postavljene u GPi riskira se pogoršanje distoničkih simptoma, iako se tim postupkom smanji intenzitet simptoma poput bradikinezije, rigidnosti, zamrzavanja u hodu i poteškoća s posturalnim refleksima (165). Također se ističu i promjene u pisanju, odnosno mikrografija koja može biti suptilan znak razvoja hipokinetičkog sindroma nastalog uslijed promjena aktivnosti u neuronskim palido-talamo-kortikalnim putevima (167). Berman i suradnici su osim promjena u pisanju također opisali i probleme ustajanja iz stolice, izlaska i ulaska u auto te probleme s hodanjem kod odraslih pacijenata u kojih je GPi implantacija indicirana za liječenje cervikalne i kranio-cervikalne distonije (168).

Kod stimulacije STN se od nuspojava istaknula pojava diskinezije, ali to se može izbjeći ako se stimulacija reprogramira na način da bude izraženija na dorzalnim kontaktima (169).

U nastavku su izdvojene još neke od provedenih studija koje su se bavile distonijama dječje i odrasle dobi, a koje su pobliže opisale nuspojave i komplikacije s kojima su se susreli provoditelji studija.

Velika studija koja je 2019. godine provedena u Njemačkoj uključivala je 72 pacijenta s ukupno 173 implantiranih elektroda. Svi pacijenti su distoniju razvili još u djetinjstvu te su bili operirani u dobi od manje od 18 godina, a sve pacijente se pratilo više od 6 mjeseci nakon operacije. Najbolje ishode imali su oni s izoliranom nasljednom i idiopatskom distonijom te kombinirano nasljednom i idiopatskom distonijom. S druge strane, u pacijenata sa stečenim oblikom distonije rezultati su bili lošiji. Oko 15% je trebalo reviziju uz ponovno postavljanje elektroda, a oko 16% je trebalo reviziju za produžetak elektrode koji ju spaja s generatorom. Skoro 49% je trebalo zamjenu pulsog generatora odnosno baterije, za koju ipak treba naglasiti da se smatra očekivanom operacijom u budućnosti te ne spada u komplikacije ovog postupka. Kod 53 od 72 pacijenata su primijećene različite nuspojave, što je zahtijevalo 45 kirurških intervencija. Najčešći razlog za operaciju je bio problem s “hardverom” te je zaključeno da je to glavna stvar na koju se treba pripaziti, s obzirom na to da kod djece je to češći problem. Hardver problemi su nastali u 26.4% pacijenata, dok su infekcije činile problem u 12.5% pacijenata. Sami intraoperativni rizici su svakako niski (nije zabilježen nijedan). Prikazana je također i korelacija između težine preoperativnih simptoma i stope nuspojava te da je i sama dob pacijenata igrala ulogu. Najviše komplikacija pojavilo se kod djece od 7 do 9 godina, a spol nije pridonio razlikama u stopama komplikacija (170).

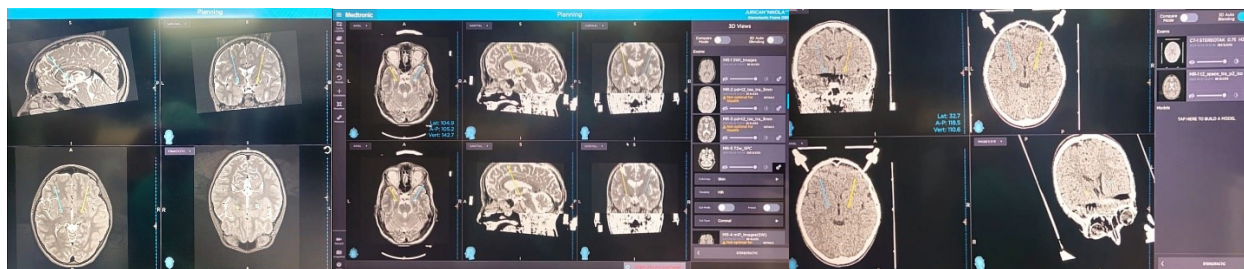
Za usporedbu, u studiji koju su proveli Kupsch i suradnici ukupno su zabilježene 22 nuspojave u 19 od ukupno 40 pacijenata, a najčešća je bila dizartrija kao posljedica same stimulacije. Infekcije su zabilježene samo u troje pacijenata u perioperativnom razdoblju. Infekcije zajedno s drugim komplikacijama povezanim s uređajem (poput dislokacije elektrode ili oštećenja i nastanka seroma) pronađene su u 18% pacijenata. U pacijenata nije došlo do kognitivnih promjena, raspoloženje se čak i poboljšalo, a nikakve promjene u ponašanju nisu zabilježene (160).



Slika 8. Ilustracija postavljene DBS elektrode – preuzeto iz arhive Zavoda za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava uz dopuštenje mentora.

9.5.2. Duboka mozgovna stimulacija - postupak

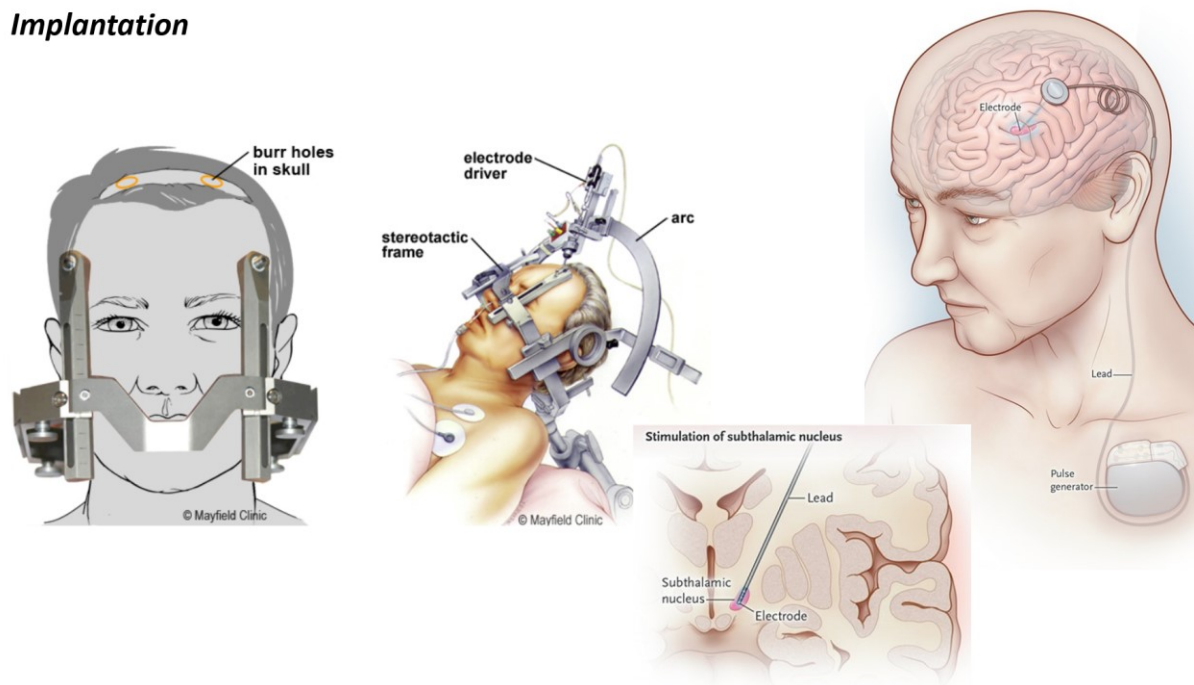
Predoperacijski te daljnji postupci mogu ovisiti od ustanove do ustanove, ali protokoli su relativno slični. Prije same operacije izvodi se MRI snimanje mozga. Na dan operacije postavlja se Leksellov stereotaktički okvir i snima se CT snimka glave s kontrastom koja se spaja s već postojećom MRI snimkom. Nakon toga se određuje gdje će ulaziti elektroda i koja je putanja, odnosno koje su koordinate postavljanja elektrode (171).



