

# Neurofiziologija distonije

---

**Vrgoč, Toni**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:594062>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-20**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Toni Vrgoč**

**NEUROFIZIOLOGIJA DISTONIJE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**dr. sc. Maja Rogić Vidaković**

**Split, lipanj 2023. godine**

# SADRŽAJ

ZAHVALA .....	
POPIS KRATICA .....	
<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Distonija .....</b>	<b>2</b>
1.1.1. Uvod.....	2
1.1.2. Epidemiologija .....	2
1.1.3. Klasifikacija.....	3
1.1.3.1. Dob pri nastupu .....	3
1.1.3.2. Tjelesna distribucija .....	4
1.1.3.3. Vremenski obrasci .....	4
1.1.3.4. Pridruženi simptomi .....	5
1.1.3.5. Neurološke lezije.....	6
1.1.3.6. Etiologija.....	6
1.1.4. Patofiziologija.....	6
1.1.4.1. Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) i kortikalna inhibicija.....	7
1.1.4.2. Plastičnost i sensorimotorička integracija .....	11
1.1.4.3. Proteini i neurotransmiteri.....	12
1.1.4.4. Posturalna kontrola i uvidi iz dijagnostičkih slikovnih metoda .....	14
1.1.5. Dijagnostika.....	16
1.1.6. Terapija .....	17
<b>1.2. Laringealne distonije .....</b>	<b>18</b>
1.2.1. Anatomija i fiziologija.....	18
1.2.2. Uvod u laringealne distonije .....	19
1.2.3. Faktori rizika.....	20
1.2.4. Tipovi laringealne distonije.....	21
1.2.4.1. Aduktorni tip.....	21
1.2.4.2. Abduktorni tip.....	22
1.2.4.3. Ostali tipovi .....	22
1.2.5. Dijagnostika laringealne distonije .....	22
1.2.5.1. Transkranijalna magnetna stimulacija i kortikalni period tišine .....	22
1.2.6. Terapija laringealne distonije.....	24
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>27</b>

<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	29
<b>3.1. Istraživanje 1</b> .....	29
<b>3.2. Istraživanje 2</b> .....	30
<b>4. REZULTATI</b> .....	30
<b>4.1. Istraživanje 1</b> .....	30
<b>4.2. Istraživanje 2</b> .....	31
<b>5. RASPRAVA</b> .....	37
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	30
<b>7. LITERATURA</b> .....	30
<b>8. SAŽETAK</b> .....	49
<b>9. SUMMARY</b> .....	51
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	53

# ZAHVALA

*Hvala mentorici na stručnosti i pristupačnosti, a ponajviše na strpljenju.*

*Hvala i obitelji svim prijateljima bez kojih ovo ne bi bilo moguće.*

# POPIS KRATICA

APB (lat. *abductor pollicis brevis*) – kratki abduktor palca

ChI (engl. *cholinergic interneuron*) – kolinergički interneuron

CS (engl. *conditioning stimulus*) – uvjetovani stimulus

cSP (engl. *cortical silent period*) – kortikalni period tišine

DBS (engl. *deep brain stimulation*) – duboka moždana stimulacija

EMG (engl. *electromyography*) – elektromiografija

FDG-PET (engl. *[18 F]- fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) – pozitronska emisijska tomografija s [18 F]-fluorodeoksiglukozom

ICF (engl. *intracortical facilitation*) – intrakortikalna facilitacija

IHI (engl. *interhemispheric inhibition*) – interhemisferična inhibicija

ISI (engl. *interstimulus interval*) – interstimulus interval

LAI (engl. *short latency afferent inhibition*) – aferentna inhibicija duge latencije

LICI (engl. *long intracortical inhibition*) – duga intrakortikalna inhibicija

LTD (engl. *long term depression*) – dugotrajna depresija

LTP (engl. *long term potentiation*) – dugotrajna potencijacija

MEP (engl. *motor evoked potential*) – motorički evocirani potencijal

MSN (engl. *medium-sized spiny neurons*) – srednji trnasti neuroni

RMT (engl. *resting motor treshold*) – motorički prag u mirovanju

rTMS (engl. *repetitive transcranial magnetic stimulation*) – repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija

SAI (engl. *short latency afferent inhibition*) – aferentna inhibicija kratke latencije

SD (engl. *synaptic depotentiation*) – sinaptička depotencijacija

SICI (engl. *short intracortical inhibition*) – kratka interkortikalna inhibicija

TMS (engl. *transcranial magnetic stimulation*) – transkranijalna magnetna stimulacija

TS (engl. *test stimulus*) – testni stimulus

## **1. UVOD**

## **1.1. Distonija**

### **1.1.1. Uvod**

Distonije su hiperkinetski poremećaji pokreta tipično karakterizirani ateničnim pokretima, posturalnim promjenama i distonijskim tremorom (1,2). Zahvaćene regije tijela pogođene su sporim, grčevitim i cikličkim pokretima kao rezultat serijske kontrakcije mišića agonista i antagonista. Za razliku od tikova, napadi nisu praćeni porivom za pokretom, već se izvršavaju nevoljno. Okidači za napadaj voljne su kretnje zahvaćenog ekstremiteta, ali mogu biti i emocionalni stres, umor ili specifične radnje (npr. pisanje). Također se može javiti preljevni fenomen u kojem distonijski napadaj jednog dijela tijela potiče napadaj u drugom dijelu tijela. Senzorička stimulacija zahvaćenog dijela (npr. putem dodira) može ublažiti ili zaustaviti napadaj (1,2).

Većina distonija nepoznate je etiologije. Najčešći je poznati uzrok distonija uzimanje lijekova s djelovanjem na dopaminski sustav, posebice neuroleptika prve generacije (2). Takve se distonije javljaju u blažem akutnom obliku ubrzo po uzimanju lijeka ili kao kompleksnije tardivne diskinezije nakon dugotrajnog uzimanja (2,3). Sljedeće su po učestalosti distonije u sklopu drugih neuroloških poremećaja, npr. Parkinsonove bolesti. Izolirane distonije javljaju se u rjeđim slučajevima.

Riječ distonija prvi put upotrebljava Oppenheim 1911. godine, a njezini su simptomi prikazivani u umjetnosti, književnosti i medicinskoj literaturi još od antičkog vremena (4). Jean-Martin Charcot u 19. stoljeću uvodi podjelu neuroloških poremećaja na organske i funkcionalne (4). Freudova psihoanalitička škola definira distonije kao funkcionalni poremećaj. Sredinom 20. stoljeća, razvojem istraživačkih metoda poput lezijskih studija na životinjama, distonije se počinju smatrati organskim poremećajem (4). Prema stavu koji danas prevladava, distonija nastaje kombinacijom genetski uvjetovanih predispozicija i utjecaja vanjskih faktora (4).

### **1.1.2. Epidemiologija**

Određivanje prevalencije distonije nije jednostavan zadatak. Ograničavajući su faktori razlike u kriterijima za dijagnozu, otežano kliničko prepoznavanje, niska prevalencija i razlike u



izraženosti simptoma (5,6). Većina distonija javlja se kao posljedica terapije lijekovima s utjecajem na dopaminski sustav ili kao dio neurološke bolesti. Tipični su antipsihotici lijekovi s najvećom incidencijom ekstrapiramidalnih simptoma, uključujući distonije, s incidencijom od 61,6% u institucionaliziranih pacijenata sa shizofrenijom (5). Antiemetici poput metoklopramida također uzrokuju ekstrapiramidalne simptome s incidencijom od 4 do 25% (5). Distonija je dijagnosticirana kao simptom u 30% bolesnika s Parkinsonovom bolesti (7).

Nekoliko je studija analiziralo prevalenciju izoliranih distonija, ali nije postignut konsenzus. Metaanaliza petnaest radova na temu epidemiologije distonije odredila je prevalenciju od 16,43/100000 uz napomenu da je prevalencija sigurno znatno veća (6). Prevalencija distonija (uz uključenu psihogenu i tardivnu) u njemačkom gradu Hannoveru je 60/100000 (5).

### **1.1.3. Klasifikacija**

Prema ranijim modelima, distonije se dijele na primarne i sekundarne (2). Model koji se danas gotovo univerzalno upotrebljava klasificira distoniju po dvjema osima. Prva os predstavlja simptomatologiju i obuhvaća: dob pri nastupu, tjelesnu distribuciju, vremenske obrasce pojave simptoma i pridružene simptome. Druga os predstavlja etiologiju distonija i obuhvaća dokaze o patologiji neurološkog sustava i podjelu na nasljedne i stečene poremećaje (1,2).

#### **1.1.3.1. Dob pri nastupu**

Dob pri nastupu distonije od velike je važnosti za njezinu klasifikaciju i predviđanje progresije. Rana dob vezana je za veću vjerojatnost razvoja generalizirane distonije, dok je kasniji nastup vezan za fokalne simptome. Pacijenti s ranim nastupom simptoma također češće oboljevaju od progresivnog oblika bolesti. Klasifikacija prema dobi nastupa razlikuje pet grupa: rano djetinjstvo (< 2 godine), djetinjstvo (2 - 12 godina), adolescencija (13 - 20 godina), rana odrasla (21 - 40 godina) i kasna odrasla dob (> 40 godina). Pojava simptoma u ranom djetinjstvu, posebice prije navršene prve godine života, usko je vezana za nasljedne oblike distonije. Važno je naglasiti da se nasljedni oblici ne prezentiraju nužno u djetinjstvu, već njihova prezentacija ovisi o vrsti distonije. Monogenetska distonija DYT-GNAL, na primjer, ima medijan pojave simptoma od 38 godina (2).

### 1.1.3.2. Tjelesna distribucija

Distonije mogu zahvaćati sve dijelove tijela, i to u različitim kombinacijama. Podjela po tjelesnoj distribuciji simptoma važna je za odabir terapije, kao i za etiološku klasifikaciju bolesti. Distribucija simptoma može se mijenjati tijekom razvoja bolesti. Sadašnja klasifikacija razlikuje fokalne, segmentalne, multifokalne i generalizirane distonije te hemidistonije (2).

Fokalne distonije zahvaćaju jednu regiju tijela, najčešći su oblik izolirane distonije i češće se javljaju u odrasloj dobi. Izolirana fokalna distonija donjih udova rjeđe se javlja u osoba odrasle dobi i upućuje na nedijagnosticiran neurološki poremećaj, npr. Parkinsonovu bolest. Cervikalna distonija najčešći je oblik distonije s medijanom pojavnosti od 55 godina i češće se javlja u žena. Teškoće u pravilu počinju s neugodom i boli u vratu koja postepeno prelazi u nevoljne pokrete vrata u jednu stranu. Simptomi se pogoršavaju 6 do 12 mjeseci nakon čega dosegnu plato. Pokreti se mogu izvoditi u više smjerova pa razlikujemo tortikolis (horizontalno okretanje), laterokolis (naginjanje glave), anterokolis (fleksija) i retrokolis (ekstenzija). U nekim se slučajevima javlja i zahvaćenost ramena, te se u tom slučaju distonija klasificira kao segmentalna (2). Blefarospazam je fokalna distonija koja zahvaća mišić oka, *m. orbicularis oculi* (iako može zahvatiti i druge periorbitalne mišiće), te se prezentira prisilnim zatvaranjem jednog oka. Neke su od ostalih češćih fokalnih distonija laringealna distonija (ranije poznata kao spazmodična disfonija), “piščev” grč (engl. *writer's cramp*) i “glazbenikov” grč (engl. *musician's cramp*) (2,8-10).

Segmentalne distonije zahvaćaju više povezanih, dok multifokalne obuhvaćaju više nepovezanih tjelesnih regija. Najčešći su primjeri kranijalne distonije koje zahvaćaju više regija glave i vrata. Tipičan je oblik kranijalne distonije kombinacija blefarospazma uz oromandibularnu distoniju (poremećaj koji uključuje donju vilicu ili jezik). Hemidistonija se prezentira distoničnim simptomima na jednoj strani tijela, a karakteristična je za kontralateralne moždane lezije. Generalizirane distonije obuhvaćaju poremećaje u kojima je zahvaćen trup uz još barem dvije tjelesne regije, a češće se javljaju kod distonija koje se javljaju u djetinjstvu (1,2).

### 1.1.3.3. Vremenski obrasci

Simptomatologija distonije može se mijenjati tijekom vremena pa je po tome dijelimo po dvama kriterijima. Prvi je konstantnost simptoma, tj. raste li s vremenom broj zahvaćenih tjelesnih regija. Ako raste, riječ je o progresivnom obliku distonije, koji se češće javlja s nastupom u dječjoj

dobi. Distonije koje cijelim svojim tokom zahvaćaju iste dijelove tijela i distonije čiji simptomi u početku rastu, ali ubrzo nastupi plato kategoriziraju se kao statične (2).

Drugi je kriterij vremenski obrazac u kojem se simptomi javljaju. Prema vremenskom obrascu, distonije dijelimo na perzistentne, paroksizmalne, diurnalne i one povezane sa specifičnom zadaćom. Perzistentne distonije prisutne su tijekom cijelog dana gotovo nepromijenjenog intenziteta. Primjer perzistentne distonije su tardivne diskinezije, poremećaj koji se javlja nakon dugotrajnog uzimanja antipsihotika. Paroksizmalne distonije tipično su inducirane “okidačem” i samolimitirajućeg su karaktera, odnosno napadi nakon određenog vremena prestaju i bez medicinske intervencije. Okidač može biti bilo što, od pokreta i osjeta do emocionalnih stanja. Diurnalne distonije paroksizmalnog su tipa, a simptomi prate cirkadijani ritam. Distonija osjetljiva na dopamin, na primjer, urođeni je oblik distonije u kojem simptomi postaju intenzivniji kasnije u danu, a zatim se sljedeće jutro ponovo smanje (11).

Radnjom usmjerene distonije karakterizirane su distoničnim simptomima kada pacijent izvodi specifičnu radnju. „Piščev grč“ distonijski je poremećaj u kojem dolazi do spazma podlaktičnih mišića u karakterističnom položaju pri korištenju olovke; nastupa u odrasloj dobi i najčešći je oblik radnjom usmjerene distonije. Druge oblike distonija nalazimo kod glazbenika, daktilografa i golfera (2).

#### **1.1.3.4. Pridruženi simptomi**

Klinička manifestacija distonije od velikog je značaja pri procjeni tipa distonije i pri odabiru terapije. Simptomi distonije mogu biti izolirani, kombinirani i kompleksni. Izolirane distonije poremećaji su u kojima su distonijski simptomi ujedno i jedini simptomi, na primjer laringealna ili cervikalna distonija. Kombinirane distonije karakterizirane su prisutnošću drugih simptoma poput mioklonusa, parkinsonizma ili simptoma nevezanih za motoriku. Kompleksne distonije oblik su bolesti u kojima je distonija dio sistemskog poremećaja te je praćena neurološkim i sistemskim simptomima. U potonju kategoriju spadaju neurodegenerativne bolesti, metabolički poremećaji (Wilsonova bolest), mitohondrijske bolesti i ostalo (1,2).

