

УДК 159.91

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ

© 2023 г. А. А. Рагимова<sup>1</sup>, \*, М. Феурра<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет  
“Высшая школа экономики”, Москва, Россия

\*e-mail: ragimovaasia@gmail.com

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 30.10.2022 г.

Принята к публикации 31.10.2022 г.

На основе 149 зарубежных и отечественных работ был выполнен систематический обзор на тему особенностей функционирования головного мозга при цервикальной дистонии (ЦД) через призму применения современных технологий. ЦД является одним из перспективных направлений не только в клинической парадигме. В перспективе изучения ЦД может стать интересной моделью для изучения особенностей функционирования головного мозга при нарушении баланса систем возбуждения/торможения головного мозга. Применение современных технологий позволяет, используя ЦД как модель специфических нарушений функционирования отделов головного мозга и их связей, экстраполировать полученные результаты как на здоровую популяцию, так и на пациентов с другими неврологическими или психическими заболеваниями.

*Ключевые слова:* неврология, нейровизуализация, ТМС, цервикальная дистония

DOI: 10.31857/S0044467723020090, EDN: IOKBVL

Дистония – неврологическое расстройство, характеризующееся повторяющимися стабильными рефлекторными мышечными сокращениями, которые приводят к непроизвольному сокращению мышц и изменению положения тела в пространстве (Balint et al., 2018; Batla, 2018; Bressman, 2000).

Дистония относится к группе экстрапирамидных расстройств: заболеваний, вызванных нарушением функционирования базальных ганглиев и подкорково-таламических связей (Bragg, Sharma, 2014; Albanese, 2013).

Согласно международной классификации болезней (МКБ) цервикальная дистония относится к группе экстрапирамидных двигательных нарушений центральной нервной системы (G20–G26), где входит в подраздел “дистонии” (G24) и носит код G.24.3 “спастическая кривошея”. В классификации МКБ из диагноза спастической кривошеи исключены изменения положения шеи, вызванные деформацией позвоночника, которые относятся к категории “другие деформирующие дорсопатии” (M43).

В данном обзоре мы сосредоточимся на цервикальной дистонии (ЦД), которая представляет собой уникальное двигательное расстройство, характеризующееся повторяющимися стабильными рефлекторными мышечными сокращениями, которые приводят к изменению положения тела в пространстве.

Изучение ЦД представляется перспективным не только в клиническом ключе, но и позволяет пролить свет на особенности функционирования системы торможения/возбуждения различных отделов головного мозга. Схожая модель трудных для регистрации нарушений работы головного мозга наблюдается и при психических расстройствах, однако, в отличие от них, именно ЦД поддается объективной визуализации и измерению тяжести симптомов (на примере объективных симптомов кривошеи, таких как изменение наклона головы и выраженность тремора). ЦД является уникальным заболеванием, затрагивающим не только моторную сферу, но и имеющим широкую репрезентацию немоторных симптомов: болевого синдрома, нарушений сна, тревоги, депрессии. Каждое из этих

состояний может встречаться вне связи с ЦД, как при других заболеваниях, так и у людей, не страдающих значимыми неврологическими или психиатрическими заболеваниями. Именно на модели ЦД представляется возможным изучение их взаимодействий и совместной динамики. Важным отличием ЦД от прочих экстрапирамидных заболеваний является значимое вовлечение коры головного мозга в патогенез заболевания, что открывает путь к изучению нарушений баланса систем торможения/возбуждения нервной системы не только в подкорковых структурах, но и в коре головного мозга.

ЦД различается в зависимости от положения головы и шеи. При антероколлизе голова и шея удерживаются в наклонном положении вперед за счет повышения тонуса передних шейных мышц. При ротационной кривошее положение головы частично искривлено вдоль продольной оси. В случае латероколлизса голова тянется к плечу. У пациентов с ретроколлизсом положение головы направлено назад к позвоночнику (Dashtipour et al., 2007).

По данным (Mainka et al., 2019), 61% больных ЦД составляют женщины, а начало заболевания в среднем возникает в 37.4 года. Распространенность ЦД колеблется от 28 до 183 случаев на миллион человек. Такой разброс обусловлен критериями диагностики цервикальной дистонии и отсутствием унифицированных клинических опросников (Ceylan et al., 2019; Mainka et al., 2019; Defazio, 2013).