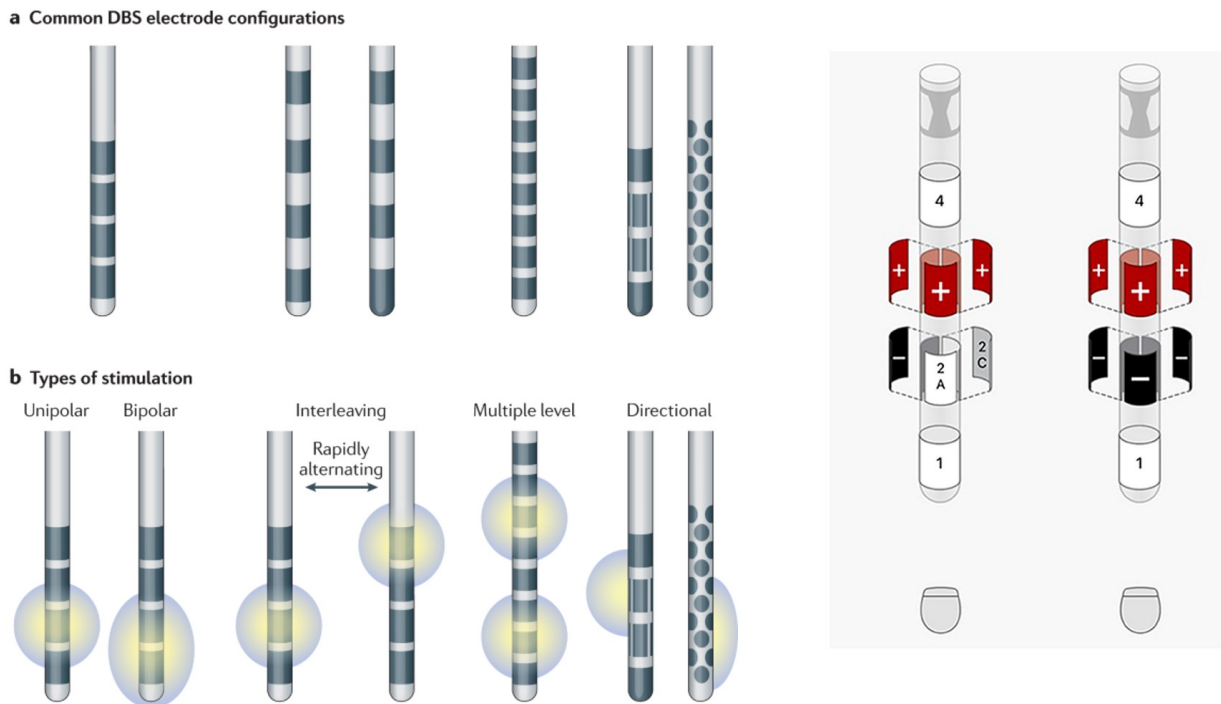
Slika 9. Prikaz planiranja koordinata ugradnje elektrode – preuzeto iz arhive Zavoda za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava uz dopuštenje mentora.

Intraoperativno se pacijent postavlja u supinacijsku poziciju s povišenom glavom te se formira trepanacijski otvor na lubanji. U tom otvoru se postavlja mali uređaj koji će učvrstiti i stabilizirati sustav elektrode i žice. Zatim se uz pomoć instrumenta (koji dolazi u paketu sa DBS sustavom) postavlja elektroda da bi se osigurala izračunata dubina postavljanja. Elektroda se postavi kroz otvor te se učvrsti fibrinskim ljepilom.