### **1.1.3.5. Neurološke lezije**

Patofiziološka podloga distonije još nije u potpunosti razriješena. Razlike u debljini sive tvari kore moždanih regija, propadanje neurona i unutarstanične lezije vjerojatno imaju ulogu u nastanku distonije. Ipak, po sadašnjoj se podjeli distonije dijele na one koje imaju dokazane neuralne degradacije progresivnog tipa, one koje imaju dokazane stanično propadanje i one bez dokazanih lezija (2).

### **1.1.3.6. Etiologija**

Etiološki distonije dijelimo na nasljedne, stečene i one nepoznatog uzroka.

Nasljedne distonije poremećaji su s dokazanim genetskim uzrokom. Do danas su brojni geni povezani s nastankom distonija, a mogu se nasljeđivati autosomno dominantno, autosomno recesivno, X vezano recesivno i mitohondrijalno. Veliki broj recesivnih oblika distonija je kompleksnog tipa, dok su fokalne distonije autosomno dominantne. Nasljedni oblici mogu se prezentirati u bilo kojem razdoblju života. Oppenheimova je distonija, na primjer, autosomno dominantna bolest nastala delecijom DYT1 gena. Manifestira se u djetinjstvu kao fokalna distonija uda koja s vremenom progredira prema generalnoj ili multifokalnoj distoniji (2,8).

Stečene distonije heterogena su skupina poremećaja koja može nastati u bilo kojem razdoblju života. Neki su od dokazanih uzroka: perinatalne ozljede mozga, infekcije ili upale (encefalitis, HIV), lijekovi (neuroleptici), toksini, ozljede mozga, tumori i vaskularna oštećenja. Poseban je oblik funkcionalna distonija. Funkcionalna distonija (još nazivana i pseudodistonija jer postoje oprečna mišljenja bi li je trebalo svrstati u distonije) dijagnosticira se kada su isključeni svi poznati uzroci distonija i smatra se da je psihogene prirode (2).

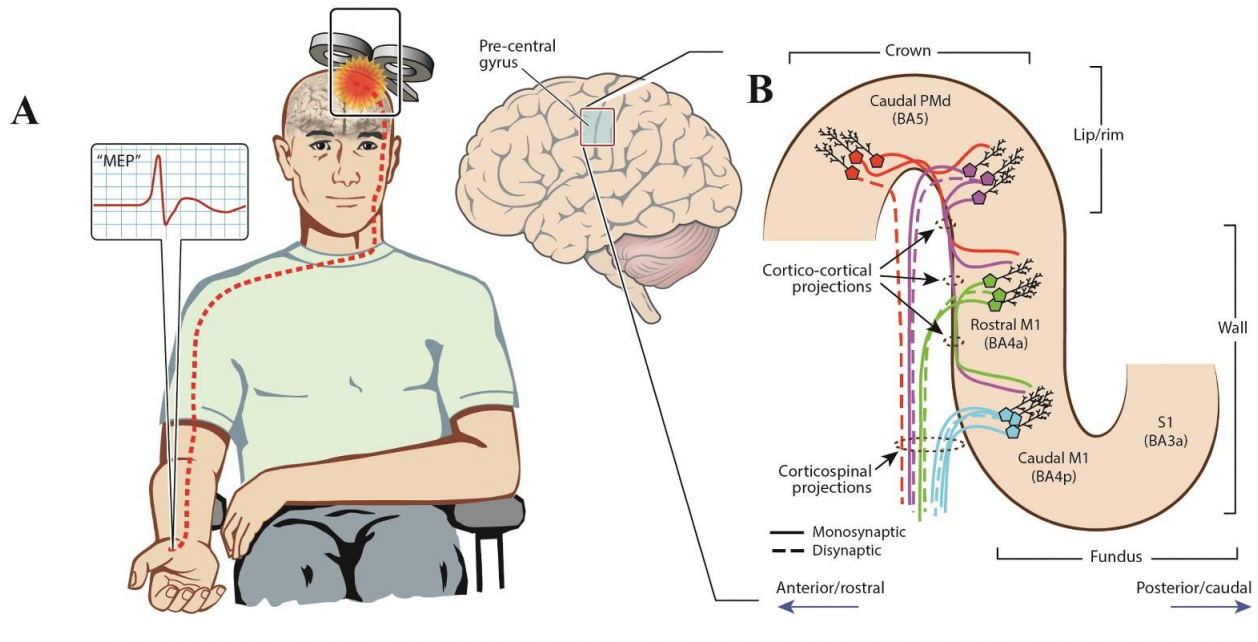
### **1.1.4. Patofiziologija**

Patofiziologija distonije još nije u potpunosti razjašnjena. Heterogenost distonija, kao i njezina niska prevalencija, ograničavajući su faktori u istraživanjima. Iako postoje brojna istraživanja koja ispituju patofiziologiju distonija, mnoga od njih istražuju jedan oblik distonije i pokušavaju ekstrapolirati rezultate na cijelu skupinu (12). Ipak, među distonijama se javljaju zajedničke karakteristike: abnormalnosti inhibicije i plastičnosti živčanog sustava.

#### 1.1.4.1. Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) i kortikalna inhibicija

Jedna je od tehnika koja se koristi u istraživanjima patofizioloških mehanizama distonije transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) kojom se može neinvazivno podražavati kora mozga (Slika 1). Na ispitanikovu glavu prisloni se magnetna zavojnica koja emitira pulsne magnetne valove koji potom induciraju električnu struju u mozgu koja dovodi do depolarizacije neurona (13,14). Iako se TMS može koristiti za stimulaciju različitih područja kore mozga, primarno se koristi za podražavanje precentralnog girusa gdje se nalaze premotorička i motorička kora mozga. Premda nisu u potpunosti razjašnjeni mehanizmi podraživanja neuronskih krugova TMS-om, prevladava stajalište da je riječ o transsinaptičkoj aktivaciji. Nadalje, čimbenici koji utječu na podraživanje neuralnih struktura jesu unutarnji i vanjski faktori. Od vanjskih faktora važna je pozicija i orijentacija zavojnice te oblik i snaga pulsa. Unutarnji čimbenici, tj. svojstva ciljane regije jesu dubina (snaga magnetnog polja opada s udaljenosti od zavojnice), geometrija neurona (primarno se stimulira akson i to na regijama promjene promjera ili grananja) i stanje neuronske mreže pri stimulaciji (13,14).

Stimulacijom TMS-om ne ekscitira se samo ciljana regija kore mozga, već se aktivacija bilježi na više područja u mozgu, uključujući kontralateralnu hemisferu (13,14). U literaturi je navedeno nekoliko dosad poznatih mehanizama ovog širenja. Magnetni puls TMS-a može se širiti dalje od ciljane regije i tako izravno podražiti okolna područja kore. Također može podražiti udaljene neurone koji su zbog svoje geometrije skloniji podražaju TMS-om (13,14). Regije mozga koje su funkcionalno povezane s ciljanom regijom budu podražene nakon stimulacije. Ovaj utjecaj na funkcionalno povezane regije može biti rezultat izravnog podražaja aksonskih vlakana koji prolaze kroz ciljanu regiju i posljedičnog retrodromalno i prodromalnog širenja signala ili neizravna posljedica aktivacije TMS-om ciljane regije koja zatim aksonskim projekcijama podražuje ostale regije u sustavu (13,14).



**Slika 1.** Ispitanik kojem podražaj lijeve primarne motoričke kore dovodi do registracije motoričkog evociranog potencijala (MEP) u kontralateralnoj ruci (A). Precentralni girus koji obuhvaća premotoričku i motoričku koru najčešće je područje stimulacije TMS-om (B). Preuzeto prema Vucic i sur. (15).

Stimulacija jednim pulsom dovodi do niza visokofrekventnih okidanja piramidnih stanica koje posljedično aktiviraju motoneuron. Ova je aktivacija vjerojatno posljedica podražaja interneurona, a manjom mjerom izravno piramidnih neurona (za izravnu je aktivaciju potrebna veća snaga stimulusa, kao i drugačija orijentacija zavojnice) (13). Stimulirani alfa-motoneuron depolarizira ciljni mišić i započinje kontrakciju. Depolarizacija mišića može se registrirati kao motorički evocirani potencijal (MEP) registriran elektrodama postavljenim u mišić ili na koži. Kako bi puls doveo do aktivacije neurona, mora biti dovoljno jak, odnosno mora nadmašiti prag snage za aktivaciju (engl. *resting motor treshold*, RMT) koji se razlikuje se od osobe do osobe i ovisi o orijentaciji zavojnice (13).

Korištenjem metode s dva pulsa (podražaja) može se ispitati inhibicija i facilitacija kore mozga. Metoda se izvodi primjenom dvaju vremenski razmaknutih pulseva (engl. *interstimulus interval*, ISI) nad istom ili različitom regijom mozga. Prvi puls, koji se naziva uvjetovani puls (engl. *conditioning stimulus*, CS), može biti apliciran na intenzitetu stimulacije ispod ili iznad RMT-a. Nakon određenog vremena (ISI) primjenjuje se drugi, testni puls (engl. *test stimulus*, TS)

koji se aplicira na intenzitetu iznad RMT-a. Razina inhibicije ili facilitacije izazvanu CS-om može se procijeniti promjenama MEP-a u usporedbi s primjenom testnog pulsa. Utjecaj CS-a na MEP odgovor ovisi o snazi pulsa, orijentaciji zavojnice i ISI-u, kao i o ciljanim regijama živčanog sustava (13,14).

Ukoliko se CS na intenzitetu ispod RMT-a primijeni 2-5 ms prije TS-a iznad intenziteta RMT-a, uočit ćemo inhibiciju MEP odgovora. Ova kratka intrakortikalna inhibicija (engl. *short intracortical inhibition*, SICI) posljedica je kombinacije refraktornosti neurona i postsinaptičke inhibicije putem GABA-A receptora (13,14). Istraživanja pokazuju da je SICI kod distonije skraćen (12,16). U istraživanju na fokalnim distonijama ruke, SICI je bio skraćen u zahvaćenoj i u zdravoj hemisferi mozga što upućuje na zahvaćenost cijele kore, a ne samo regije odgovorne za ruku koja je zahvaćena distonijom (16). Na ISI-u duljem od 50-200 ms te CS-u i TS-u iznad razine RMT-a također dolazi do inhibicije (engl. *long intracortical inhibition*, LICI) koja je posljedica GABA-B receptor posredovanim utjecajima (13,14). LICI je također skraćen u distonijama, no u fokalnoj distoniji ruke patološke vrijednosti pokazane su samo u hemisferi zahvaćenoj distonijom (12,16). Podražajem jedne hemisfere CS-om iznad razine RMT-a praćenom podražajem kontralateralne hemisfere TS-om iznad razine RMT-a dolazi do inhibicije u kontralateralnoj hemisferi (engl. *interhemispheric inhibition*, IHI) (13). Duljina IHI-ja skraćena je u ljudi oboljelih od distonije (12). Administracijom CS-a ispod razine RMT-a na ISI-u 8-30 ms prije TS-a iznad razine RMT-a dolazi do facilitacije (engl. *intracortical facilitation*, ICF) (13,14) koja ostaje nepromijenjena u distoniji (12). Skraćeni SICI, LICI i IHI uz nepromijenjen ICF upućuje na zaključak da je distonija bolest karakterizirana promijenjenom (sniženom) inhibicijom. Važno je napomenuti da se slični rezultati evidentiraju u psihogenoj distoniji, poremećaju za koji se smatra da je poglavito psihogene, a ne organske prirode. Postoje dva potencijalna objašnjenja za to; prvo je da pacijenti s psihogenom distonijom imaju genetsku predispoziciju kao i pacijenti s ostalim distonijama, a drugo je da su navedene promjene posljedica, a ne uzrok distonije (12).

Nadalje, osim navedenih SICI, LICI i IHI mjera, postoji i drugi neurofiziološki parametar kojim se može ispitivati kortikalna inhibicija. Stimulacijom motoričke regije uz kontinuiranu kontrakciju mišića izaziva se MEP u mišiću, a nakon MEP-a javlja se zatišje u elektromiografskom (EMG) zapisu koje se označava kao kortikalni period tišine (engl. *corical silence period*, cSP) (13,14). Kortikalni period tišine složena je i još potpuno nerazjašnjena pojava koja je kombinacija

spinalnih i kortikalnih inhibicijskih mehanizama. Spinalni dio odgovoran je za prvih 50-150 ms inhibicije, dok je kortikalni dio zadužen za kasniji dio. Kortikalni period tišine u prosjeku traje 200 ms, ali može trajati i do 1000 ms (13,14,17), ovisno o ciljanom mišiću. Za mišić ruke, *m. flexor digitorum interosseous*, na primjer, proječno trajanje kortikalnog perioda tišine je 119 ms (16). Pretpostavlja se da je posredovan GABA-B inhibicijom i postoji mogućnost da je povezan s LICI. Duljina kortikalnog perioda tišine ovisi o više faktora poput jačine stimulacije, orijentacije zavojnice, farmakoloških sredstava (npr. inhibitori ponovne pohrane serotonina ga produljuju, a baklofen skraćuje), kao i mentalnih stanja poput koncentracije i vjerovanja (*placebo*). Kortikalni period tišine zahvaćen je i u neurološkim bolestima pa je tako u Parkinsonovoj bolesti i distoniji skraćen (13,14,16,17). Kortikalni period tišine istražuje se i u mišićima inerviranim kranijalnim živcima (koritkobulbarni put), kao što je recimo kortikalni period tišine u laringealnim mišićima koji je također skraćen kod laringealne distonije prema novijim nalazima. Razumijevanje duljine trajanja kortikalnog perioda tišine kod, primjerice, fokalnih laringealnih distonija od presudne je važnosti u razumijevanju patofizioloških mehanizama te bolesti.

Periferna aferentna stimulacija osjetnih živaca može u motoričkoj kori mozga uzrokovati inhibiciju ili facilitaciju. Stimulacija perifernog živca može uzrokovati inhibiciju na ISI-u od 20 do 25 ms (engl. *short latency afferent inhibition*, SAI) i ISI-u >200 ms (engl. *long latency afferent inhibition*, LAI) (8,13,14,16). U SAI i LAI protokolu podražaj perifernog živca prethodi podražavanju motoričke kore mozga. Razlike između ispitanika s distonijom i kontrolne skupine nisu pronađene (19) za SAI, dok je LAI skraćen u ispitanika s distonijom (20). U fokalnoj distoniji ruke, ali ne i u cervikalnoj distoniji, LAI može potpuno nestati i biti zamijenjen facilitacijom (16). Stimulacijom perifernog živca također se može uzrokovati facilitacija, vjerojatno putem dugotrajne potencijacije (engl. *long term potentiation*, LTP). Facilitacija se očituje povećanom amplitudom MEP-a te skraćenim kortikalnim periodom tišine. U pacijenata s distonijom facilitacija je uzrokovala značajno manje promjene amplitude MEP-a i kortikalnog perioda tišine nego u kontrolnoj grupi (16). U istom istraživanju, grupa ispitanika s distonijom pokazala je povećanje amplitude MEP-a u mišićima koji nisu bili stimulirani. Ovakva facilitacija u okolnim mišićima koji nisu bili stimulirani upućuje na manjak lateralne inhibicije. Navedeni rezultati upućuju na pojačanu ekscitabilnost te smanjene inhibitorne mehanizme u distoniji.