Появление ЦД может быть опосредовано как генетическими факторами, так и развиваться вследствие других причин: родовой или другой физической травмы, инфекции, отравления (например, свинцом), реакцией на фармацевтические препараты или стрессом (Karatayli et al., 2020; Söderlund, Nyholm, 2020; Tarsy et al., 2006; Camargo et al., 2015; Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group, 1999).

Терапия ЦД в первую очередь заключается в инъекциях ботулотоксина, а также может включать пероральные препараты, физиотерапию или другие поддерживающие методы лечения (Fasano et al., 2013; Richardson et al., 2015; Rodrigues et al., 2019).

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ ЦД

На первый взгляд ЦД кажется заболеванием, исключительно связанным с изменением

функционирования мышц шеи, однако за фасадом моторных симптомов скрываются немоторные симптомы, значительно определяющие качество жизни пациентов. В данном обзоре большая часть внимания будет уделена именно немоторным симптомам, поскольку они являются наиболее перспективным направлением для изучения нарушения функционирования головного мозга, так как не являются специфичными и определяющими исключительно для ЦД и могут встречаться как у здоровых людей в качестве изолированных симптомов, так и при других заболеваниях.

Описание немоторных симптомов при ЦД стоит начать с рассмотрения особенностей сенсорной системы, для которой характерно:

1) Повышение болевой чувствительности (наблюдается у 70% больных ЦД) (Stamelou et al., 2011).

2) Расширение сенсорных рецептивных полей (Nelson et al., 2009).

3) Повышение порогов временной и пространственной дискриминации двигательных стимулов, что влияет на восприятие кинестетических ощущений и вибрационную чувствительность во всем теле, независимо от зоны поражения и тяжести ЦД (Scontrini et al., 2010; Nelson et al., 2009; Bradley et al., 2011; Scontrini et al., 2010; Firma et al., 2008).

Участие сенсомоторной коры головного мозга изучено с помощью применения ботулинотерапии (Stamelou et al., 2011). В эксперименте M. Nevrlý (2018) двенадцать пациентов с ЦД прошли фМРТ-тестирование до и после терапии ботулотоксином. Лечение ботулотоксином связано с усилением активации нескольких областей мозга при движении пальцев (в двусторонней первичной и вторичной соматосенсорной коре, двусторонней верхней и нижней теменных долях, двусторонней первичной моторной коре и премоторной коре, контралатеральной первичной моторной коре, двусторонней передней поясной коре, ипсилатеральном таламусе, островке, скорлупе и в центральной части мозжечка). Эти результаты показывают, что нарушения сенсомоторной активации при ЦД выходят за пределы цепей, контролируемых пораженными частями тела (Nevrlý Martin et al., 2018).

Нарушение чувствительности при ЦД было исследовано и с помощью вибрационной стимуляции (Proske, Gandevia, 2018). Вибра-

ционная стимуляция при ЦД вызывает изменение восприятия стимула и усиление болевых симптомов (Kaji et al., 1995). Кратковременная вибрация мышц шеи (10–35 с) вызывала непроизвольные подергивания мышц у пациентов. Также было обнаружено, что нарушение проприоцептивного поля шеи влияет на вертикальное положение в положении стоя в покое (Firma et al., 2008; Karnat et al., 2000; Vove et al., 2007, 2004). По данным М. Vove (2004), у пациентов с ЦД нарушена реакция на воздействие вибрации, приложенной к шее (у некоторых пациентов с обеих сторон): в отличие от группы контроля, у пациентов с ЦД вибрация, прикладываемая к пораженной стороне, не влияла на положение и ориентацию тела в пространстве (Vove et al., 2007).

Интересные результаты, хотя и не подтвержденные статистически, получены в тестах с использованием мысленного моделирования физических движений, показавших нарушение изображения “схемы тела” и функционирования нейронной сети, участвующей в интеграции сенсорной и моторной информации (Stamelou et al., 2011; Thayer et al., 2001; Kägi et al., 2017). Важно отметить, что в этих исследованиях ботулинотерапия не влияла на образ и когнитивное восприятие схемы тела пациентами (Jahanshahi, Marsden, 1992).