Implantation

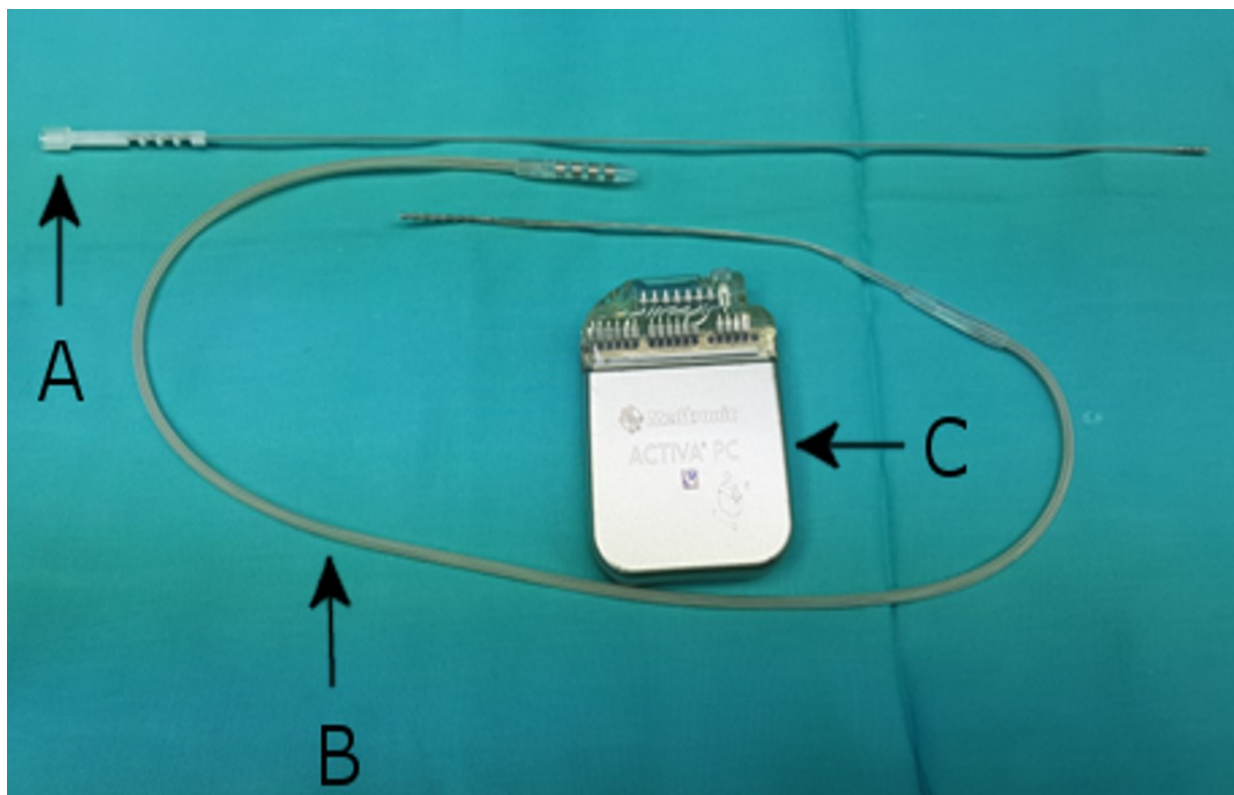


Slika 10. Ilustracija pripreme i implantacije elektrode – preuzeto iz arhive Zavoda za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava uz dopuštenje mentora.

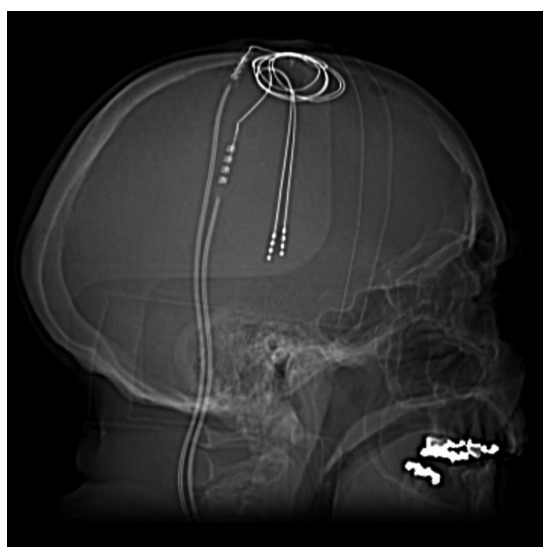


Slika 11. Slika različitih mogućnosti stimulacije ovisno o postavkama elektroda – preuzeto iz arhive Zavoda za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava uz dopuštenje mentora.

Potrebno je potvrditi točnost lokalizacije same elektrode, što se radi kada je Leksellov okvir još na glavi u CT uređaju bez kontrasta. Ova snimka se spaja s preoperativnom MRI snimkom te se nakon potvrde točne lokalizacije elektrode Leksellov okvir miče. Subkutano se postavlja žica koja se spaja s neurostimulatorom u pektoralnoj regiji (171).



Slika 12. DBS uređaj: elektroda (A), ekstenzijska žica (B) i neurostimulator – preuzeto iz arhive Zavoda za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava uz dopuštenje mentora.



Slika 13. Snimka glave pacijenta s ugrađenom elektrodom – preuzeto iz arhive Zavoda za neurokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava uz dopuštenje mentora.

Postoperacijski se nakon nekoliko dana radi MRI snimka koja je puno detaljnija od moguće alternativne, odnosno CT snimke. U peri- i postoperativnu skrb uključeni su i antibiotici. Nakon nekoliko dana se uključuje uređaj te se prilagođavaju parametri stimulacije da bi se našle optimalne postavke za pacijenta. Fizikalna rehabilitacija pacijenta je važan dio postoperativne skrbi da bi došlo do najboljeg mogućeg funkcionalnog ishoda s DBS-omr. Kontrolni pregledi se obično češće zakazuju u prvoj godini od operacije, ali se nastavljaju u manjoj frekvenciji i nakon jedne godine. Na tim se kontrolnim pregledima parametri stimulacije mogu prilagođavati te se procjenjuje efekt terapije pomoću odabranih standardiziranih skala (npr. BFMDRS) (172).

9.6. Ostale terapijske opcije

Za poneke fokalne distonije, poput onih koje zahvaćaju ruku i vrat, moguća je opcija transkranijalne magnetske stimulacije niskim frekvencijama. Pretpostavlja se da ova metoda direktno dovodi do intrakortikalne inhibicije koja omogućuje popravljavanje simptoma bolesti te bolje funkcionalnosti u svakodnevnom životu (173,174).

S porastom interesa u gensku terapiju tijekom proteklih nekoliko desetljeća, dovodi se u pitanje razvoj interferirajuće terapije za nasljedne, monogenetske distonije. Bazična istraživanja su provedena za DYT1 distoniju s pretpostavkom da bi smanjenje ekspresije mutiranog proteina torzina A bez utjecaja na divlji tip proteina bilo terapijski povoljno.(175) Ovakav preliminarni uspjeh postavio je temelje za daljnja istraživanja (176).

Zaključak

Iako distonije, a pogotovo primarne distonije, čine relativno rijetku skupinu bolesti kod djece i odraslih, svakako značajno snižavaju kvalitetu života oboljelih i njihovih bližnjih. Od iznimne je važnosti pravovremeno prepoznavanje i dijagnosticiranje ovog poremećaja te rani početak terapije. Postoje različite metode liječenja od konzervativnih do operativnih, te je bitno pomno pratiti učinkovitost odabrane terapije. Uz pažljivu selekciju pacijenata, dobru preoperativnu pripremu te postoperativno praćenje i rehabilitaciju, duboka mozgovna stimulacija iznimno je važna i učinkovita terapija primarnih distonija.

10. Zahvale

Ponajprije se želim zahvaliti svom mentoru prof. dr. sc. Darku Chudyju i doc. dr. sc. Marini Raguž na pomoći, strpljenju i vođenju u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima i široj obitelji za svu podršku tijekom odrastanja i studiranja. Veliko hvala i mojim prijateljima, ponajviše Steli i Dinu iz srednje škole te Luciji s fakulteta. A posljednje hvala ide mom dečku Marinu. Ovi ljudi su mi pokazali koliko puno znači imati bezuvjetnu potporu i ljubav kada je najteže te kako ispuniti upravo te dane smijehom i veseljem.