#### 1.1.4.2. Plastičnost i senzomotorička integracija

Iako su kod pacijenata s distonijom poglavito izraženi motorički simptomi, istraživanja su pokazala abnormalnosti i u senzoričkom sustavu. Tako pacijenti s distonijom pokazuju poremećaje u vremenskoj i prostornoj diskriminaciji stimulusa, poremećaje u osjetu vibracije i kinestezije, povećanim i preklapajućim senzoričkim poljima te poremećenu somatotopiju u somatosenzoričkoj kori mozga (8,12,21).

Poremećaji plastičnosti u kori mozga, bazalnim ganglijama, moždanom deblu i leđnoj moždini pokazani su kod distonije (12,16,21-23). Bazalni gangliji grupa su međusobno povezanih subkortikalnih regija koje su uključene u motoričko planiranje i učenje. Striatum prima većinu aferentnih veza od kore mozga, dok globus palidus šalje većinu projekcija prema živčanom sustavu (22). Većina stanica u striatumu su srednji trnasti neuroni (engl. *medium-sized spiny neurons*, MSN) koji čine otprilike 90% stanične populacije. Pod utjecajem glutamatergičkih signala iz kore mozga i dopaminergičkih projekcija iz supstancije nigre, MSN prolaze kroz modifikaciju jačine sinaptičkih veza u vidu LTP-a, dugotrajne depresije (engl. *long term depression*, LTD) i sinaptičke depotencijacije (engl. *synaptic depotentiation*, SD) (22). LTP je mehanizam kojim se izaziva dugotrajno pojačavanje ekscitabilnosti neurona u sinapsi. Suprotno tome, LTD izaziva smanjivanje ekscitabilnosti, dok SD označava proces kojim se sinapsa vraća na razinu ekscitabilnosti koja je prethodila LTP-u. U distoniji je uočeno pojačanje LTP-a i snižavanje LTD-a i SD-a, kao i induciranje LTP-a u širim neuronskim populacijama u odnosu na kontrolnu populaciju (22,23).

Pojačana osjetljivost na razvijanje LTP-a i drastično narušena mogućnost reverzije (SD) ili smanjenja ekscitacije (LTD) uz smanjenu specifičnost populacije kod koje je induciran LTP upućuje na tumačenje distonije kao poremećaj karakteriziran razvojem ekscitatornih i smanjenom mogućnosti razvijanja inhibitornih promjena u sinapsama. Narušenom mogućnošću inhibicije dolazi do umanjene lateralne inhibicije kod motoričkog učenja. Ovakav trend narušene lateralne inhibicije može objasniti preljevni fenomen, kao i ostale senzoričke i senzomotoričke teškoće kod osoba s distonijom. Zbog inhibitornog utjecaja bazalnih ganglija na ostatak živčanog sustava, moguće je da su ove promjene u distoniji primarne, dok su sve ostale sekundarne posljedice abnormalnih signala iz bazalnih ganglija (21-23). U korist tome govori da je skraćanje SICI-a u

kori mozga prisutno u P/A (postero-anteriorna), ali ne i u A/P (antero-posteriorna) orijentaciji zavojnice. P/A orijentacija zahvaća koru mozga koja prima projekcije iz bazalnih ganglija (12).

Defekt plastičnosti u vidu pojačane ekscitabilnosti, smanjene inhibicije i manjka lateralne inhibicije vidljiv je i u kori mozga, malom mozgu i moždanom deblu kod pacijenata s distonijom (21,22). Ova abnormalnost plastičnosti prisutna je u cijeloj kori mozga, a ne samo u dijelu zahvaćenom distonijom (16,22). Navedene promjene dovele su do razvijanja dvofaktorne hipoteze koja distoniju karakterizira kao sklonost abnormalnom senzoričko-motoričkom učenju u kombinaciji s jakim ili učestalim perifernim podražajem. Podražaji koji izazivaju promjene u snazi sinapsi u motoričkoj kori mozga kod distonije rezultiraju izrazito ekscitabilnim motoričkim obrascima koji zahvaćaju širu populaciju neurona. Ovaj vanjski stimulus može biti često ponavljana radnja, kao npr. pisanje ili sviranje instrumenta u fokalnim distonijama ruke, ili dugotrajna i jaka stimulacija perifernog živca, kao npr. u oštećenjima perifernih živaca (22,23). Pacijenti s Bellovom paralizom imaju veću mogućnost za razvijanje blefarospazma. Ako se na kapak tih pacijenata objesi uteg (i tako umanju aferentni podražaj kore mozga), broj se pacijenata koji razvije blefarospazam smanji (12).

#### 1.1.4.3. Proteini i neurotransmiteri

Monogenetske varijante distonije omogućavaju uvid u stanične mehanizme distonije. U novije vrijeme fokus se stavlja na proteinomiku - istraživanje uloge i međudjelovanja proteina kodiranih zahvaćenim genima. Proteini vezani za distoniju imaju širok spektar funkcija i trenutno nije razvijena teorija koja ih sve povezuje u jedinstveni model. Neke su od tih funkcija regulacija staničnog ciklusa i apoptoze, glukozni transport, sinteza dopamina, snižavanje dostupnosti D2 receptora, redoks reakcije, održavanje ionskog gradijente i stabilizacija ostalih staničnih elemenata (*chaperone* proteini) (8). Zanimljivo je da osobe u krvnom srodstvu s osobom oboljelom od distonije često imaju probleme povezane za distoniju kao što su abnormalno motoričko učenje te vremenska i prostorna diskriminacija (22).

Poremećaji dopaminergičkog sustava striatuma imaju ulogu u razvoju distonije. Striatum je funkcionalno podijeljen na dva sustava o čijoj interakciji ovisi pravilna motorika. Sustav izravnog puta tvore projekcije iz striatuma prema globusu palidusu i supstanciji nigri koje svojim djelovanjem dezinhbiraju talamus i posljedično dovode do aktivacije moždane kore i poticanja

motorike. Sustav indirektnog puta tvore projekcije prema globusu palidusu koje pojačavaju inhibiciju talamusa te dovode do inhibicije kore i supresije motorike (24-27). Uredna motorika ovisi o obama sustavima jer direktni sustav aktivira željenu radnju, dok indirektni sustav inhibira sve konkurentne radnje (25,26). Nigrostriatalni put, dopaminergičke projekcije iz supstancije nigre prema striatumu, regulira aktivnost oba sustava. MSN-ovi direktnog puta na kortikostriatalnim i talamostriatalnim sinapsama izražavaju ekscitacijske D1-tip dopaminske receptore, dok MSN-ovi indirektnog puta izražavaju inhibitorne D2-tip receptore (24,27). Pod utjecajem dopamina iz nigrostriatalnog puta dolazi do inhibicije indirektnog i aktivacije direktnog sustava što posljedično dovodi do aktivacije motoričkog akta (24,27). Osim indukcije pokreta, dopamin potiče i dugotrajnu plastičnost u vidu LTP-a i LTD-a u kortikostriatalnim i talamostriatalnim sinapsama (24,27). Pars compacta supstancije nigre koja je izvor dopaminergičkih projekcija nigrostriatalnog puta pod kompleksnom je kontrolom i prima projekcije iz bazalnih ganglija, kore i jezgri u moždanom deblu (28).

Poremećena ravnoteža između aktivacije direktnog i indirektnog sustava koju vidamo kod mnogih poremećaja dopaminskog sustava dovodi do motoričkih smetnji (24,27). Prejaka aktivacija indirektnog sustava dovodi do akineze, dok prejaka aktivacije direktnog sustava dovodi do pretjerane i neorganizirane motorike (24). Distonične smetnje mogu se javiti kao posljedica preslabe ili prejake stimulacije dopaminom (24). U stanjima niskog dopamina kao što su Parkinsonova bolest i distonija osjetljiva na dopamin (engl. *dopamine-sensitive dystonia*), distonični simptomi su statičnog i rigidnog karaktera. Kod distonije uzrokovane levodopom, tj. u stanju povećane razine dopamina, distonični simptomi su dinamični u vidu blefarospazma, fokalne distonije udova i laringealne distonije (24). Tardivna diskinezija nastaje kao posljedica dugoročne terapije neurolepticima koji inhibiraju D2 receptore. Posljedično dolazi do senzibilizacije preostalih D2 receptora i pojačanog lučenja dopamina što dovodi do inhibicije indirektnog sustava i razvoja distoničnih smetnji (24).

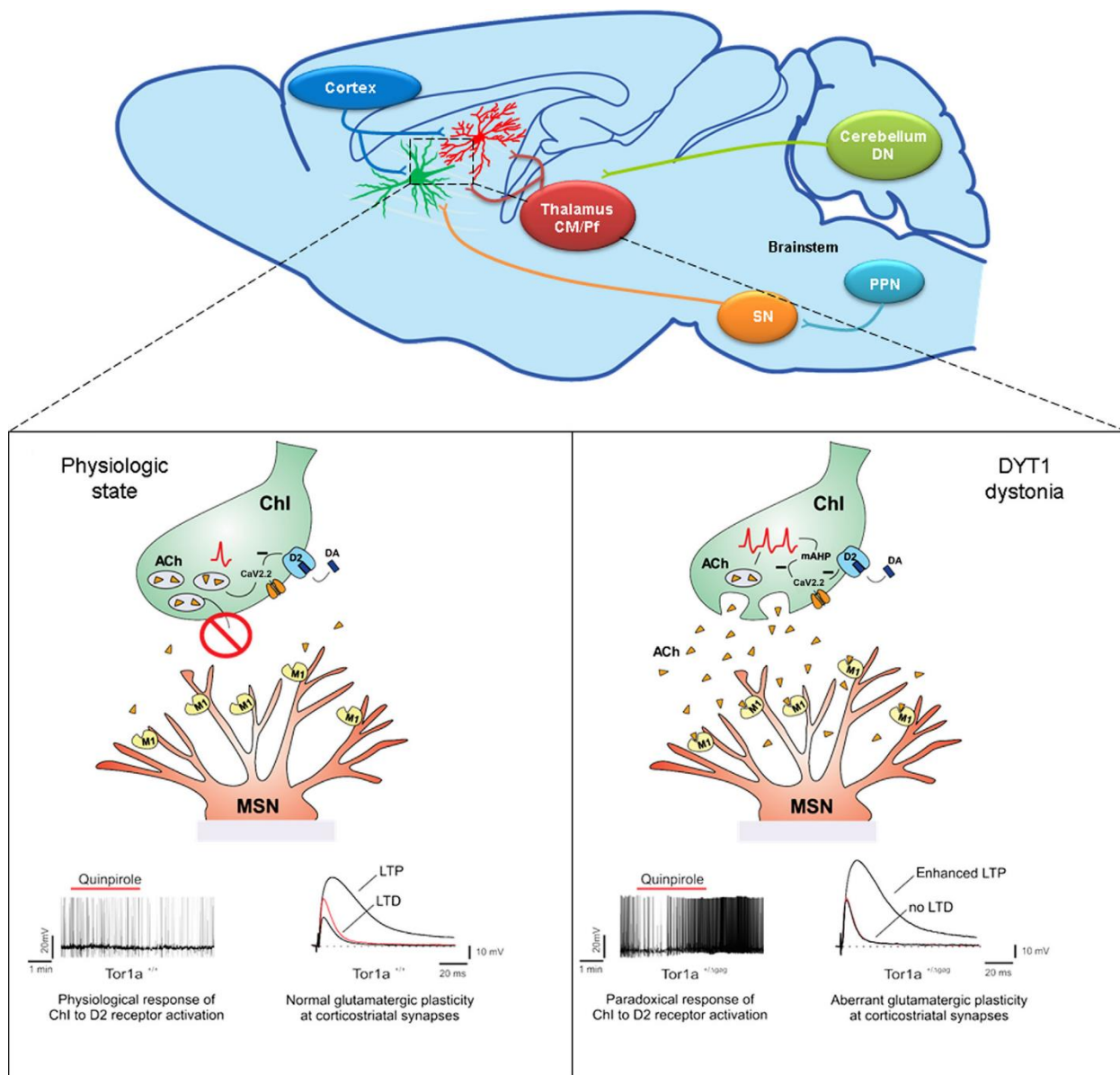
Značajnu ulogu u distoniji ima i kolinergički sustav striatuma. Kolinergički interneuroni (engl. *cholinergic interneuron*, ChI) veliki (20 – 50  $\mu\text{m}$ ) su neuroni koji čine oko 2% neuronske populacije striatuma (25) (Slika 2). Tonički su aktivni, a na podražaj aferentnim projekcijama gube aktivnost i prelaze u kratkotrajni „tihi” period. Aferentne projekcije primaju iz kore, talamusa, moždanog debla (*locus coeruleus*, *nucleus raphe dorsalis*), supstancije nigre te ostalih neurona u

striatumu (26). Zahvaljujući svojoj značajnoj arborizaciji, vrše utjecaj na kortikostriatalne, talamostriatalne i nigrostriatalne sinapse direktnog i indirektnog puta. Uloga ChI u striatumu je kompleksna i nerazjašnjena, ali vidljivo je da gube toničku aktivnost kao reakciju na započinjanje novonaučene radnje kao odgovor na istaknut (engl. *salient*) podražaj te kao takvi imaju ulogu u pomicanju pažnje (25,26). Nadalje, putem muskarinskih receptora reguliraju dugotrajnu plastičnost na sinapsama MSN-ova u vidu LTP-a i LTD-a (24-27). Interakcija kolinergičkog i dopaminergičkog sustava u striatumu tema je o kojoj postoji još puno nejasnoća, ali postoje dokazi da aktivacija kolinergičkog sustava potencira dopaminergički, dok aktivacija dopaminergičkog inhibira kolinergički (24-27).

Opće je vjerovanje da su distonije povezane s abnormalnošću kolinergičkog sustava striatuma. Putem D2 receptora dopamin djeluje inhibicijski na ChI (26). U distoniji ovi neuroni paradoksalno na dopaminski podražaj reagiraju ekscitacijom (24-27) (Slika 2). Promjene postoje i u reakciji na podražaj iz talamusa. U normalnim uvjetima talamus inhibira ChI zbog čega oni kratko gube svoju toničku aktivnost (26). U *knock-out* štakora koji modeliraju DYT1 distoniju, ovaj je tihi period kao odgovor na talamički podražaj skraćen te se nakon njega javlja abnormalan povratni efekt povišene ekscitacije. Posljedično dolazi do narušavanja vremenske sekvence aktiviranja sinapsi MSN-a i desinkronizacije s ostalim aferentnim vezama koje MSN prima (26). Ovaj poremećaj u integraciji može dovesti do grešaka u odabiru motorne radnje. Posljednje, povišena kolinergička aktivnost dovodi do aktivacije M1 muskarinskih receptora na MSN-ovima u koritkostriatalnim i talamostriatalnim sinapsama te posljedično do pojačanja LTP-a i smanjenja LTD-a u istima (26).