Говоря о восприятии “схемы тела”, следует отметить роль затылочной коры в анализе и обработке поступающей информации: больные детской дистонией не различали нормальную и искаженную схему тела, рисуя здоровых родственников с наклоном шеи. Дети, страдающие детской формой дистонии, не видели ошибок в изображении схемы тела даже на портретах лиц, изображенных без изменения положения тела (Bhidayasiri, Truong, 2007).

#### ХАРАКТЕРИСТИКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОМЕДИАТОРНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ЦД

Когнитивные и личностные качества неразрывно связаны друг с другом и обусловлены особенностями нейромедиаторного обмена (Gilbertson et al., 2019).

В исследовании К. Czekóová (2017) когнитивные особенности пациентов с ЦД рассмотрены с точки зрения теории мышления: пациенты с ЦД чаще распознавали поведение

посторонних лиц как угрожающее, как в конфликтных, так и в неконфликтных ситуациях (Czekóová et al., 2017). Аналогичные результаты получены В. Ellement с соавт. (2020): нарушения в объяснении действий других людей было обнаружено у 10 из 46 (21.74%) больных ЦД (Ellement et al., 2020). У пациентов с ЦД также отмечалось повышение ригидности психических процессов: снижение гибкости мышления, ухудшение способности к обобщению и абстрактному мышлению, нарушение скорости обработки информации (Czekóová et al., 2017; Grigorieva et al., 2010).

Изменения в способности оценки намерений посторонних людей отмечается и при других неврологических заболеваниях: болезни Альцгеймера, болезни Гентингтона, лобно-височной деменции, синдроме Аспергера и аутизме (Zalla et al., 2008; Gregory et al., 2002; Baron-Cohen et al., 1985; Eddy, Rickards, 2015; Bora et al., 2015).

Другая теория касается феномена обратного (реверсивного) обучения у пациентов с ЦД. Согласно исследованию Т. Gilbertson с соавт. (2019), у пациентов с ЦД наблюдается нарушение феномена обратного обучения – способности подавлять реакцию, связанную с вознаграждением, и отключаться от продолжающегося поведения, если эти действия не приводят к положительным результатам (например, при импульсивном поведении) (Gilbertson et al., 2019; Mehta et al., 2001). Отмечалась чрезмерная депотенциация кортикостриарных синапсов D2, которая участвует в искажении обучения за вознаграждение у пациентов с цервикальной дистонией. Нарушение обратного обучения при цервикальной дистонии может быть поведенческим коррелятом D2-специфических аномалий корково-стриарной синаптической пластичности (Cools et al., 2009; Cox et al., 2015; Frank, 2005).

Данные об участии дофаминовых рецепторов в патологии ЦД имеются в других исследованиях. У больных ЦД отмечалось увеличение плотности D2- и D3-рецепторов в стриатуме и контралатеральной мышцам с симптомами ЦД зрительной коре; в скорлупе же обнаружено уменьшение плотности D2- и D3-рецепт et al., 2019). Снижение транспортера дофамина в хвостатом ядре и левом полосатом теле также связано с депрессивными симптомами, тревогой и выраженностью двигательных симптомов при ЦД (Gupta et al., 2018). Существует эпторов (Сеулаположительная корреляция между уровнем стриарного транспортера до-

фамина и экстрастриарного транспортера серотонина у пациентов с тремором, сопутствующим ЦД, которой не наблюдается у пациентов без такого дисбаланса (Gupta et al., 2018).

По данным магнитно-резонансной спектроскопии отмечается достоверное снижение уровня ГАМК в моторной коре и чечевицеобразном ядре, противоположном зоне фокальной дистонии, что приводит к уменьшению подавления дофаминергической системы головного мозга (Marques et al., 2016).