11. Literatura

1. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation | Neurology [Internet]. [cited 2024 Feb 1]. Available from: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.0000000000012245>
2. Oliveria SF. The dark history of early deep brain stimulation. *Lancet Neurol*. 2018 Sep 1;17(9):748.
3. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1995 Sep;10(5):672–4.
4. Bittar RG, Burn SC, Bain PG, Owen SL, Joint C, Shlugman D, et al. Deep brain stimulation for movement disorders and pain. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2005 May;12(4):457–63.
5. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13;349(20):1925–34.
6. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol*. 2012 May;11(5):429–42.
7. Deep brain stimulation for essential tremor - PubMed [Internet]. [cited 2024 Feb 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8780109/>
8. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2008–20.
9. Chudy D, Raguž M, Vuletić V, Rački V, Papić E, Nenadić Baranašić N, et al. GPi DBS treatment outcome in children with monogenic dystonia: a case series and review of the literature. *Front Neurol*. 2023;14:1151900.
10. Vuletic V, Chudy D, Almahariq F, Dobricic V, Kostic V, Bogdanovic N. Excellent outcome of pallidal deep brain stimulation in DYT6 dystonia: A case report. *J Neurol Sci*. 2016 Jul;366:18–9.
11. Rački V, Hero M, Papić E, Rožmarić G, Čizmarević NS, Chudy D, et al. Applicability of clinical genetic testing for deep brain stimulation treatment in monogenic Parkinson's disease and monogenic dystonia: a multidisciplinary team perspective. *Front Neurosci*. 2023;17:1282267.
12. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 10;1(1):CD012405.
13. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol*. 2007 Mar;6(3):223–9.
14. Kiss ZHT, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O, et al. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain J Neurol*. 2007 Nov;130(Pt 11):2879–86.

15. Moro E, LeReun C, Krauss JK, Albanese A, Lin JP, Walleser Autiero S, et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017 Apr;24(4):552–60.
16. de Koning PP, Figeo M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D. Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Rep*. 2011 Aug;13(4):274–82.
17. Denys D, Mantione M, Figeo M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Oct;67(10):1061–8.
18. Martino D, Deeb W, Jimenez-Shahed J, Malaty I, Pringsheim TM, Fasano A, et al. The 5 Pillars in Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Patient Selection: Present and Future. *Neurology*. 2021 Apr 6;96(14):664–76.
19. Pouclet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S, Nguyen JM, Brefel-Courbon C, Chereau I, et al. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia. *Neurology*. 2016 Feb 16;86(7):651–9.
20. Li H, Cui L, Li J, Liu Y, Chen Y. Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2021 May 15;287:115–24.
21. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression - PubMed [Internet]. [cited 2024 Feb 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697875/>
22. Medline ® Abstract for Reference 40 of “Unipolar depression in adults: Treatment with surgical approaches” - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Feb 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-treatment-with-surgical-approaches/abstract/40>
23. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, Kayser S, Bräuer A, Coenen VA, et al. Deep brain stimulation for bipolar disorder-review and outlook. *CNS Spectr*. 2017 Jun;22(3):254–7.
24. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015 Mar 10;84(10):1017–25.
25. Leone M, Franzini A, D’Andrea G, Broggi G, Casucci G, Bussone G. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol*. 2005 Jun;57(6):924–7.
26. Lyons MK, Dodick DW, Evidente VGH. Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation. *J Neurosurg*. 2009 Feb;110(2):279–81.
27. Chudy D, Deletis V, Almahariq F, Marčinković P, Škrlin J, Paradžik V. Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state: experience in 14 patients. *J Neurosurg*. 2018 Apr;128(4):1189–98.

28. Montgomery EB, Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Jan 1;32(3):388–407.
29. Chiken S, Nambu A. Mechanism of Deep Brain Stimulation. *The Neuroscientist.* 2016 Jun;22(3):313–22.
30. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2003 Mar 1;23(5):1916–23.
31. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus - PubMed [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899228/>
32. Anderson T, Hu B, Pittman Q, Kiss ZHT. Mechanisms of deep brain stimulation: an intracellular study in rat thalamus. *J Physiol.* 2004 Aug 15;559(Pt 1):301–13.
33. Iremonger KJ, Anderson TR, Hu B, Kiss ZHT. Cellular mechanisms preventing sustained activation of cortex during subcortical high-frequency stimulation. *J Neurophysiol.* 2006 Aug;96(2):613–21.
34. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol.* 2016 Jan 1;115(1):19–38.
35. Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2002;17 Suppl 3:S69-72.
36. Dostrovsky JO, Hutchison WD, Lozano AM. The Globus Pallidus, Deep Brain Stimulation, and Parkinson's Disease. *The Neuroscientist.* 2002 Jun;8(3):284–90.
37. Davis KD, Taub E, Houle S, Lang AE, Dostrovsky JO, Tasker RR, et al. Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms. *Nat Med.* 1997 Jun;3(6):671–4.
38. Al-Fatly B. Coherence: a unifying mechanism of deep brain stimulation. *J Neurophysiol.* 2019 Jan 1;121(1):1–3.
39. Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, Kiening KL. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med.* 2019 Apr 1;11(4):e9575.
40. 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 Jun 15;28(7):863–73.
41. Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2014 Aug;27(4):468.
42. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2012 Dec;27(14):1789–96.