#### 1.1.4.4. Posturalna kontrola i uvidi iz dijagnostičkih slikovnih metoda

Blood je razvila teoriju distonije kao poremećaja sustava posturalne kontrole (29,30). U ovoj teoriji, motorički sustav podijeljen je na dva paralelna dijela; prvi upravlja željenom radnjom dok drugi prilagođava ostatak tijela toj radnji. Potonji, posturalni, sustav regulira posturu tijela, ali i dinamički regulira preciznost primarne motorne radnje reguliranjem kontrakcije antagonističkih mišića i ostalih mišićnih skupina u tijelu (29,30). Distonija se može zamisliti kao pretjerana aktivnost posturalnog sustava. Ciklička motorika i preljevni fenomen u distoniji tada bi se objasnili kao pretjerana aktivnost antagonističkih i posturalnih mišića koji su potaknuti željenom radnjom (23,30).



**Slika 2.** Glutamatergičke aferentne projekcije iz kore i centromedijane/parafascikularne (CM/Pf) jezgre talamusa dosežu srednje trnaste neurone strijatuma (MSN) i kolinergičke interneurone (ChI). Obje vrste neurona primaju dopaminergičke ulaze iz supstancije nigre (SN). Modulatorna uloga u funkciji strijatne kružne putanje također je izvršena od strane malog mozga (dentatna jezgra, DN) i pedunkulopontine jezgre (PPN). Slika prikazuje normalnu (fiziološku) funkciju strijatuma (lijevo) i njegovu disfunkciju u DYT1 distoniji (desno). U fiziološkom stanju, endogeni dopamin (DA) vrši negativnu kontrolu nad otpuštanjem acetilkolina (ACh) u strijatumu aktivirajući D2 dopaminske receptore koji zauzvrat smanjuju ulazak kalcija kroz kanale CaV2.2 i inhibiraju otpuštanje. Fiziološki kolinergički ton omogućuje prikladnu aktivaciju postsinaptičkih M1 muskarinskih receptora na MSN-ovima i posljedično normalnu dvosmjernu plastičnost. Nasuprot tome, u DYT1 distoniji, aktivacija D2 receptora u ChI-ima uzrokuje abnormalnu

inhibiciju kanala CaV2.2 i kalcij-ovisnih K<sup>+</sup> struja koje kontroliraju posthiperpolarizaciju, rezultirajući abnormalnom aktivnošću u tim neuronima te dovodi do povećanog otpuštanja ACh-a. Prekomjerna aktivacija M1 receptora na MSN-ovima sprječava indukciju dugotrajne depresije (LTD) i uzrokuje izražavanje poboljšane dugotrajne potencijacije (LTP). Preuzeto prema Madeo i sur. (25).

Neurološkim slikovnim dijagnostičkim pretragama u pacijenata s distonijom pronađene su abnormalnosti u većem broju moždanih regija. Morfometrijom baziranom na vokselima (engl. *voxel based morphometry*) pokazane su razlike u sivoj tvari bazalnih ganglija, senzorimotoričke kore, malog mozga i talamusa u pacijenata s distonijom (25). Traktografijom visoke rezolucije, kod osoba s distonijom, pokazane su razlike bijele tvari, točnije projekcija iz bazalnih ganglija u koru, mali mozak i talamus (25). Studijama pozitronske emisijske tomografije s [18 F]-fluorodeoksiglukozom (FDG-PET) uočen je porast metabolizma u premotornoj i parijetalnoj asocijativnoj kori, a smanjenje u moždanom deblu, talamusu i malom mozgu (25,29).

### **1.1.5. Dijagnostika**

Distonije su heterogena skupina poremećaja pa nemaju jedinstven način dijagnosticiranja. Većina distonija nepoznatog je uzroka. Klinička slika, osobna i obiteljska anamneza ključ su u postavljanju i daljnjem određivanju dijagnoze. Simptome osobe koja se prezentira distonijom treba opisati na način naveden u prijašnjem poglavlju: opisati tjelesnu i vremensku distribuciju, pridružene simptome i dob pri nastupu. Daljnja dijagnostika ovisi o specifičnosti izraženih simptoma kod pacijenta (2).

Distonije koje se javljaju u sklopu već ranije dijagnosticiranih neuroloških poremećaja vjerojatno su sekundarna pojava. Kod sumnje na traumu glave ili kod neuroloških ispada potrebno je napraviti slikovne dijagnostičke metode koje mogu ukazati na oštećenje. Pozitivna anamneza uzimanja lijekova s djelovanjem na dopaminski sustav usmjerava dijagnozu prema jatrogenom uzroku. Distonija uzrokovana lijekovima javlja se u dvama oblicima. Prvi je akutni koji se javlja ubrzo nakon početka terapija i dobro odgovara na prestanak uzimanja lijeka ili promjenu terapije. Drugi je tardivna diskinezija koja se javlja nakon dugoročnog uzimanja. Tardivna diskinezija rijetko prestaje ukidanjem terapije te zahtjeva daljnje dugotrajno simptomatsko liječenje (3). Simptomi tipični za metaboličke bolesti, npr. Kaiser-Fleischerovi prsteni i jetrena disfunkcija u Wilsonovoj bolesti, govore u prilog distonije vezane uz osnovni poremećaj. Genetskim testiranjem

dokazuju se nasljedni oblici distonija. To su u pravilu monogenetski poremećaji koji se javljaju u autosomno dominantnom, autosomno recesivnom, X vezano recesivnom i mitohondrijskom obliku (2,8).

TMS se pokazao kao korisna metoda u istraživanju distonije. Skraćenje kortikalnog perioda tišine može upućivati na distoniju (17,31). Kortikalni period tišine pokazuje značajne interindividualne razlike, ali korištenjem P/A orijentacije zavojnice i analizom cSP/MEP moguće je umanjiti varijabilnost podataka (18). Jedno je od ograničenja mjerenja kortikalnog perioda tišine manualno mjerenje. Istraživanja pokazuju da bi se automatizacijom mjerenja moglo umanjiti vrijeme analize podataka i povećati standardizacija mjerenja (18,32-34).

### 1.1.6. Terapija

Terapija distonija ovisi o dobi pacijenta, zahvaćenim regijama i vrsti distonije. Cilj je liječenja smanjiti broj i duljinu napadaja, povećati kvalitetu života i umanjiti bol. Mogući su terapijski pristupi oralna terapija, botulinum toksin ili neurokirurške metode (35). Za fokalne distonije terapija izbora je botulinum toksin zbog visoke učinkovitosti i relativno dobre podnošljivosti. Toksin se primjenjuje intramuskularno izravno u zahvaćeno područje (35,36). Oralna terapija prvi je izbor u segmentalnim i generaliziranim distonijama, a propisuje se i kao adjuvantna terapija uz botulinum toksin za fokalne distonije. Lijekovi su koji pokazuju učinak na simptome distonije triheksifenidil, baklofen, levodopa, klonazepam i klozapin (35). Za distonije koje značajno narušavaju kvalitetu života, a otporne su na oralne terapiju i botulinum toksin, te ispunjavaju uvjete za neurokirurške metode, može se usmjeriti pacijenta i u tom invazivnom, terapijskom smjeru. U prošlosti su se koristili talamotomija i palidotomija, ali danas duboka moždana stimulacija (engl. *deep brain stimulation*, DBS) postaje postupak izbora zbog visoke učinkovitosti i dugotrajnosti (35). Najbolja učinkovitost DBS-a pokazana je u primarnim distonijama, pogotovo onima s nastupom u ranoj životnoj dobi. Manje izražena učinkovitost DBS-a pokazana je u sekundarnim distonijama s iznimkom tardivne diskinezije koja dobro reagira na DBS terapiju (35). Nove i obećavajuće metode poput vibrotaktilne stimulacije i repetitivne transkranijalne magnetske stimulacije (engl. *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS) su u fazi istraživanja (31,35,37).

## 1.2. Laringealne distonije

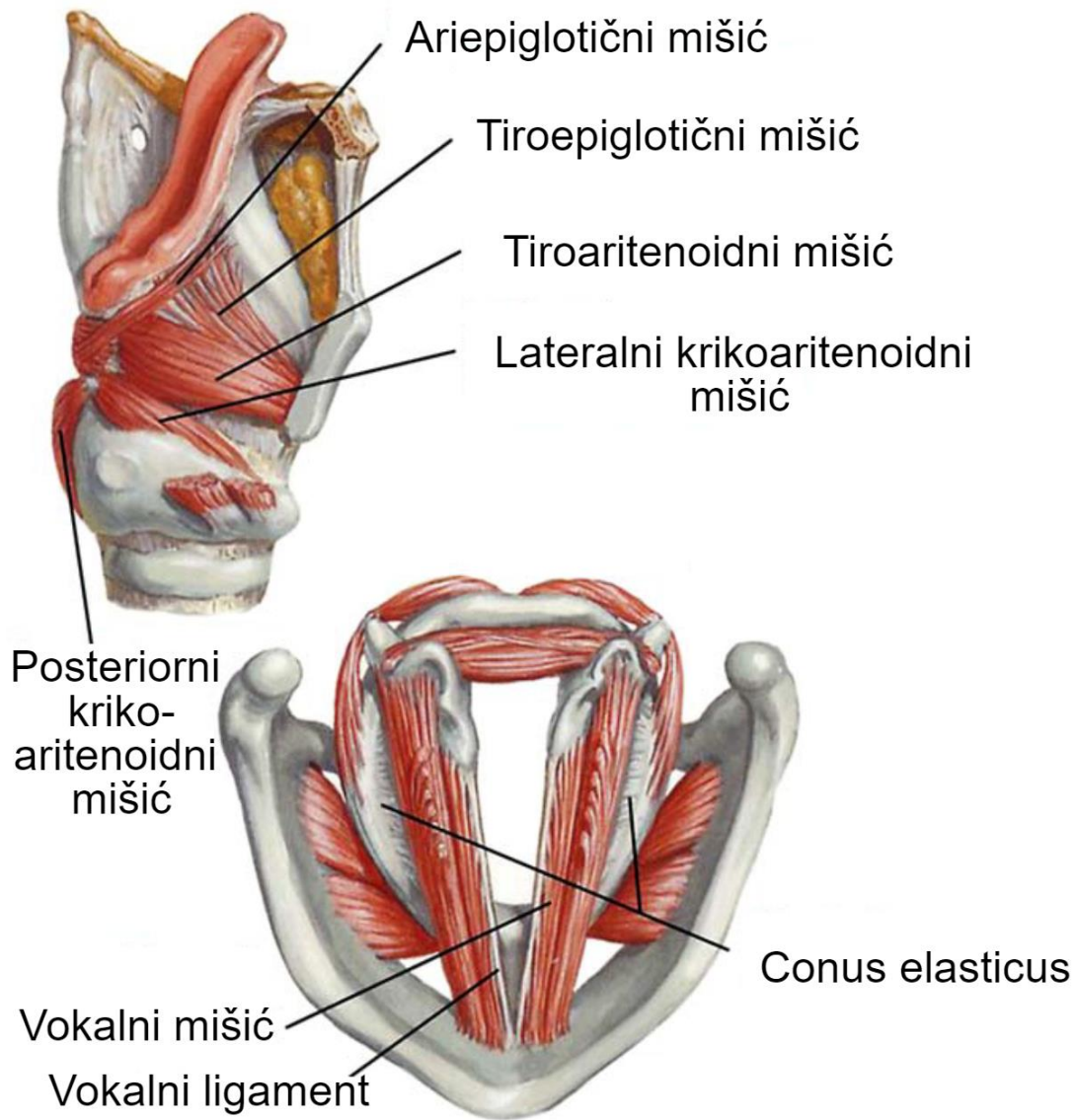
### 1.2.1. Anatomija i fiziologija

Larinks je složena struktura u srednjem predjelu vrata koja je uključena u respiraciju, gutanje, zaštitu dišnog sustava i fonaciju (38). Sastavljen je od hrskavične strukture povezane membranama, ligamentima i mišićima. Tri velike hrskavice čine osnovnu strukturu larinksa: tiroidna, krikoidna i epiglотиčna. Uz njih se nalaze tri manje parne hrskavice koje imaju ulogu u fonaciji: aritenoidna, kuneiformna i kornikulatna (39,40). Mišiće larinksa možemo podijeliti na intrinzičke i ekstrinzičke (Slika 3). Intrinzički mišići larinksa su mišići koji kontrakcijom mogu izazvati adukciju ili abdukciju te napinjanje ili opuštanje vokalnih nabora, a obuhvaćaju: krikotiroidni, tiroaritenoidni (čiji se dio uz vokalni nabor često naziva vokalni mišić, iako neki autori pojmove vokalni i tiroaritenoidni koriste naizmjenično), krikoaritenoidni, aritenoidni, ariepiglottični, tiroepiglottični i interaritenoidni mišić (38,40,41). Ekstrinzički mišići larinksa su s insercijom na hoidnu kost te sudjeluju u pokretima larinksa. Ekstrinzički mišići larinksa su: sternohoidni, omohoidni, sternotiroidni, tirohoidni, stilohoidni, digastrični, milohoidni i geniohoidni mišić (38,40,41). Manipulacije vokalnih nabora od strane intrinzičkih mišića utječu na način vibracije vokalnih nabora pri prolasku zraka kroz larinks tijekom fonacije i/ili produkcije govora (38-41). Stražnji krikoaritenoidni mišić sudjeluje u abdukciji, dok lateralni krikoaritenoidni i interaritenoidni mišići sudjeluju u adukciji. Krikotiroidni mišić napinje, dok tiroaritenoidni i vokalni mišić opuštaju vokalne nabore (39).

Larinks ima brojne funkcije, ali u ovom će radu fokus biti na fonaciji i ulozi larinksa u govoru i produkciji glasa. Intrinzički laringealni mišići inervirani su putem lutajućeg živca (lat. *n. vagus*). Gornji laringealni živac (lat. *n. laryngeus superior*) inervira krikotiroidni, a rekurentni živac (lat. *n. recurrens*) preostale mišiće (39-41). Motorička vlakna u navedenim živcima polaze od retikularne formacije produljene leđne moždine u dvojnoj jezgri (lat. *nucleus ambiguus*) (42). Kontrola motorike laringealnih mišića vrši se pod utjecajem viših centara na ovu jezgru. Produkcija zvuka potrebna u fonaciji glasa izvršava se putem projekcija iz motoričkih jezgara periaqueduktalne sive tvari (engl. *periaqueductal gray*), cingularnog motoričkog područja (engl. *cingulate motor area*) i nekoliko regija u retikularnoj formaciji (42,43). Kontrola govora značajno je kompleksniji proces koji uključuje interakciju većeg broja senzoričkih, premotoričkih (Brocina



regija) i motoričkih regija kore mozga i subkortikalnih struktura. Sustav zadužen za govor hijerarhijski je organiziran, na način da informacije serijski kreću od prefrontalne kore preko suplementarne motoričke i premotoričke regije do motoričke kore. Bazalni gangliji i mali mozak putem selektivne inhibicije sudjeluju u obradi govora (43).