Согласно гипотезе М. Hutchinson (2014) нарушение функционирования сети ГАМК выражается в снижении ее активности как в ретикулярной части черной субстанции, так и в ГАМК-ергических интернейронах в верхнем двухолмии, из-за длительной активации зрительных сенсорных нейронов в поверхностных слоях верхнего двухолмия. Непроизвольные движения шеи, по мнению авторов, возникают в результате вторичного увеличения активности моторных нейронов в промежуточном и глубоком слоях верхнего двухолмия (Hutchinson M., 2014).

## ДЕПРЕССИЯ И ТРЕВОГА

ЦД характеризуется высокой распространенностью психических расстройств, таких как тревога и депрессия (64–91.4%).

Психические расстройства при ЦД отличаются независимой от моторных симптомов динамикой течения, влиянием на качество жизни пациентов и наличием нейробиологического обоснования их появления: у больных ЦД с психиатрическими симптомами наблюдается более низкое связывание серотонина в среднем и промежуточном мозге, чем у группы контроля (Stamelou et al., 2011; Dool et al., 2016; Mahajan et al., 2018; Ben-Shlomo et al., 2002; Zoons et al., 2017b; Berardelli et al., 2015).

Распространенность тревожных расстройств при ЦД составляет 26–58%: тревожная депрессия встречается у 19% пациентов, генерализованное тревожное расстройство – у 6%, паническое расстройство – у 5%, агорафобия – у 12%, социальная фобия – у 9% (Ceylan et al., 2019; Gundel, 2001). Социальная фобия распространена и среди других неврологических заболеваний, например, при заикании она встречается в 75% случаев, при болезни Паркинсона – до 35% (Stein et al., 1990; Bergman et al., 2017).

Депрессия при ЦД встречается в 40–46% (Ceylan et al., 2019): единичный депрессивный эпизод встречается в 9.7%, рекуррентное депрессивное расстройство – в 6.2% (Ortiz et al., 2019). У больных ЦД депрессия является не только реакцией на появление симптомов, но и самостоятельным коморбидным расстройством, которое определяет качество жизни при ЦД (Ceylan et al., 2019).

По данным А. Mahajan (2018), у пациентов с ЦД и сопутствующим злоупотреблением опиоидными анальгетиками депрессия зарегистрирована у 52.3%, фобическое расстройство у 47.8%, тревожное расстройство у 21.7%, посттравматическое стрессовое расстройство у 21.7%, паническое расстройство у 8.7%, биполярное расстройство у 4.3% (Mahajan et al., 2018).

## БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Хронические болевые расстройства встречаются у 88.9% больных ЦД, не получавших ботулинотерапию (Tinazzi et al., 2019). Наиболее частые причины развития болевого синдрома: миофасциальный синдром с типичной иррадиацией и сдавление нервных стволов спазмом пораженных мышц.

Боль – один из основных факторов, определяющих качество жизни больного ЦД, который имеет высокую корреляцию с аффективными расстройствами (Bergman et al., 2017). Болевой синдром повышает риск вторичного поражения верхнешейного отдела позвоночника, при этом соотношение между выраженностью болевого синдрома и степенью дегенеративно-дистрофических изменений не доказано (Tinazzi et al., 2019).

У больных ЦД также отмечалась встречаемость болевых расстройств, не связанных с симптомами ЦД: острая и хроническая головная боль, боль в спине, тазовая боль, боль в животе, а также фибромиалгия, эссенциальный тремор и ревматоидный артрит (Ortiz et al., 2019; Jain et al., 2006; Defazio et al., 2015; Defazio et al., 2004).

## НАРУШЕНИЕ СНА

Снижение качества ночного сна при ЦД встречается в 44–70% случаев. Ночные пробуждения встречаются у 60% больных (Antelmi et al., 2017). При-полисомнографии у пациентов отмечали снижение качества сна, увеличение задержки наступления сна,

уменьшение количества фаз быстрых движений глаз. Подергивания мышц шеи исчезали как во время глубокой фазы сна, так и во время фазы сна с быстрыми движениями глаз (Antelmi et al., 2017). Нарушение сна не было связано с выраженностью двигательных симптомов, а коррелируется с аффективными нарушениями (Hertenstein et al., 2016).