43. Park J, Damrauer SM, Baras A, Reid JG, Overton JD, Gonzalez-Alegre P. Epidemiology of DYT1 dystonia: Estimating prevalence via genetic ascertainment. *Neurol Genet.* 2019 Oct;5(5):e358.
44. Black KJ, Ongür D, Perlmutter JS. Putamen volume in idiopathic focal dystonia. *Neurology.* 1998 Sep;51(3):819–24.
45. Beukers RJ, van der Meer JN, van der Salm SM, Foncke EM, Veltman DJ, Tijssen M a. J. Severity of dystonia is correlated with putaminal gray matter changes in myoclonus-dystonia. *Eur J Neurol.* 2011 Jun;18(6):906–12.
46. Garraux G, Bauer A, Hanakawa T, Wu T, Kansaku K, Hallett M. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Ann Neurol.* 2004 May;55(5):736–9.
47. Argyelan M, Carbon M, Niethammer M, Uluğ AM, Voss HU, Bressman SB, et al. Cerebellothalamocortical Connectivity Regulates Penetrance in Dystonia. *J Neurosci.* 2009 Aug 5;29(31):9740–7.
48. Lerner RP, Niethammer M, Eidelberg D. Understanding the Anatomy of Dystonia: Determinants of Penetrance and Phenotype. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Nov;13(11):10.1007/s11910-013-0401-0.
49. Fagan M, Scorr L, Bernhardt D, Hess EJ, Perlmutter JS, Pardo CA, et al. Neuropathology of Blepharospasm. *Exp Neurol.* 2021 Dec;346:113855.
50. Bologna M, Berardelli A. Cerebellum: An explanation for dystonia? *Cerebellum Ataxias.* 2017 May 12;4:6.
51. McNaught KSP, Kapustin A, Jackson T, Jengelley TA, Jnobaptiste R, Shashidharan P, et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Ann Neurol.* 2004 Oct;56(4):540–7.
52. Holton JL, Schneider SA, Ganesharajah T, Gandhi S, Strand C, Shashidharan P, et al. Neuropathology of primary adult-onset dystonia. *Neurology.* 2008 Feb 26;70(9):695–9.
53. Zweig RM, Hedreen JC, Jankel WR, Casanova MF, Whitehouse PJ, Price DL. Pathology in brainstem regions of individuals with primary dystonia. *Neurology.* 1988 May;38(5):702–6.
54. Sharma N. Neuropathology of Dystonia. *Tremor Hyperkinetic Mov N Y N.* 2019;9:569.
55. Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, Kazumata K, Nakamura T, Dhawan V, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol.* 1998 Sep;44(3):303–12.
56. 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 Apr 27;62(8):1384–90.
57. Jinnah HA, Hess EJ. Evolving concepts in the pathogenesis of dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Jan;46 Suppl 1(Suppl 1):S62–5.
58. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis.* 2011 May;42(2):177–84.

59. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol.* 1996 Nov;50(4):381–425.
60. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Przedborski S, et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain J Neurol.* 1995 Dec;118 (Pt 6):1473–84.
61. Gianni C, Pasqua G, Ferrazzano G, Tommasin S, De Bartolo MI, Petsas N, et al. Focal Dystonia: Functional Connectivity Changes in Cerebellar-Basal Ganglia-Cortical Circuit and Preserved Global Functional Architecture. *Neurology.* 2022 Apr 5;98(14):e1499–509.
62. Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Shannon K, Marsden CD. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer’s cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain J Neurol.* 1989 Jun;112 (Pt 3):681–97.
63. Manzo N, Tocco P, Ginatempo F, Bertolasi L, Rocchi L. Brainstem Reflexes in Idiopathic Cervical Dystonia: Does Medullary Dysfunction Play a Role? *Mov Disord Clin Pract.* 2021 Feb 12;8(3):377–84.
64. Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 Nov;59(5):493–8.
65. Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol.* 2004 Oct;56(4):595–9.
66. Sanger TD, Tarsy D, Pascual-Leone A. Abnormalities of spatial and temporal sensory discrimination in writer’s cramp. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2001 Jan;16(1):94–9.
67. Molloy FM. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain.* 2003 Jun 23;126(10):2175–82.
68. Sommer M, Ruge D, Tergau F, Beuche W, Altenmüller E, Paulus W. Intracortical excitability in the hand motor representation in hand dystonia and blepharospasm. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2002 Sep;17(5):1017–25.
69. Rona S, Berardelli A, Vacca L, Inghilleri M, Manfredi M. Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1998 Jan;13(1):118–24.
70. Quartarone A, Sant’Angelo A, Battaglia F, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, et al. Enhanced Long-Term Potentiation-Like Plasticity of the Trigeminal Blink Reflex Circuit in Blepharospasm. *J Neurosci.* 2006 Jan 11;26(2):716–21.
71. 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 J Neurol.* 2003 Dec;126(Pt 12):2586–96.
72. Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol.* 1998 Nov;44(5):828–31.

73. Mink JW. Basal ganglia mechanisms in action selection, plasticity, and dystonia. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2018 Mar;22(2):225–9.
74. Rauschenberger L, Knorr S, Pisani A, Hallett M, Volkman J, Ip CW. Second hit hypothesis in dystonia: Dysfunctional cross talk between neuroplasticity and environment? *Neurobiol Dis.* 2021 Nov;159:105511.
75. Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis.* 2011 May;42(2):162–70.
76. Sadnicka A, Hamada M, Bhatia KP, Rothwell JC, Edwards MJ. A reflection on plasticity research in writing dystonia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2014 Jul;29(8):980–7.
77. 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.* 2017 Oct 13;17:90–7.
78. Primary dystonia: molecules and mechanisms - PMC [Internet]. [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2856083/>
79. Pisani A, Bernardi G, Ding J, Surmeier DJ. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci.* 2007 Oct;30(10):545–53.
80. Chen RS. [Pathophysiology of dystonia]. *Acta Neurol Taiwanica.* 2005 Jun;14(2):84–93.
81. Ding B. Novel insights into the pathogenesis of DYT1 dystonia from induced patient-derived neurons. *Neural Regen Res.* 2021 Aug 4;17(3):561–2.
82. Németh AH. The genetics of primary dystonias and related disorders. *Brain.* 2002 Apr;125(4):695–721.
83. 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 Apr;31(4):436–57.
84. Kuiper MJ, Vrijenhoek L, Brandsma R, Lunsing RJ, Burger H, Eggink H, et al. The Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale is Age-Dependent in Healthy Children. *Mov Disord Clin Pract.* 2016 May 3;3(6):580–6.
85. 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 Jan;35(1):73–73.
86. Marks J William J, editor. Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale. In: *Deep Brain Stimulation Management* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2010 [cited 2024 May 8]. p. 153–4. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/deep-brain-stimulation-management/burkefahnmarsden-dystonia-rating-scale/CB43370C8E1144F88BA09490C2608D8A>
87. Dystonia movement and disability scales.
88. Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. *Curr Opin Neurol.* 1995 Aug;8(4):310–3.