**Slika 3.** Mišići larinksa. Prilagođeno prema Noordzij i sur. (39).

### 1.2.2. Uvod u laringealne distonije

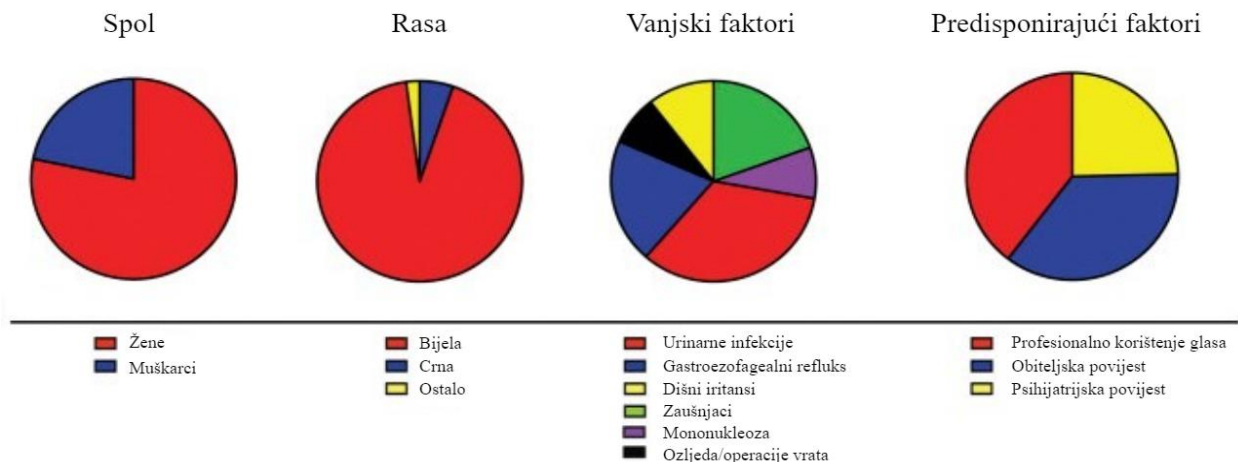
Laringealne distonije fokalne su distonije koje se javljaju u više fenotipova. Karakterizira ih poremećena fonacija nekih fonema (samoglasnici ili tzv. vokali) uz očuvano šaptanje, disanje,

smijanje, plakanje, i zijevanje (10,31). Rijetko se javljaju u općoj populaciji s incidencijom od 35/100000 ljudi. Bijela rasa i žene zahvaćeni su znatno više, a prosječna dob početka simptoma je 40 godina (10). Poput ostalih distonija, poremećaj je primarno kortikalne prirode (44), a manifestira se prejakom aktivnošću intrinzičkih laringealnih mišića. Simptomi se mogu javljati postepeno, ali se u 45% slučajeva bilježi nagli nastup (9). Distonija ima i emocionalnu komponentu, a stresna stanja (npr. razgovor telefonom) pogoršavaju simptome (9). Poremećaj u 82,4% slučajeva ostaje lokalni, ali se kod pacijenata kasnije mogu razviti druge kranijalne distonične smetnje ili, rjeđe, razvoj generalizirane distonije (9). Zbog preklapanja s drugim stanjima i manjka jasnih kliničkih smjernica u prepoznavanju i postavljanju dijagnoze, pacijenti često ostaju neprepoznati. U prosjeku se bilježi razdoblje od 5,5 godina između pojave simptoma i postavljanja dijagnoze laringealne distonije (45).

### **1.2.3. Faktori rizika**

Laringealna distonija rezultat je međudjelovanja intrinzičkih i ekstrinzičkih čimbenika čija kombinacija nije u potpunosti utvrđena. Pozitivnu obiteljsku anamnezu na distoniju ima 25,3% pacijenata, a njih 11,8% na neki drugi poremećaj kretanja, što upućuje na postojanje genetske predispozicije za laringealnu distoniju (10). Ne postoje monogenetski oblici laringealne distonije, ali se laringealni simptomi mogu javiti u nekim oblicima monogenetskih distonija. Točnije, javljaju se u nositeljima DYT1, DYT4, DYT6, DYT25 i DYT28 gena za distoniju (10).

Brojni ekstrinzički faktori pokazuju korelaciju s razvojem laringealne distonije (Slika 4). Najznačajnijim faktorom pokazala se trauma ili kirurški zahvat vrata. Kronični podražaji gornjeg dišnog sustava u obliku čestih infekcija, gastroezofagealne refluksne bolesti te inhaliranih iritansa povećaju rizik razvoja laringealne distonije. Rizični su faktor psihijatrijska stanja poput depresije, tjeskobe i stresa (45). Izrazita emocionalna trauma neposredno pred razvoj simptoma nađena je u 43 - 46% pacijenata (45). Ljudi koji često koriste glas, npr. pjevači i profesori, čine rizičnu populaciju (10). Jedno od objašnjenja koje povezuje navedene ekstrinzičke faktore pojačana je aktivnost aferentnih vlakana zbog dugotrajne podraživosti. Ako se takvo stanje pojavi u osobe sa sklonošću distoniji, može doći do razvoja laringealne distonije.



**Slika 4.** Prikaz faktora rizika za laringealnu distoniju. Prilagođeno prema Simonyan i sur. (10).

#### 1.2.4. Tipovi laringealne distonije

Jedna je od značajki laringealnih distonija njihova pojava vezana za specifični zadatak (engl. *task specificity*) (10). Poremećajem mogu biti zahvaćeni različiti intrinzički laringealni mišići. Ovisno o zahvaćenim mišićima, laringealne distonije dijelimo na pet tipova: aduktorna (82% svih slučajeva laringealne distonije), abduktorna (10 - 17%), miješana, pjevačka i aduktorno-respiratorna laringealna distonija (9,10). Svaki tip ima specifične simptome koji se javljaju u karakterističnim fazama artikulacije i dišnog ciklusa (9).

##### 1.2.4.1. Aduktorni tip

Aduktorni tip čini većinu slučajeva laringealne distonije (82%) (9). Karakteriziran je spazmima aduktornih intrinzičkih mišića larinksa što dovodi do približavanja vokalnih nabora i zatvaranja glotisa (9,10). Najčešći simptomi su grubi glas (82%), naprezanje pri govoru (80%) te povećan ekspiratorni napor (64%). Akustičkom analizom pacijenata s aduktornim tipom distonije pronađeni su periodi aperiodičnosti, promjene frekvencije glasa i fonatorni prekidi (46). Najučestaliji su od navedenih akustičkih fenomena aperiodički zvukovi (46) na koje kod pacijenata s aduktornom distonijom u prosjeku otpada 25% govornog vremena (47). Naglim nastupom nastaje 45% simptoma koji se bilježe kod distonije adukcijskog tipa, a prethode mu akutni stres

(42%), infekcija gornjeg dišnog sustava (33%) te trudnoća i porod (10%) (9). Simptomi aduktorne distonije najizraženiji su u govoru zvučnih glasova/fonema (10).

#### **1.2.4.2. Abduktorni tip**

Abduktorni tip drugi je po redu po učestalosti (10 - 17%) (9). Intermitentni i neprikladni spazmi abduktornih mišića dovode do otvaranja glotisa i bijega zraka za vrijeme produkcije glasa/govora (9). Navedeni spazmi dovode do aperiodičkih zvukova, promjena frekvencije glasa i fonatornih prekida vidljivih pri akustičkoj analizi glasa (48), slično kao u aduktornom tipu. Akustičkom analizom pokazano je i produljeno vrijeme izgovora rečenice te produljeno vrijeme započinjanja glasa pri izgovaranju bezvučnih konsonanata (48).

#### **1.2.4.3. Ostali tipovi**

Ostali tipovi laringealnih distonija znatno su rjeđi. Miješani tip laringealne distonije karakteriziran je simptomima aduktornog i abduktornog tipa, pjevački tip ima simptome izražene samo pri pjevanju, a aduktorno respiratorni oblik ima simptome slične aduktornom tipu uz stridor pri udisaju koji nije praćen hipoksijom (9,10).

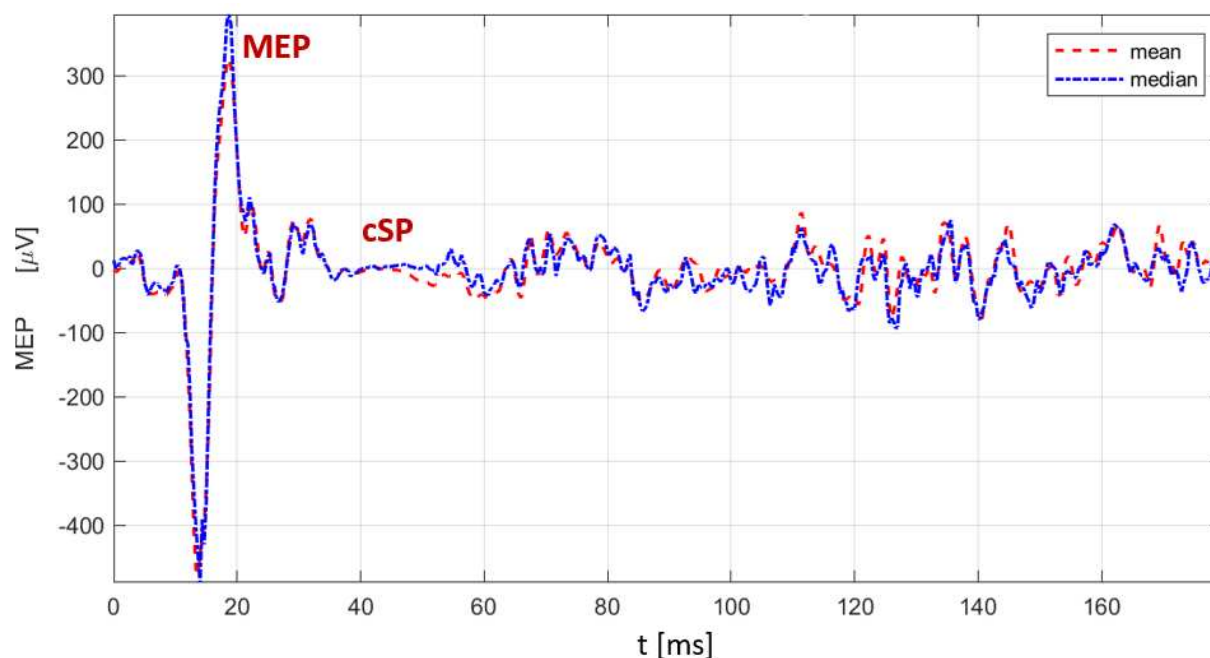
### **1.2.5. Dijagnostika laringealne distonije**

Dijagnoza se postavlja ispitivanjem od strane multidisciplinarnog tima koji često uključuje laringologa, logopeda i neurologa (10). Zbog manjka strogih dijagnostičkih smjernica i potrebe za uskom specijalizacijom stručnjaka, dijagnoza je u prosjeku odgođena 5,5 godina od pojave simptoma te se u samo 34% slučajeva svi stručnjaci slažu oko dijagnoze (10). U diferencijalnu dijagnozu potrebno je uključiti i ostale poremećaje koji uzrokuju spazme larinksa, kao što je esencijalni vokalni tremor i tenzijska mišićna disfonija. Glavni diferencirajući faktor laringealnih distonija od ostalih bolesti je pojava tijekom produkcije glasa/fonacije i tijekom govora (9,10).

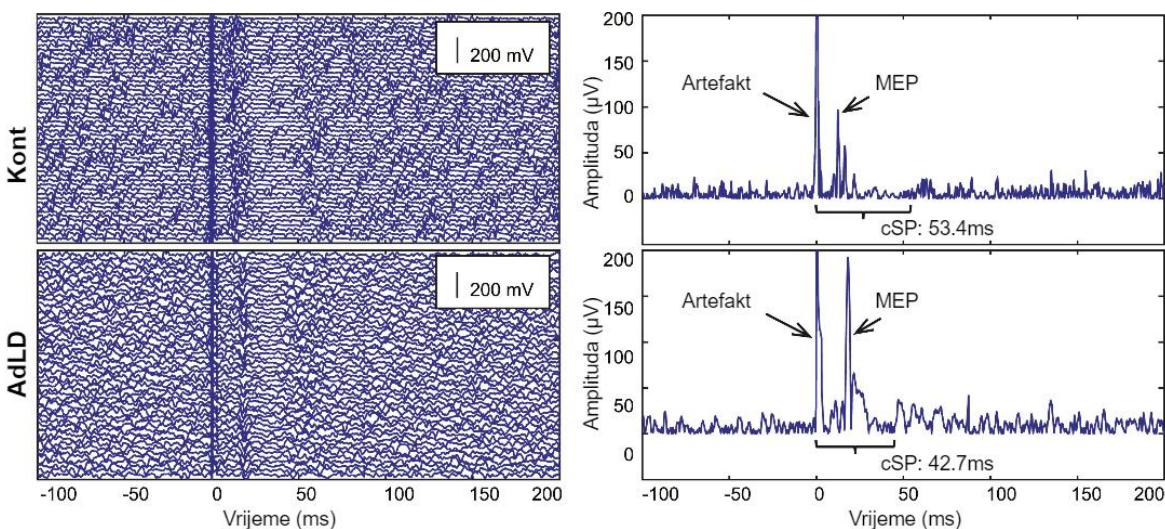
#### **1.2.5.1. Transkranijalna magnetna stimulacija i kortikalni period tišine**

TMS metoda se u novije vrijeme pokazuje kao učinkovit način ispitivanja neurofizioloških fenomena koji su u pozadini laringealne distonije, međutim TMS pretraga nije dio standardne dijagnostike. Potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se dokazala klinička korist TMS metode. U više je istraživanja pokazano da pacijenti s laringealnom distonijom imaju značajno skraćen

kortikalni period tišine u usporedbi s kontrolnom grupom (31,49-51) i u usporedbi s osobama kojima je dijagnosticirana tenzijska mišićna disfonija (48). Na Slici 5 prikazan je kortikalni period tišine koji se izaziva nakon MEP odgovora u krikotiroidnom mišiću stimulacijom primarne motoričke kore za reprezentaciju laringealne muskulature kod zdravog ispitanika. Kortikalni period tišine mjeri se od nula vremena kada se aplicira magnetni puls do završetka trajanja kortikalnog perioda tišine (50,53). Na Slici 6 prikazani su rezultati registracije kortikalnog perioda tišine u tiroartenoidnom mišiću kod ispitanika s aduktornom laringealnom distonijom u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike (50). Prema rezultatima Chen i sur. (50), duljina trajanja kortikalnog perioda tišine u lijevom tiroaritenodinom mišiću podraživanjem ipsilateralne hemisfere je  $51,3 \pm 9,2$  ms u zdravih, a  $41,4 \pm 9,2$  ms u osoba s laringealnom distonijom dok je podraživanjem kontralaterale hemisfere duljina trajanje kortikalnog perioda tišine  $49,2 \pm 11,3$  ms u zdravih, a  $39,7 \pm 7,7$  ms u osoba s laringealnom distonijom. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u duljini kortikalnog perioda tišine i to na način da je skraćen u osoba s laringealnom distonijom u usporedbi s kontrolnim ispitanicima ( $F = 20,5402$ ;  $P < 0,001$ ) (50).