### ГЕНЕТИКА ЦД

Дистония – двигательное расстройство, клинически и генетически гетерогенное заболевание. На данный момент не идентифицированы гены, непосредственно связанные с началом ЦД. Генетический подход не используется для рутинной процедуры диагностики в клинической практике. Стоит отметить, что у 30% пациентов с фокальной дистонией и положительным семейным анамнезом по дистонии специфических родственных генов не выявлено (Kaji et al., 1995; Thayer et al., 2001).

ЦД – это болезнь, которую трудно предсказать. Даже гены, идентифицированные как распространенная наследуемая форма первичной ЦД (аутосомно-доминантные гены DYT1 (9q34) и DYT6 (8q21–22)) имели неполную (30%) клиническую пенетрантность (Carbon, Eidelberg, 2009).

Ген DYT1 участвует в кодировании белка TorsinA в мозжечке. У больных с полиморфизмом гена DYT1 отмечается снижение количества белка TorsinA в мозжечке (но не в базальных ганглиях), а также изменения внутренней активности клеток Пуркиньи и нейронов глубоких ядер мозжечка (Nevrlý et al., 2018; Kägi et al., 2017). У здоровых носителей генов DYT1, а также у пациентов с первичной дистонией и у их родственников было обнаружено изменение порога временной дискриминации, такое же, как при ЦД (Ortiz et al., 2019; Schicatano et al., 1997). По данным G. Kägi с соавт. (2017), только 36% родственников первой линии больного ЦД имели нормальные параметры зрительно-тактильной временной дискриминации (Kägi et al., 2017; Lencer et al., 2009).

В исследовании M. Carbon, (2009) у носителей DYT1 и DYT6 наблюдалось повышение активности дополнительной моторной области и моторной коры, связанное с относительным снижением активности мозжечка, ствола мозга и вентрального таламуса (Carbon, 2009).

Ген BDNF также может быть вовлечен в генез ЦД. Данная теория возникла из исследований, показывающих повышенную пластичность в области представления рук моторной коры у пациентов с ЦД (Quartarone et al., 2008; Groen et al., 2013). Исследовательские данные разнятся. С одной стороны, согласно исследованию “кейс-стади” и метаанализу P. Gomez-Garre (2014), не было выявлено влияния полиморфизма Val66Met BDNF на возникновение дистонии (Gómez-Garre et al., 2014). С другой стороны, генотип Val66met BDNF встречался в два раза чаще, чем у здоровых добровольцев и при болезни Паркинсона (Cramer et al., 2010). В другом исследовании выявлено, что минорный аллель “А” полиморфизма Val66Met BDNF, хотя и увеличивал риск развития блефароспазма, но может являться защитным фактором для предотвращения присоединения ЦД к клинической картине блефароспазма ЦД (Chen et al., 2013).

### АКТИВНЫЕ И ПАССИВНЫЕ МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ЦД

На данный момент отсутствуют универсальные диагностические нейровизуализационные данные, позволяющие однозначно диагностировать ЦД.

Существует несколько теорий, объясняющих генез ЦД (Neuchev et al., 2011):

– Теория существования параллельных, но отдельных путей возбуждения и торможения двигательного выхода.

– Нарушение латерального торможения: процесс фильтрации или отбора, усиливающих преднамеренные движения и подавляющих конкурирующие.

– Дисбаланс между стриосомными и матриксными компонентами в базальных ганглиях.

Минимальные изменения обнаружены в плотности серого вещества головного мозга в больших полушариях и мозжечке, а также в снижении плотности в каудальных отделах, моторной коре, правой дорсолатеральной префронтальной зрительной коре (Jain et al., 2006; Antelmi et al., 2017; Verman et al., 2017).

При различных формах фокальной дистонии отмечается увеличение до 10% плотности серого вещества в оболочке полосатого тела и

первичной сенсомоторной коре. В проводящих путях, соединяющих базальные ганглии и сенсомоторную кору, обнаружены аномалии, обусловленные увеличением плотности клеток, усилением когерентности волокон и большим количеством выровненных нейронов в одинаковой плоскости, а также уменьшением числа аксонов нейронов в мозолистом теле. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), отмечено усиление активации первичной соматосенсорной и моторной коры, базальных ганглиев, таламуса и мозжечка, что также отражается в результатах ЭЭГ и магнитоэнцефалографии (МЭГ) снижением сенсомоторной функции при фокальной дистонии (Seulan et al., 2019; Zoons et al., 2017a).