89. Nagatsu T, Ichinose H. [Autosomal-dominant DOPA-responsive dystonia, caused by mutations in the GTP-cyclohydrolase I gene]. *Vopr Med Khim.* 1998;44(3):225–8.
90. Segawa M. Dopa-responsive dystonia. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2024 May 10]. p. 539–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520142000392>
91. de la Fuente-Fernández R. Drug-induced motor complications in dopa-responsive dystonia: implications for the pathogenesis of dyskinesias and motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol.* 1999;22(4):216–9.
92. Long-term Follow-up of Levodopa Responsiveness in Generalized Dystonia | Movement Disorders | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/774355>
93. DeArias AL, Bamford NS. Levodopa for Dystonia in Children: A Case Series and Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* 2024 Mar 1;152:16–9.
94. Delnooz CCS, van de Warrenburg BPC. Current and future medical treatment in primary dystonia. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012 Jul;5(4):221–40.
95. Moawad EMI, Abdallah EAA. Botulinum Toxin in Pediatric Neurology. *Glob Pediatr Health.* 2015 Jun 8;2:2333794X15590149.
96. Lubarr N, Bressman S. Treatment of Generalized Dystonia. *Curr Treat Options Neurol.* 2011 Jun 1;13(3):274–89.
97. Gorodetsky C, Fasano A. Approach to the Treatment of Pediatric Dystonia. *Dystonia.* 2022;1:10287.
98. Carranza-del Rio J, Clegg NJ, Moore A, Delgado MR. Use of Trihexyphenidyl in Children With Cerebral Palsy. *Pediatr Neurol.* 2011 Mar;44(3):202–6.
99. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology.* 1986 Feb;36(2):160–4. [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://dace-mirror.sci-hub.st/journal-article/37761c2552a332f312c9987d57f74d51/burke1986.pdf>
100. Burke RE, Fahn S. Double-blind evaluation of trihexyphenidyl in dystonia. *Adv Neurol.* 1983;37:189–92.
101. Roubertie A, Mariani LL, Fernandez-Alvarez E, Doummar D, Roze E. Treatment for dystonia in childhood. *Eur J Neurol.* 2012 Oct;19(10):1292–9.
102. Greene PE, Fahn S. Baclofen in the treatment of idiopathic dystonia in children. *Mov Disord.* 1992 Jan;7(1):48–52.
103. Greene P. Benzodiazepines in the treatment of movement disorders. *Cleve Clin J Med.* 1990 Jan 1;57(Supplement):S-45-S-53.

104. Hinson VK, Goetz CG. Torsion dystonia in children. *Curr Treat Options Neurol*. 2003 Jul;5(4):291–7.
105. Termsarasab P, Frucht SJ. Dystonic storm: a practical clinical and video review. *J Clin Mov Disord*. 2017 Apr 28;4(1):10.
106. Nirenberg MJ, Ford B. Dystonic Storm. In: Frucht SJ, editor. *Movement Disorder Emergencies: Diagnosis and Treatment* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013. p. 125–35. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-835-5_9
107. Alkubaisi A, Sandhu MK, Polyhronopoulos NE, Honey CR. Deep brain stimulation as a rescue for pediatric dystonic storm. Case reports and literature review. *Interdiscip Neurosurg*. 2022 Dec 1;30:101654.
108. Maas RPPWM, Wassenberg T, Lin JP, Van De Warrenburg BPC, Willemsen MAAP. L -Dopa in dystonia: A modern perspective. *Neurology*. 2017 May 9;88(19):1865–71.
109. Truong D. Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias. *J Neurol Sci*. 2012 May 15;316(1):9–14.
110. Evatt ML, Freeman A, Factor S. Chapter 37 - Adult-onset dystonia. In: Weiner WJ, Tolosa E, editors. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2024 Feb 7]. p. 481–511. (Hyperkinetic Movement Disorders; vol. 100). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444520142000379>
111. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S146-168.
112. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev*. 1981 Sep 1;33(3):155–88.
113. Giladi N. The mechanism of action of Botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways at the injected site. *J Neurol Sci*. 1997 Nov 25;152(2):132–5.
114. Dressler D, Adib Saberi F, Rosales RL. Botulinum toxin therapy of dystonia. *J Neural Transm*. 2021;128(4):531–7.
115. Albrecht P, Jansen A, Lee JI, Moll M, Ringelstein M, Rosenthal D, et al. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*. 2019 Jan;92(1):e48–54.
116. Hefter H, Rosenthal D, Bigalke H, Moll M. Clinical relevance of neutralizing antibodies in botulinum toxin long-term treated still-responding patients with cervical dystonia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419892078.
117. Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, deGroot M, Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(4):213–8.

118. Centen LM, van Egmond ME, Tijssen MAJ. New developments in diagnostics and treatment of adult-onset focal dystonia. *Curr Opin Neurol*. 2023 Aug;36(4):317–23.
119. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006 Oct 1;5(10):864–72.
120. Miguel R, Mendonça MD, Barbosa R, Ladeira F, Lampreia T, Vale J, et al. Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Feb;10(2):81–90.
121. Luciano AY, Jinnah HA, Pfeiffer RF, Truong DD, Nance MA, LeDoux MS. Treatment of myoclonus-dystonia syndrome with tetrabenazine. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Dec;20(12):1423–6.
122. Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology*. 1983 Oct;33(10):1255–61.
123. Bhidayasiri R, Tarsy D. Treatment of dystonia. *Expert Rev Neurother*. 2006 Jun;6(6):863–86.
124. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm*. 2021 Mar;128(3):321–35.
125. Leland Albright A, Barry MJ, Shafron DH, Ferson SS. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(10):652–7.
126. Hou JG, Ondo W, Jankovic J. Intrathecal baclofen for dystonia. *Mov Disord*. 2001 Nov;16(6):1201–2.
127. Ethans K. Intrathecal baclofen therapy: indications, pharmacology, surgical implant, and efficacy. In: Sakas DE, Simpson BA, Krames ES, editors. *Operative Neuromodulation* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2006 [cited 2024 May 9]. p. 155–62. (*Acta Neurochirurgica Supplements*; vol. 97/1). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-211-33079-1_21
128. M K, P GS, A S, C T, N N, M W. Status dystonicus and Hallervorden-Spatz disease: treatment with intrathecal baclofen and pallidotomy. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2004 Jun [cited 2024 May 9];40(5–6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15151592/>
129. Winter G, Beni-Adani L, Ben-Pazi H. Intrathecal Baclofen Therapy—Practical Approach: Clinical Benefits and Complication Management. *J Child Neurol*. 2018 Oct 1;33(11):734–41.
130. Scerrati A, De Bonis P, Norri N, Cavallo MA. Surgical treatment of spasticity: intrathecal baclofen pump implantation under subarachnoid block. *Neurosurg Focus Video*. 2020 Oct 1;3(2):V9.
131. Brennan PM, Whittle IR. Intrathecal baclofen therapy for neurological disorders: a sound knowledge base but many challenges remain. *Br J Neurosurg*. 2008 Aug;22(4):508–19.
132. Albright AL, Gilmartin R, Swift D, Krach LE, Ivanhoe CB, McLaughlin JF. Long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of cerebral origin. *J Neurosurg*. 2003 Feb;98(2):291–5.
133. Krauss JK. Surgical treatment of dystonia. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17(s1):97–101.