**Slika 5.** MEP odgovor i kortikalni period tišine (engl. *cortical silent period*, cSP) registriran u krikotiroidnom mišiću zdravog ispitanika tijekom fonacije glasa /I/. Napomena: korišten je pojedinačni magnetni puls s položajem zavojnice u projekciji primarne motoričke kore za reprezentaciju laringealne muskulature. Izvor (osobni podaci istraživača Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Zavod za neuroznanost).



**Slika 6.** Usporedba dobivenih rezultata osobe s aduktornom laringealnom distonijom i kontrolnog ispitanika. Lijevo: Pojedinačni EMG zapisi dobiveni stimulacijom desne laringealne motoričke kore. Vrijeme 0 predstavlja artefakt koji je posljedica TMS podražaja. Desno: Odgovarajući prosječni EMG zapis koji prikazuje duljinu kortikalnog perioda tišine od 53,4 ms u kontrolnih ispitanika te 42,7 ms u osoba s laringealnom distonijom. Kont: kontrole, AdLD: aduktorna laringealna distonija, cSP: kortikalni period tišine, MEP: motorički evocirani potencijal.

### 1.2.6. Terapija laringealne distonije

Trenutno ne postoji lijek za laringealnu distoniju. Sve dosadašnje terapije pružaju samo privremeno smanjenje simptoma (10). Primarna je terapija za laringealnu distoniju, kao i za ostale fokalne distonije, injekcija botulinum toksina tip A izravno u zahvaćeni mišić (10,31,36). Botulinum toksin svoje djelovanje ostvaruje inhibicijom egzocitoze acetikolina u sinapsu (31) te djeluje na alfa i gama neurone (9). Terapija se primjenjuje svakih tri do četiri mjeseca, a rezultati se mogu osjetiti nakon dva do četiri dana (9,36). Rezultati su djelomično razočaravajući; samo 60% pacijenata pozitivno reagira na terapiju. Od onih koji reagiraju, poboljšanje simptoma osjete u 30% ciklusa, dok njih 51% osjeti nuspojave u obliku difagije i dispneje (10). Najčešća nuspojava u aduktornom tipu je smanjena glasnoća glasa, dok je u abduktornom tipu to dispneja (36). Ove nuspojave rezultat su prejakog djelovanja toksina ili širenja na okolne strukture. Ozbiljniji simptomi nalik botulizmu mogu se javiti u slučaju sistemskog širenja toksina (31). Razvojem protutijela na botulinum toksin može doći do slabljenja ili prestanka terapijskog djelovanja (10).

Farmakološka terapija druga je linija izbora. Koriste se lijekovi s djelovanjem na GABA-ergički, dopaminergički ili kolinergički sustav (31). Triheksifenidil najčešće je korišten antikolingerik. Antiparkinsonik levodopa u kombinaciji s karbidopom također je pokazao dobre rezultate (31). Oko 55% pacijenata osjeti ublažavanje simptoma nakon konzumacije alkohola. Natrijev oksibat pokazao se kao uspješna terapija u 82,2% ljudi kojima alkohol umanjuje simptome (10). Kao adjuvantna terapija često se koriste beta-blokatori i benzodiazepini (10). Novija i obećavajuća linija terapije apliciranje je ponavljanih pulseva TMS-om (rTMS). Niskofrekventnom stimulacijom laringealne motoričke kore može se smanjiti aktivnost laringealnih mišića (52). Međutim, važno je naglasiti da TMS metoda nije uvrštena u terapijske smjernice i da su i u terapijskom kontekstu TMS primjene potrebna daljnja istraživanja kojima bi se utvrdila klinička učinkovitost.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



**Istraživanje 1:** Provesti preliminarno istraživanje kortikalnog perioda tišine registriranog u krikotiroidnom mišiću u zdravih ispitanika.

Postavljena je hipoteza uz navedeni cilj:

**Hipoteza 1:** Uspješno će se registrirati i analizirati duljina trajanja kortikalnog perioda tišine u krikotiroidnom mišiću kod zdravih ispitanika.

**Istraživanje 2:** Provesti preliminarno istraživanje kortikalnog perioda tišine registriranog u krikotiroidnom i tireoartenoidnom mišiću te predstaviti rezultate farmakološkog pokušaja u liječenju osobe s aduktornom laringealnom distonijom.

Postavljene su hipoteze uz navedeni cilj:

**Hipoteza 1:** Duljina trajanja kortikalnog perioda tišine bit će smanjena/promijenjena u osobe s aduktornom laringealnom distonijom.

**Hipoteza 2:** Farmakološko liječenje neće biti dovoljno učinkovito u liječenju aduktorne laringealne distonije.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Istraživanje 1

Magnetna rezonanca mozga u T1 vremenu napravljena je otprilike 24 sata prije eksperimenta. Uređaj koji se koristio za snimanje je Siemens Magnetom Avanto 1,5T (Siemens Healthcare GmbH). Slike su rekonstruirane u 3D-u prema individualnoj anatomiji mozga unutar TMS sustava. Slijedi mapiranje primarne motoričke kore mozga za reprezentaciju gornjih ekstremiteta (lat. *abductor pollicis brevis* - APB mišić šake) kao referentne točke kako bi se odredio RMT, nakon čega slijedi mapiranje primarne motoričke kore za reprezentaciju krikotiroidnog mišića.

Za mjerenje MEP-a i kortikalnog perioda tišine krikotiroidnog mišića korištene su kukaste elektrode (SGM d.o.o., Split, Hrvatska). Koža laringalnog područja očišćena je oktenidin dihidrokloridom i 2-fenoksietanolom (Octenisept, Schülke & Mayr), nakon čega je primijenjen lokalni anestetik lidokain hidroklorid (Dolokain; 20mg/g gel). Elektrode se sastoje od teflonom obloženog nehrđajućeg čelika promjera 76  $\mu\text{m}$  koje prolaze kroz iglu od 27 G (0,4 mm) dugu 13 mm. Brzina uzorkovanja bila je 3kHz po kanalu, rezolucije 0,3  $\mu\text{V}$ , razmjera -7,5-7,5 mV, CMRR > 90 dB, šum < 5  $\mu\text{V}$  vrh-do-vrha (engl. *peak-to-peak*) s frekvencijskim pojasom od 10 do 500 Hz. Pravilna insercija igle u lijevi krikotiroidni mišić provjerena je na način da su ispitanici fonirali glas /i/ visokim i niskim tonom pri čemu bi EMG aktivnost mišića naglo porasla.

MEP odgovor iz APB mišića registriran je površinskim elektrodama (Ambu®Blue Sensor BR, BR-50 K/12 proizvođača Ambu A/S). RMT je definiran kao najniži intenzitet stimulacije TMS-om koji dovodi do MEP-a amplitude veće od 50  $\mu\text{V}$  u barem 5 od 10 podražaja.

Elektrode su priključene na EMG pojačalo TMS uređaja (Nextim NBS System 4, proizvođač Nextim Plc., Helsinki, Finska) sa zaštitnim konektorom od 1,5 mm (DIN 42-802).

Za podražaj je korištena zavojnica u obliku osmice s unutarnjim promjerom od 50 mm i vanjskim promjerom od 70 mm. Zavojnica proizvodi dvofazni puls duljine 289  $\mu\text{s}$  s maksimalnim električnim poljem od 172 V/m ispod fokalne zavojnice. Koristi se pojedinačni podražaj.

Nakon određivanja RMT-a za mišiće ruke, zavojnica je pomaknuta lateralno prema primarnom motoričkom području za reprezentaciju laringalne muskulature. Tijekom mapiranja primarne motoričke kore za reprezentaciju laringalne muskulature od ispitanika se traži

facilitacija u smislu fonacije/vokalizacije glasa /i/ visoke frekvencije. Intenzitet na kojem se javlja kortikalni period tišine definiran je kao intenzitet TMS-a koji izaziva kortikalni period tišine u barem 5 od 10 podražaja. Mjerena je duljina trajanja kortikalnog perioda tišine (izražena u milisekundama). Duljina trajanja kortikalnog perioda tišine mjeri se prema metodologiji iz prethodnih radova, od nula vremena kada se aplicira magnetni puls do završetka trajanja kortikalnog perioda tišine (50,53). Intenzitet podražaja za izazivanje kortikalnog perioda tišine je 130 – 150% u odnosu na RMT mišića ruke. MEP i kortikalni period tišine registrirani su u kontralateralnom i ipsilateralnom krikotiroidnom mišiću.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (klasa: 003-08/22-03/0003, No. 2181-198-03-04-22-0005, datum odobrenja: 14. veljače 2022.) i Sveučilišne bolnice u Splitu (klasa: 500-03/21-01/184, No. 2181-147/01/06/M.S. 21-02, datum odobrenja: 22. prosinca 2021.). Svi su ispitanici dali pisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

## **3.2. Istraživanje 2**

Ispitanica je osoba s aduktornom laringealnom distonijom. Provedena je standardna dijagnostička procedura utvrđivanja laringealne distonije. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu indicirana je DNA analiza, analiza upalnih krvnih markera i TMS mapiranje primarne motoričke kore za reprezentaciju gornjih ekstremiteta i laringealne muskulature prema protokolu za TMS mapiranje navedenom u Istraživanju 1. MEP odgovori i kortikalni period tišine analizirani su u krikotiroidnom i tireoartenoidnom mišiću. Postavljanje kukastih elektroda u laringealne mišić inicirao je specijalist s Klinike za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata Kliničkog bolničkog centra u Splitu. U suradnji s Kliničkim bolničkim centrom u Splitu uvedeno je i preliminarno farmakološko testiranje.

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom te ga je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (klasa: 003-08/21-03/0003, No. 2181-198-03-04-21-0021, datum odobrenja: 9. ožujka 2021.) za istraživanja koja uključuju odrasle osobe. Ispitanica je dala pisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

## **4. REZULTATI**

## 4.1. Istraživanje 1

U istraživanju je sudjelovalo devet zdravih ispitanika prosječne dobi  $38,33 \pm 9,43$  godina u rasponu od 24 do 53 godine. Jedan je ispitanik bio ljevak (11,11%), dok su ostali bili dešnjaci (88,88%). Petero (55,56%) ispitanika je muškog, a četvero (44,44%) ženskog spola s prosječnim indeksom tjelesne mase  $25,54 \text{ kg/m}^2$  (Tablica 1).

Dob	Spol	Dominantna ruka	Visina (cm)	Težina (kg)
53	M	D	180	100
45	Ž	L	165	56
43	M	D	180	97
33	Ž	D	178	77
44	M	D	186	82
41	Ž	D	179	65
36	M	D	180	76
24	M	D	193	85
26	Ž	D	170	72

M – muški spol; Ž – ženski spol  
D – desna ruka; L – lijeva ruka

Kortikalni period tišine je registriran u krikotiroidnom mišiću kod svih ispitanika stimulacijom kontralateralne primarne motoričke kore za reprezentaciju laringealne muskulature. Kortikalni period tišine izazvan stimulacijom ipsilateralne hemisfere registriran je u svih ispitanika osim u jednog ispitanika kod kojega nije provedena stimulacija ipsilateralne primarne motoričke kore (Tablica 2). Prosječna duljina kortikalnog perioda tišine u lijevom krikotiroidnom mišiću podražajem kontralateralne motoričke kore bila je  $53,02 \pm 4,53$  ms, a podražajem ipsilateralne kore  $53,76 \pm 8,05$  ms.

**Tablica 2.** Duljina trajanja koritkalnog perioda tišine u lijevom krikotiroidnom mišiću stimulacijom ipsilateralne (lijevo) i kontralateralne (desno) primarne motoričke kore za reprezentaciju laringealne muskulature

Kontralateralni odgovor (ms) (N=8)	Ipsilateralni odgovor (ms) (N=9)
53,67	54,85
51,2	53,82
-	54
45,89	52,15
56,89	53,72
62	49
54	58
40,83	43,5
65,58	58,14

„-,, Ispitivač nije proveo stimulaciju ipsilateralne kore mozga

ms = milisekunda

N = broj ispitanika

## 4.2. Istraživanje 2

Ispitanica je pedesetpetogodišnja žena, dešnjakinja, po zanimanju klinički psiholog. Smetnje po tipu promuklosti počele su 2015. godine kada se i prvi put obratila liječniku. Na prvom laringološkom pregledu (travanj 2015.) utvrđen je laringitis, produljena adukcija i zadebljanje vokalnih nabora te smanjena stroboskopska amplituda. Godinu dana kasnije (travanj 2016.), na drugom pregledu utvrđena je disfonija sa stannim vokalnim naborima, smanjenim Bernoullijevim efektom, produljenom fazom zatvaranja, smanjenim glotalnim valom i vokalnim spazmom prilikom brojanja i mrmljanja. U veljači 2017. dijagnosticirana je laringealna distonija. Akustična analiza glasa pokazala je patološke nalaze (frekvencijske nepravilnosti, amplitudne nepravilnosti, odnos signal-šum, prekidi u glasu). Magnetna rezonanca mozga iz listopada 2016. i ožujka 2021. nije pokazala abnormalnosti.