134. Momin SMB, Aquilina K, Bulstrode H, Taira T, Kalia S, Natalwala A, et al. MRI-Guided Focused Ultrasound for the Treatment of Dystonia: A Narrative Review. *Cureus* [Internet]. 2024 Feb 16 [cited 2024 May 9];16(2). Available from: <https://www.cureus.com/articles/223249-mri-guided-focused-ultrasound-for-the-treatment-of-dystonia-a-narrative-review>
135. Holloway KL, Baron MS, Brown R, Cifu DX, Carne W, Ramakrishnan V. Deep Brain Stimulation for Dystonia: A Meta-Analysis. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. 2006 Oct;9(4):253–61.
136. Artusi CA, Dwivedi A, Romagnolo A, Bortolani S, Marsili L, Imbalzano G, et al. Differential response to pallidal deep brain stimulation among monogenic dystonias: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Apr;91(4):426–33.
137. Sun B, Chen S, Zhan S, Le W, Krahl SE. Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. In: Sakas DE, Simpson BA, editors. *Operative Neuromodulation* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2007 [cited 2024 Feb 9]. p. 207–14. (*Acta Neurochirurgica Supplements*; vol. 97/2). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-211-33081-4_23
138. Lumsden DE, Kaminska M, Ashkan K, Selway R, Lin JP. Deep brain stimulation for childhood dystonia: Is ‘where’ as important as in ‘whom’? *Eur J Paediatr Neurol*. 2017 Jan;21(1):176–84.
139. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol*. 2007 Mar;6(3):223–9.
140. Alterman RL, Filippidis AS. Genetic Subtypes and Deep Brain Stimulation in Dystonia. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(4):357–60.
141. Grofik M, Cibulka M, Olekšáková J, Turčanová Koprušáková M, Galanda T, Necpál J, et al. A case of novel DYT6 dystonia variant with serious complications after deep brain stimulation therapy: a case report. *BMC Neurol*. 2022 Sep 12;22(1):344.
142. Tai CH, Lee WT, Tseng SH. DYT6 Dystonia Mimicking Adolescent Idiopathic Scoliosis Successfully Treated by Pallidal Stimulation. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:315–21.
143. Sankhla CS, Sankhe M, Ray J. Long-Term Efficacy of Pallidal Deep Brain Stimulation in a Patient with DYT-THAP1 (DYT-6) Dystonia from India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25(2):314–6.
144. Danielsson A, Carecchio M, Cif L, Koy A, Lin JP, Solders G, et al. Pallidal Deep Brain Stimulation in DYT6 Dystonia: Clinical Outcome and Predictive Factors for Motor Improvement. *J Clin Med*. 2019 Dec 6;8(12):2163.
145. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary Dystonia Is More Responsive than Secondary Dystonia to Pallidal Interventions: Outcome after Pallidotomy or Pallidal Deep Brain Stimulation. *Neurosurgery*. 2004 Mar;54(3):613–21.
146. Sanger TD. Deep brain stimulation for cerebral palsy: where are we now? *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(1):28–33.

147. Koy A, Hellmich M, Pauls KAM, Marks W, Lin J, Fricke O, et al. Effects of deep brain stimulation in dyskinesia cerebral palsy: A meta-analysis. *Mov Disord.* 2013 May;28(5):647–54.
148. Fan H, Zheng Z, Yin Z, Zhang J, Lu G. Deep Brain Stimulation Treating Dystonia: A Systematic Review of Targets, Body Distributions and Etiology Classifications. *Front Hum Neurosci.* 2021 Nov 26;15:757579.
149. Schjerling L, Madsen FF, Jensen SR, Karlsborg M. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neurosurg.* 2013;119.
150. Kleiner-Fisman G, Lin Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg.* 2007 Jul;107(1):29–36.
151. Ostrem JL, Racine CA, Glass GA, Grace JK, Volz MM, Heath SL, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology.* 2011 Mar 8;76(10):870–8.
152. Hock AN, Jensen SR, Svaerke KW, Brennum J, Jespersen B, Bergdal O, et al. A randomised double-blind controlled study of Deep Brain Stimulation for dystonia in STN or GPI - A long term follow-up after up to 15 years. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Mar;96:74–9.
153. Lin S, Shu Y, Zhang C, Wang L, Huang P, Pan Y, et al. Globus pallidus internus versus subthalamic nucleus deep brain stimulation for isolated dystonia: A 3-year follow-up. *Eur J Neurol.* 2023;30(9):2629–40.
154. Jürgen K. Mai, George Paxinos, Thomas Voss. Atlas of the Human Brain [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 5]. Available from: <https://shop.elsevier.com/books/atlas-of-the-human-brain/k-mai/978-0-12-802800-1>
155. Houeto JL, Yelnik J, Bardinet E, Vercueil L, Krystkowiak P, Mesnage V, et al. Acute Deep-Brain Stimulation of the Internal and External Globus Pallidus in Primary Dystonia: Functional Mapping of the Pallidum. *Arch Neurol.* 2007 Sep 1;64(9):1281–6.
156. Shimizu T, Maruo T, Miura S, Kishima H, Ushio Y, Goto S. Stereotactic Lesioning of the Thalamic Vo Nucleus for the Treatment of Writer’s Cramp (Focal Hand Dystonia). *Front Neurol [Internet].* 2018 [cited 2024 Feb 10];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2018.01008>
157. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, et al. Thalamic deep brain stimulation for writer’s cramp. *J Neurosurg.* 2007 Nov 1;107(5):977–82.
158. Hirt L, Grassia F, Feuerstein J, Thompson JA, Ojemann S, Kern DS. Deep Brain Stimulation of the Ventral Intermediate Nucleus of the Thalamus in Writer’s Cramp: A Case Report. 2021 Nov 8;11(1):46.
159. Tsuboi T, Wong JK, Eisinger RS, Okromelidze L, Burns MR, Ramirez-Zamora A, et al. Comparative connectivity correlates of dystonic and essential tremor deep brain stimulation. *Brain.* 2021 Jul 28;144(6):1774–86.

160. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 9;355(19):1978–90.
161. Bledsoe IO, Viser AC, San Luciano M. Treatment of Dystonia: Medications, Neurotoxins, Neuromodulation, and Rehabilitation. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17(4):1622–44.
162. Buhmann C, Huckhagel T, Engel K, Gulberti A, Hidding U, Poetter-Nerger M, et al. Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PLoS ONE*. 2017 Jul 5;12(7):e0178984.
163. Reese R, Gruber D, Schoenecker T, Bätzner H, Blahak C, Capelle HH, et al. Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2011 Mar;26(4):691–8.
164. Mahlknecht P, Georgiev D, Akram H, Brugger F, Vinke S, Zrinzo L, et al. Parkinsonian signs in patients with cervical dystonia treated with pallidal deep brain stimulation. *Brain*. 2018 Oct 1;141(10):3023–34.
165. Zauber SE, Watson N, Comella CL, Bakay RAE, Metman LV. Stimulation-induced parkinsonism after posteroventral deep brain stimulation of the globus pallidus internus for craniocervical dystonia: Case report. *J Neurosurg*. 2009 Feb;110(2):229–33.
166. Schrader C, Capelle HH, Kinfe TM, Blahak C, Bätzner H, Lütjens G, et al. GPi-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology*. 2011 Aug 2;77(5):483–8.
167. Blahak C, Capelle HH, Baezner H, Kinfe TM, Hennerici MG, Krauss JK. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: a subtle sign of hypokinesia? *J Neural Transm*. 2011 Apr;118(4):549–53.
168. Berman BD, Starr PA, Marks, Jr. WJ, Ostrem JL. Induction of Bradykinesia with Pallidal Deep Brain Stimulation in Patients with Cranial-Cervical Dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87(1):37–44.
169. Tisch S. Deep brain stimulation in dystonia: factors contributing to variability in outcome in short and long term follow-up. *Curr Opin Neurol*. 2022 Aug;35(4):510.
170. Koy A, Bockhorn N, Kühn AA, Schneider GH, Krause P, Lauritsch K, et al. Adverse events associated with deep brain stimulation in patients with childhood-onset dystonia. *Brain Stimulat*. 2019 Sep;12(5):1111–20.
171. Almahariq F, Sedmak G, Vuletić V, Dlaka D, Orešković D, Marčinković P, et al. The Accuracy of Direct Targeting Using Fusion of MR and CT Imaging for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson’s Disease. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg*. 2021 Nov;82(06):518–25.
172. Kupsch A, Tagliati M, Vidailhet M, Aziz T, Krack P, Moro E, et al. Early postoperative management of DBS in dystonia: programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Jun;26 Suppl 1:S37–53.

173. Kimberley TJ, Borich MR, Arora S, Siebner HR. Multiple sessions of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in focal hand dystonia: clinical and physiological effects. *Restor Neurol Neurosci*. 2013;31(5):533–42.
174. Pirio Richardson S, Tinaz S, Chen R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia: effect of site and repetition in a randomized pilot trial. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124937.
175. Beauvais G, Watson JL, Aguirre JA, Tecedor L, Ehrlich ME, Gonzalez-Alegre P. Efficient RNA interference-based knockdown of mutant torsinA reveals reversibility of PERK-eIF2 α pathway dysregulation in DYT1 transgenic rats in vivo. *Brain Res*. 2019 Mar 1;1706:24–31.
176. Gonzalez-Alegre P, Bode N, Davidson BL, Paulson HL. Silencing Primary Dystonia: Lentiviral-Mediated RNA Interference Therapy for DYT1 Dystonia. *J Neurosci*. 2005 Nov 9;25(45):10502–9.

12. Životopis

Rođena sam 18. veljače 2000. godine u Čakovcu, a odrasla sam u manjem mjestu Belica. Završila sam Gimnaziju Josipa Slavenskog u Čakovcu s nagradom najbolje učenice svoje generacije u 2018. godini, a iste godine sam upisala i Medicinski fakultet u Zagrebu. Kroz godine studiranja, bila sam fotograf za Fakultet, mentor bruciošima i demonstrator na više katedri, uključujući Anatomiju i kliničku anatomiju, Temelje neuroznanosti, Fiziologiju i imunologiju, Patofiziologiju, Internu medicinu i Kirurgiju.

Drugu polovicu studija provela sam kao dio vodstva najstarije sekcije Fakulteta, Studentske sekcije za neuroznanost, a od ove akademske godine sam njena predsjednica. Kroz sekciju, osnovala sam i bila član organizacije Brain-Gut Axis kongresa, Sjeti me se projekta za oboljele od demencije te sam imala priliku sudjelovati u projektima “The Fetal Tissue Annotation and Segmentation Challenge (FeTA)” i “Korak u znanost: kontinuirani razvoj znanstvenih vještina u srednjoškolaca”. Od četvrte godine sam, također, bila i član Znanstveno – programskog odbora najvećeg studentskog biomedicinskog kongresa u regiji – Croatian Student Summita. Na šestoj godini sam dobila priliku biti predsjednica istoimenog odbora tog kongresa te ući u Znanstveno – programski odbor Hrvatskog studentskog simpozija o bioetici.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za izvrsnost Medicinskog fakulteta u Zagrebu u 2021./2022. godini te dvije Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u 2021./2022. i 2022./2023. godini.

Na ljeto 2021. godine sam počela raditi u Laboratoriju za molekularnu neurofarmakologiju pod mentorstvom asistenta Jana Homolaka te profesorice Melite Šalković – Petrišić te sam jedan od koautora rada “The Absence of Gastrointestinal Redox Dyshomeostasis in the Brain – First Rat Model of Parkinson’s Disease Induced by Bilateral Intrastratial 6-Hydroxydopamine” objavljenog u časopisu Molecular Neurobiology. U sklopu volontiranja u KBC-u Rebro, pomogla sam napisati nekoliko brošura za pacijente te testirati i pomoći usavršiti online kalkulator “Optimalizacija antikoagulantne terapije kod pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijsa”. Imala sam priliku aktivno sudjelovati na kongresima “10th Croatian Congress of Pharmacology with International Participation”, “MIND & BRAIN - 63th International Neuropsychiatric Congress”, “Dileme i mitovi intenzivne medicine”, osam studentskih kongresa te sam bila pasivni sudionik na više znanstvenih i kliničkih kongresa.

Kroz ljeto 2023.godine bila sam dio Damjanov Summer Research Programa u sklopu kojeg sam odrađivala praksu na odjelima gerijatrije, neurokirurgije te u neuroznanstvenom laboratoriju sveučilišta University of Kansas Medical Centera u SAD-u. Također sam volontirala u “The JayDoc Free Clinic” koja pruža besplatnu medicinsku skrb u Kansas Cityju. Ovo ljeto provest ću u laboratoriju Dr. Ivane Rosenzweig koja vodi “Sleep and Brain Plasticity Centre” u sklopu sveučilišta King's College London.

U svoje slobodno vrijeme volim fotografiranje te sviranje klavira, gitare i tamburica.