Rutinska analiza krvi koja je uključivala markere upale (leukociti, sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein), kao i serumske razine željeza, mangana, paratiroidnog hormona i homocisteina, bili su unutar referentnih vrijednosti. Provedena je genetska analiza putem panela sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next-generation sequencing*) koja je uključivala 88 gena vezanih za distoniju (Centogene, Rostock, Njemačka). DNA je enzimatski fragmentirana te su na generirane fragmente ligirani Illumina fragmenti, nakon čega su sekvencirani na NovaSeq 6000 platformi (Illumina). Koristeći validirani program, provedena je analiza podataka koja uključuje

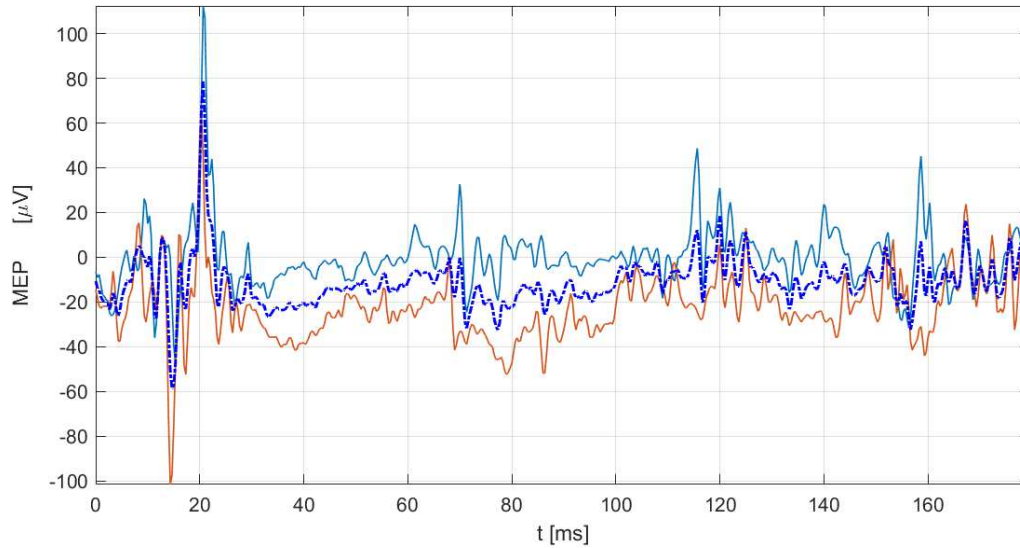
podudarnost s referentnim hg19 ljudskim genomom (Genome Reference Consortium GRCh37), detekciju varijanti i anotacije. U genima panela nije pronađeno klinički relevantnih varijanti.

Početna terapija, uvedena na prvom pregledu prije dijagnoze laringealne distonije, sastojala se od štednje glasa, govorne terapije i Iberogasta® (Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Njemačka) te nije rezultirala poboljšanjem simptoma. Terapija botulinum toksinom uvedena je 2017. godine (Dysportom®, Galderman Laboratories, L.P., El Segundo, CA, SAD), a uključivala je aplikaciju petnaest jedinica intramuskularnom injekcijom u desni vokalni mišić, dok je na drugom tretmanu aplicirano petnaest jedinica intramuskularnom injekcijom primijenjen u oba vokalna mišića. Pacijentica je osjetila kratkotrajno pogoršanje simptoma, međutim odbila je nastavak terapije zbog disfagije.

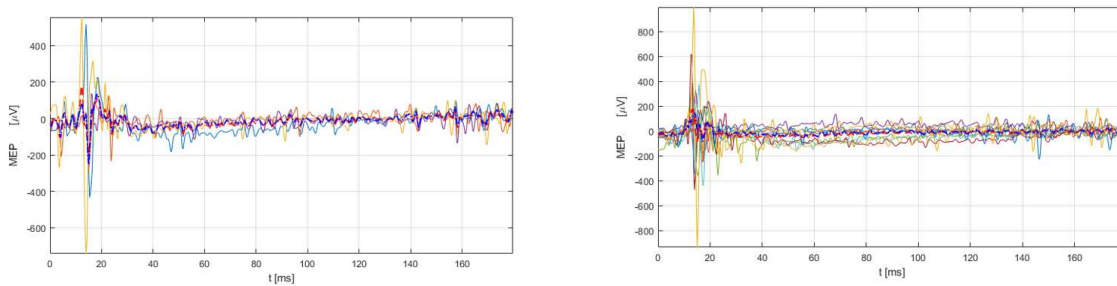
Terapija triheksifenidiom (Artane) uvedena je 20. ožujka 2021. godine u dozi od 2 mg dnevno kroz šest dana s povećanjem doze od 2 mg svako šest dana. Nakon dva tjedna, dosegnuvši dozu od 8 mg dnevno, pacijentica je zbog nuspojava (crvenilo očiju, tjeskoba, letargija) odbila nastavak terapije. Terapija klonazepamom (Rivotril, Roche) uvedena je 24. lipnja 2021. godine u dozi od 0,5 mg dnevno kroz šest dana s povećanjem doze za 0,5 mg svako šest dana. Zbog nuspojava (umor, tuga, plač) pacijentica je odbila daljnju terapiju nakon četiri tjedna s dosegnutom dozom od 2 mg dnevno.

Nadalje, ispitanica je upućena na pregled TMS-om, a uključuje mapiranje primarne motoričke kore mozga za laringealnu reprezentaciju. Motorički prag u mirovanju za APB bio je 49% maksimalnog izlaza stimulatora. MEP izazvan u APB-u imao je latenciju od 23,7 ms i amplitudu od 228  $\mu$ V. Intenzitet stimulacije kod mapiranja primarne motoričke kore za reprezentaciju lijevog (kontralateralnog) tireoartenoidnog mišića bio je supramaksimalan (120 - 145%) u odnosu na RMT u mirovanju za APB mišić. MEP odgovor je registriran u tireoartenoidnom mišiću i krikotiroidnom mišiću, a kortikalni period tišine nije detektiran (Slike 7 i 8).





**Slika 7.** MEP odgovor u lijevom tiroartenoidnom mišiću bez jasno vidljive detekcije kortikalnog perioda tišine.



**Slika 8.** MEP odgovor u lijevom krikotiroidnom mišiću bez jasno vidljive detekcije kortikalnog perioda tišine. Lijevo: intenzitet stimulacije 120% u odnosu na motorički prag u mirovanju za APB mišić; Desno: intenzitet stimulacije 135% u odnosu na motorički prag u mirovanju za APB mišić.

## **5. RASPRAVA**

U našem istraživanju uspješno je registriran kortikalni period tišine u krikotiroidnom mišiću kod zdravih ispitanika. Kortikalni period tišine je period zatišja u EMG zapisu koji se javlja neposredno nakon MEP odgovora te se koristi za procjenu razine inhibicije u živčanom sustavu (13,14). Fiziološka podloga je aktivacija GABA-ergičkih neurona u kori mozga i leđnoj moždini. Duljina kortikalnog perioda tišine razlikuje se među osobama i testiranim mišićima, a utjecaj ima i intenzitet podražaja TMS-om, koncentracija i vjerovanja ispitanika (*placebo*), neke farmakološke tvari te neurološki poremećaji (13,14,16,17). Chen i sur. (53) su ispitali kortikalni period tišine u tireoartienoidom mišiću te pronašli prosječnu duljinu od 53,8 ms u navedenom mišiću. Jedan od neuroloških poremećaja kod kojega je zabilježeno skraćenje kortikalnog perioda tišine jesu distonije (13,14,16,17), pa su tako Chen i sur. (50) istražili duljinu trajanja kortikalnog perioda tišine u tireoaritenoidnom mišiću kod osoba s laringealnom distonijom. Istraživači su zabilježili skraćenu duljinu trajanja kortikalnog perioda tišine u tireoartenoidnom mišiću kod osoba s laringealnom distonijom u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike (50).

U našem radu prikazan je i rijetki slučaj bolesnice s laringealnom distonijom (adukcijski tip). Ispitanica je bila podvrgnuta različitim dijagnostičkim testovima koji pripadaju u standardne dijagnostičke preglede (MRI, neurološki pregled, laringološki pregled, logopedski pregled). Osim metoda standardne dijagnostike koristila se TMS tehnika koja je omogućila mapiranje motoričke kore za reprezentaciju laringealne muskulature kako bi se mapirao integritet kortikobulbarnog puta (mjerenjem MEP odgovora) i testirala mjera kortikalne inhibicije (kortikalni period tišine). U navedene ispitanice nije bilo moguće detektirati kortikalni period tišine u krikotiroidnom i tireoaritenoidnom mišiću. Jedan od mogućih razloga je da intenzitet podražaja TMS-om, koji je dosegao 80% maksimalnog izlaza stimulatora, nije bio dovoljno snažan da izazove kortikalni period tišine. Ipak, prethodna istraživanja su pokazala uspješno izazivanje kortikalnog perioda tišine na intenzitetima od 48% do 72% maksimalnog izlaza stimulatora (50). Drugo moguće objašnjenje je da je kortikalni period tišine nije moguće izazvati kod ove bolesnice zbog nekih drugih kliničkih varijabli kao što je recimo duljina trajanja bolesti. Nadalje, važno je napomenuti i zaključke skupa (engl. *Laryngeal dystonia: From bench to bedside*) koji je bio posvećen upravo laringealnoj distoniji na nedavnoj međunarodnoj konferenciji koja se održala u Milanu u Italiji (54). Izuzet je klinički fenomen vokalnog tremora kao moguća mjera koja bi se trebala detaljnije testirati u sklopu laringološkog pregleda kao i u akustičnoj analizi glasa. Prethodne studije koje su istraživale kortikalni period tišine kod osoba s laringealnom distonijom (50) nisu prikazale podatke

o vokalnom tremoru, a u nalazima za naš prikaz slučaja nisu također navedeni podaci o vokalnom tremoru.

Laringealne distonije, a i distonije u širem smislu, heterogena su skupina poremećaja. Pojedinačni oblici distonija imaju neke zajedničke patofiziološke značajke, kao i sličnu kliničku prezentaciju. Usprkos tome, svaka distonija ima jedinstvene karakteristike po kojima se razlikuje od drugih, što ograničava mogućnost proširivanja rezultata dobivenih u jednoj specifičnoj distoniji na distonije općenito. Vjerojatno će se u budućnosti klasifikacija distonija promijeniti; neke će podjele biti proširene ili promijenjene, a neke će se poremećaje prestati smatrati distonijama. Moguće je da se duljina kortikalnog perioda tišine, kao i razni ostali elementi poremećaja, razlikuje među oblicima distonija. Razlike u rezultatima duljine kortikalnog perioda tišine u nekim distonijama, pa tako i u ispitanice, možda su rezultat različitih vrsta distonije koje se po trenutnoj klasifikaciji grupiraju pod istim imenom. Buduća istraživanja trebala bi istražiti različite prezentacije distonije i odrediti mogu li se i dalje svrstavati kao isti poremećaj. Kod laringealnih distonija, takva bi se istraživanja mogla fokusirati na pronalazak razlika između distonija s prisutnim vokalnim tremorom i onima bez njega.

Utvrđivanje povezanosti duljine kortikalnog perioda tišine s distonijom može se pokazati korisnim alatom u njihovom budućem dijagnosticiranju. Zbog heterogenosti distonija, varijabilne kliničke prezentacije i potrebe za više specijalističkih pregleda, distonija ostaje nedijagnosticirana u prosjeku 5,5 godina nakon pojave simptoma (45). Ispitanici u našem istraživanju dijagnoza je postavljena nakon dvije godine, što je „relativno brzo“, ali i dalje nedovoljno brzo budući da je ispitanica primala neadekvatnu terapiju. Duljina vremena između pojave simptoma do dijagnoze poznat je problem kojem se već posvećuje dosta pažnje. Klinička klasifikacija po dvije osnove, gdje prva predstavlja kličku sliku, a druga etiologiju, predložena je 2013. godine kao pokušaj boljeg imenovanja, prepoznavanja i posljedično liječenja distonije (2). Ipak, javlja se potreba za objektivnim markerima distonije, što se vidi i u činjenici da se specijalisti oko dijagnoze distonije slažu u samo 34% slučajeva (2). Duljina kortikalnog perioda tišine mogla bi se pokazati kao budući objektivni marker distonije. Naše istraživanje dio je pothvata da se odrede standardne duljine kortikalnog perioda tišine u mišićima zdravih ispitanika kako bi se mogle uspoređivati s duljinom kortikalnog perioda tišine u bolesnika s laringealnom distonijom.

Trenutno ne postoji lijek za distoniju. Terapija je usmjerena na ublažavanje simptoma i očuvanje kvalitete života. Zlatni standard liječenja fokalnih distonija, uključujući laringealnu distoniju, je aplikacija botulinum toksina direktno u zahvaćeni mišić što umanjuje simptome kombinacijom djelovanja na alfa i gama motoneurone (35,36). Usprkos proširenosti, botulinum toksin obilježen je umjerenom djelotvornošću i čestom pojavom nuspojava. Ispitanica u našem istraživanju odustala je od navedene terapije zbog pojave disfagije. Farmakoterapija se koristi kao prva linija u generaliziranim distonijama te kao adjuvantna ili sekundarna terapija u fokalnim distonijama (35). Farmakološka sredstva koja se primjenjuju u distonijama su brojna i uključuju antikolinergike i antiepileptike. Navedena terapija također je karakterizirana umjerenom učinkovitošću i visokom stopom nuspojava, kao što je slučaj u naše ispitanice koja je prekinula terapiju triheksifenidom i klonazepamom zbog nuspojava. Nove terapije za distoniju tema su od interesa i cilj su trenutnih i budućih istraživanja. Na prethodno navedenoj konferenciji u Milanu, prezentirani su i novi kirurški pristupi koji se predlažu za smanjivanje simptoma povezanih s laringealnom distonijom (55). Metode koje su već duže u istraživanju i koje pokazuju obećavajuće rezultate su DBS i rTMS (31,35,37). Trenutno je u fazi klinička studija (56) koja koristi rTMS u liječenju laringealne distonije a prvi rezultati se očekuju 2026. godine.

Budući da trenutno nedostaje kvantitativnih dijagnostičkih markera, procjena valjanosti terapijskih metoda često se usredotočuje na smanjenje simptoma. Uvođenjem kvantitativnog markera učinkovitost terapije mogla bi se pratiti objektivno te bi se mogli uočiti manji napredci. Duljina kortikalnog perioda tišine potencijalni je takav marker koji bi se u budućnosti mogao koristiti za procjenu valjanosti novih terapija te za praćenje učinkovitosti terapije u bolesnika s distonijom. Zaključno, kortikalni period tišine vrijedno je područje istraživanja za bolje razumijevanje patofiziologije te razvoj dijagnostike i terapije laringealne distonije.

## **6. ZAKLJUČCI**

Istraživanje je potvrdilo prvu hipotezu. Uspješno su registrirani i analizirani podaci duljine trajanja kortikalnog perioda tišine registriranog u krikotiroidnom mišiću kod zdravih ispitanika. Određivanje standardne duljine kortikalnog perioda tišine kod zdravih ispitanika podloga je za daljnja istraživanja o utjecaju neuroloških poremećaja, poglavito distonije, na njegovu duljinu. U istraživanju ispitanice s laringealnom distonijom, prva hipoteza nije potvrđena jer se nije moga izazvati kortikalni period tišine. Druga hipoteza je potvrđena jer je ispitanica odustala od farmakološke terapije zbog niske učinkovitosti i značajnih nuspojava.

Distonija je rijetka bolest s ograničenim dijagnostičkim i terapijskim metodama. Rezultati istraživanja upućuju na nužnost provođenja daljnjih neurofizioloških istraživanja laringealne distonije. Daljnja istraživanja kortikalnog perioda tišine mogu se pokazati korisnima za razumijevanje patofiziološke podloge distonije što posljedično može dovesti do napretka u dijagnozi i liječenju distonije. Manjak objektivnih markera u dijagnozi distonije dovodi do dugog perioda između pojave simptoma i postavljanja dijagnoze te značajno neslaganje među stručnjacima. Kortikalni period tišine mogao bi se pokazati kao učinkovit objektivni neurofiziološki marker laringealne distonije u budućim istraživanjima. Duljina kortikalnog perioda tišine vrijedno je polje istraživanja i za procjenu valjanosti nove terapije, kao i za praćenje učinkovitost terapije kroz vrijeme.

## **7. LITERATURA**



1. Batla A. Dystonia: A review. *Neurol India*. 2018;66:48.
2. Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *J Neural Transm*. 2021;128:395-404.
3. D'Souza RS, Hooten WM. Extrapiramidal symptoms. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island FL: StatPearls Publishing; 2023.
4. Newby RE, Thorpe DE, Kempster PA, Alty JE. A History of Dystonia: Ancient to Modern. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4478-85.
5. Dressler D, Altenmüller E, Giess R, Krauss JK, Adib Saberi F. The epidemiology of dystonia: the Hannover epidemiology study. *J Neurol*. 2022;269:6483-93.
6. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012;27:1789-96.
7. Shetty AS, Bhatia KP, Lang AE. Dystonia and Parkinson's disease: What is the relationship?. *Neurobiol Dis*. 2019;132:104462.
8. di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML, Pecoraro PM, Carbone SP, Di Lazzaro V. Dystonia Diagnosis: Clinical Neurophysiology and Genetics. *JCM*. 2022;11:4184.
9. Blitzer A, Brin MF, Simonyan K, Ozelius LJ, Frucht SJ. Phenomenology, genetics, and CNS network abnormalities in laryngeal dystonia: A 30-year experience. *Laryngoscope*. 2018;128:1-9.
10. Simonyan K, Barkmeier-Kraemer J, Blitzer A, Hallett M, Houde JF, Jacobson Kimberley T i sur. Laryngeal Dystonia. *Neurology*. 2021;96:989-1001.
11. Nikhar NK. Dopamine-Responsive Dystonia Clinical Presentation [Internet]. Cleveland FL: Medscape; 2021 [citirano 10. travnja 2023.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1181084-clinical>
12. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis*. 2011;42:177-84.

13. Siebner HR, Funke K, Aberra AS, Antal A, Bestmann S, Chen R i sur. Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated? – A consensus and critical position paper. *Clin Neurophysiol.* 2022;140:59-97.
14. Rossini P, Burke D, Chen R, Cohen L, Daskalakis Z, Di Iorio R i sur. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126:1071-107.
15. Vucic S, Stanley Chen K, Kiernan MC, Hallett M, Benninger D, Di Lazzaro V i sur. Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2023;150:131-75.
16. Quartarone A. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain.* 2003;126:2586-96.
17. Zeugin D, Ionta S. Anatomic-Functional Origins of the Cortical Silent Period: Spotlight on the Basal Ganglia. *Brain Sci.* 2021;11:705.
18. Orth M, Rothwell J. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1076-82.
19. Kessler KR, Ruge D, Ilić TV, Ziemann U. Short latency afferent inhibition and facilitation in patients with writer's cramp. *Mov Disord.* 2005;20:238-42.
20. Pirio Richardson S, Bliem B, Voller B, Dang N, Hallett M. Long-latency afferent inhibition during phasic finger movement in focal hand dystonia. *Exp Brain Res.* 2009;193:173-9.
21. Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:488-92.
22. Mink JW. Basal ganglia mechanisms in action selection, plasticity, and dystonia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22:225-9.

23. Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis.* 2011;42:162-70.
24. Ribot B, Aupy J, Vidailhet M. Dystonia and dopamine: From phenomenology to pathophysiology. *Prog Neurobiol.* 2019;182:101678.
25. Madeo G, Pisani A. Pathophysiology of Dystonia. *Handbook of Behavioral Neuroscience.* Elsevier. 2016;929–50.
26. Eskow Jaunarajs KL, Bonsi P, Chesselet MF, Standaert DG, Pisani A. Striatal cholinergic dysfunction as a unifying theme in the pathophysiology of dystonia. *Prog Neurobiol.* 2015;91–107.
27. Karimi M, Perlmutter JS. The role of dopamine and dopaminergic pathways in dystonia: Insights from neuroimaging. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2015; 5.
28. Daroff RB, Aminoff MJ. *Encyclopedia of the Neurological Sciences.* 2. izdanje. San Diego: Academic Press; 2014. 31 str.
29. Blood AJ. Imaging Studies in Focal Dystonias: A Systems Level Approach to Studying a Systems Level Disorder. *Curr Neuropharmacol.* 2013;11;3-5.
30. Blood AJ. New hypotheses about postural control support the notion that all dystonias are manifestations of excessive brain postural function. *Biosci Hypotheses.* 2008;14–25.
31. Rogić Vidaković M, Gunjača I, Bukić J, Košta V, Šoda J, Konstantinović I i sur. The Patho-Neurophysiological Basis and Treatment of Focal Laryngeal Dystonia: A Narrative Review and Two Case Reports Applying TMS over the Laryngeal Motor Cortex. *JCM.* 2022;11:3453.
32. Julkunen P, Kallioniemi E, Könönen M, Säisänen L. Feasibility of automated analysis and inter-examiner variability of cortical silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods.* 2013;217:75-81.
33. Wilke S, Groeneweld D, Grittner U, List J, Flöel A. cSPider – Evaluation of a Free and Open-Source Automated Tool to Analyze Corticomotor Silent Period. *PLoS ONE.* 2016;11:e0156066.

34. King NK, Kuppuswamy A, Strutton PH, Davey NJ. Estimation of cortical silent period following transcranial magnetic stimulation using a computerised cumulative sum method. *J Neurosci Methods*. 2006;150:96-104.
35. Thenganatt MA, Jankovic J. Treatment of Dystonia. *Neurotherapeutics*. 2014;11:139-52.
36. Yeung W, Richards AL, Novakovic D. Botulinum Neurotoxin Therapy in the Clinical Management of Laryngeal Dystonia. *Toxins*. 2022;14:844.
37. Lefaucheur J, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V i sur. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020;131:474-528.
38. Noordzij JP, Ossoff RH. Anatomy and Physiology of the Larynx. *Otolaryngol Clin N Am*. 2006;39:1-10.
39. Ocran E. Larynx [Internet]. Colorado: Kenhub; 2023 [citirano 15. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/larynx>
40. Allen E, Minutello K, Murcek BW. Anatomy, Head and Neck, Larynx Recurrent Laryngeal Nerve. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island FL: StatPearls Publishing; 2020.
41. Sieroslawska A. Muscles of the larynx [Internet]. Colorado: Kenhub; 2023 [citirano 15. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/muscles-of-the-larynx>
42. Petko B, Tadi P. Neuroanatomy, Nucleus Ambiguus. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
43. Tremblay P, Deschamps I. Chapter 59 - Neurobiology of Speech Production: A Motor Control Perspective. U: Hickok G, Small SL, urednici. *Neurobiology of Language*. San Diego, CA: Academic Press; 2015. str. 741-50.
44. Kothare H, Schneider S, Mizuiri D, Hinkley L, Bhutada A, Ranasinghe K i sur. Temporal specificity of abnormal neural oscillations during phonatory events in laryngeal dystonia. *Brain Commun*. 2022;4:fcac031.

45. de Lima Xavier L, Simonyan K. The extrinsic risk and its association with neural alterations in spasmodic dysphonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;65:117-23.
46. Sapienza CM, Murry T, Brown W. Variations in adductor spasmodic dysphonia: Acoustic evidence. *J Voice.* 1998;12:214-22.
47. Ludlow CL, Naunton RF, Sectary SE, Schulz GM, Hallett M. Effects of botulinum toxin injections on speech in adductor spasmodic dysphonia. *Neurology.* 1988;38:1220.
48. Edgar JD, Sapienza CM, Bidus K, Ludlow CL. Acoustic Measures of Symptoms in Abductor Spasmodic Dysphonia. *J Voice.* 2001;15:362-72.
49. Samargia S, Schmidt R, Kimberley TJ. Shortened cortical silent period in adductor spasmodic dysphonia: Evidence for widespread cortical excitability. *Neurosci Lett.* 2014;560:12-5.
50. Chen M, Summers RL, Prudente CN, Goding GS, Samargia-Grivette S, Ludlow CL i sur. Transcranial magnetic stimulation and functional magnet resonance imaging evaluation of adductor spasmodic dysphonia during phonation. *Brain Stimul.* 2020;13:908-15.
51. Samargia S, Schmidt R, Kimberley TJ. Cortical Silent Period Reveals Differences Between Adductor Spasmodic Dysphonia and Muscle Tension Dysphonia. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30:221-32.
52. Prudente CN, Chen M, Stipancic KL, Marks KL, Samargia-Grivette S, Goding GS i sur. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in adductor laryngeal dystonia: a safety, feasibility, and pilot study. *Exp Brain Res.* 2022;240:561-74.
53. Chen M, Summers RLS, Goding GS, Samargia S, Ludlow CL, Prudente CN i sur. Evaluation of the Cortical Silent Period of the Laryngeal Motor Cortex in Healthy Individuals. *Front Neurosci.* 2017;11:88.
54. European Laryngological Society. 14th Congress of the European Laryngological Society [Internet]. Czech Republic: European Laryngological Society; 2023 [citirano: 4. srpnja 2023]. Dostupno na: <https://www.els2023.org/programme/>.

55. Sanuki T, Oridate N, Tateya I, Nito T, Mizoguchi K, Tanabe K. Validity of intraoperative voice monitoring undergoing type 2 thyroplasty with titanium bridges for adductor spasmodic dysphonia. *Laryngoscope*. 2022;1481-90.

56. Peterson M, Kimberley TJ. Effects of Neuromodulation in Laryngeal Dystonia [Internet]. Massachusetts: The National Library of Medicine; 2023 [citirano: 4.7.2023.]. Dostupno na: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/link-to>

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** U istraživanju su postavljena dva cilja: 1) Provesti preliminarno istraživanje kortikalnog perioda tišine registriranog u krikotiroidnom mišiću u zdravih ispitanika; 2) Provesti preliminarno istraživanje kortikalnog perioda tišine registriranog u krikotiroidnom i tireoartenoidnom mišiću te predstaviti rezultate farmakološkog pokušaja u liječenju osobe s aduktornom laringealnom distonijom.

**Metode i materijali:** Motorički evocirani potencijali (MEP) i kortikalni period tišine registrirani su u lijevom krikotiroidnog mišića kod devet zdravih ispitanika (prosječna dob  $38,33 \pm 9,43$  godina). Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) aplicirana je u projekciji primarne motoričke kore za reprezentaciju laringealne muskulature lijeve (ipsilateralne) i desne (kontralateralne) hemisfere. Ispitanici sudjeluju u zadatku fonacije (voljna motorička aktivacija laringealne muskulature) te se aplicira supramaksimalni intenzitet stimulacije u odnosu na motorički prag za gornje ekstremitete. Provođi se analiza duljine trajanja kortikalnog perioda tišine izazvana ipsilateralnim i kontralateralnim TMS pobuđivanjem. U prikazu slučaja bolesnice s aduktornom laringealnom distonijom mapira se primarna motorička kora za reprezentaciju laringealne muskulature u cilju detekcije kortikalnog perioda tišine u krikotiroidnom i tireoartenoidnom mišiću. Uvodi se farmakoterapijsko liječenje s triheksilfenidilom i klonazepamom.

**Rezultati:** Kortikalni period tišine uspješno je izazvan u osam zdravih ispitanika u krikotiroidnom mišiću podražajem kontralateralne ( $53,02 \pm 4,53$  ms) te u svih ispitanika podražajem ipsilateralne ( $53,76 \pm 8,05$  ms) laringealne motoričke kore. U prikazu slučaja bolesnice s laringealnom distonijom nije zabilježen kortikalni period tišine u krikotiroidnom i tireoartenoidnom mišiću nakon registracije MEP odgovora. Farmakološko liječenje s triheksilfenidilom i klonazepamom nije bilo učinkovito u smanjivanju govorne/glasovne patologije u slučaju ispitanice s laringealnom distonijom.

**Zaključak:** Preliminarno istraživanje pruža informacije o duljini trajanja kortikalnog perioda tišine u krikotiroidnom mišiću kod zdravih ispitanika. Rezultati istraživanja upućuju na nužnost provođenja budućih istraživanja kortikalnog perioda tišine kod ispitanika s laringealnom distonijom. Otkrivanje neurofizioloških mehanizama može pomoći u budućem dijagnosticiranju i liječenju osoba s laringealnom distonijom.



## **9. SUMMARY**

## Neurophysiology of Dystonia

**Objective: The study aimed to achieve two objectives:** 1) Conduct a preliminary investigation of the cortical silent period recorded in the cricothyroid muscle in healthy individuals; 2) Perform a preliminary investigation of the cortical silent period recorded in the cricothyroid and thyroarytenoid muscles and present the results of a pharmacological trial in the treatment of a person with adductor laryngeal dystonia.

**Methods and Materials:** Motor evoked potentials (MEPs) and cortical silent period were recorded in the left cricothyroid muscle of nine healthy participants (mean age  $38.33 \pm 9.43$  years). Transcranial magnetic stimulation (TMS) was applied over the projection of the primary motor cortex for the representation of the laryngeal musculature of the left (ipsilateral) and right (contralateral) hemispheres. Participants were engaged in a phonation task (voluntary motor activation of laryngeal muscles), and supramaximal intensity stimulation was applied relative to the resting motor threshold for upper extremities. Analysis of the duration of the cortical silent period was performed following ipsilateral and contralateral TMS stimulation. In the single case study of a patient with adductor laryngeal dystonia, the primary motor cortex representing the laryngeal musculature was mapped to detect the cortical silent period in the cricothyroid and thyroarytenoid muscles. Pharmacotherapy with trihexyphenidyl and clonazepam was introduced.

**Results:** The cortical silent period was successfully induced in the cricothyroid muscle of eight healthy participants by stimulating the contralateral ( $53.02 \pm 4.53$  ms) and all subjects by stimulating the ipsilateral ( $53.76 \pm 8.05$  ms) laryngeal motor cortex. In the case report of the patient with laryngeal dystonia, no cortical silent period was observed in the cricothyroid and thyroarytenoid muscles following MEP registration. Pharmacological treatment with trihexyphenidyl and clonazepam did not effectively reduce the speech/vocal pathology in the patient with laryngeal dystonia.

**Conclusion:** The preliminary investigation provides information on the duration of the cortical silent period in the cricothyroid muscle in healthy individuals. The research results highlight the need for future studies on the cortical silent period in individuals with laryngeal dystonia. The identification of neurophysiological mechanisms can contribute to the future diagnosis and treatment of individuals with laryngeal dystonia.

## **10. ŽIVOTOPIS**