По данным МЭГ обнаружена разница в когерентности в лобно-стриарной, затылочной-стриарной, теменно-стриарной и стриарно-височной сетях между пациентами с ЦД и группой контроля, а также повышенная когерентность в левой скорлупе и правой верхней теменной извилине у пациентов с ЦД<sup>1</sup> (Mahajan et al., 2017, 2018, 2021). Также МЭГ показала увеличение коркового гамма-диапазона при применении корригирующего жеста, что может указывать на повышенную ГАМК-ергическую активность после использования корригирующего жеста (Mahajan et al., 2018). По данным авторов, применение корригирующего жеста привело к уменьшению частоты альфа-диапазона и увеличению частоты гамма-диапазона. Авторы соотнесли полученные результаты с результатами исследований, соотносящих данные, полученные при использовании МЭГ, МРТ-спектроскопии и фМРТ, которые показали, что частота гамма-колебаний положительно коррелирует с концентрацией ГАМК в первичной зрительной коре (Edden, 2009; Muthukumaraswamy, 2009), из чего сделали вывод о положительном влиянии корригирующего жеста на функционирование ГАМК-ергической сети у пациентов с ЦД.

Благодаря данным ЭЭГ-экспериментов мы имеем представление о причастности

<sup>1</sup> МЭГ является методом, регистрирующим активность коры головного мозга; при применении метода Magnetoencephalography-coherence source imaging (MEG-CSI) или source reconstruction (МЭГ-когерентная визуализация источника или реконструкция источника сигнала) возможно реконструировать когерентность с глубокими структурами мозга (Mahajan et al., 2017, Herrojo Ruiz M., 2017).

сенсомоторной корковой десинхронизации к патологии ЦД. Согласно (Hess et al., 2020), при ЦД сенсомоторная корковая десинхронизация является ненормальной во время произвольных движений головы и верхних конечностей. При изучении плоских движений верхних конечностей в ипсилатеральном моторном и билатеральном сенсомоторном доменах была снижена десинхронизация в верхнем бета-диапазоне по сравнению с группой контроля, тогда как контралатеральный моторный домен не отличался между ЦД и группой контроля в бета-диапазоне.

Этот эффект может быть вызван особенностями системы ГАМК (Hess et al., 2020). Данные ЭЭГ также свидетельствуют о влиянии корригирующего жеста на активность мозга при двигательной подготовке. Больные ЦД имели более поздние условные отрицательные вариации (время реакции между предупреждением и сигналом “вперед”, измеренное с помощью ЭЭГ) для состояния применения корригирующего жеста по сравнению с состоянием “движения шей”, в Fz- и Cz-отведениях. Эти данные приводят к мысли о влиянии корригирующих жестов на механизмы, связанные с фазой подготовки движения в премоторной и первичной моторной областях (Shin et al., 2021).

Интересные результаты были получены при интраоперационной ЭЭГ у пациентов, подвергшихся операции по глубокой стимуляции мозга. При записи потенциалов местного поля у больных ЦД выявлено нарушение осцилляторной активности потенциалов локального поля в тета- и дельта-диапазонах (Trenado et al., 2016). У пациентов с ЦД отмечался значительный сдвиг пиковой частоты от высокой (во время отдыха) к низкой (во время сенсорной стимуляции коллатеральной ладони) в диапазоне тета-дельта, что часто сопровождалось соответствующим снижением амплитуды пика. Такая модуляция мощности во время сенсорной стимуляции, по мнению авторов, указывает на отчетливую тета-дельта-колебательную активность в паллиуме, в отличие от пациентов с другими неврологическими заболеваниями (в исследовании пациенты с ЦД сравнивались с пациентами, страдающими поздней дискинезией).

Глубокая стимуляция мозга (ГСМ) вызывала нормализацию паттерна ЭЭГ. Мощность альфа-волн в состоянии покоя в доминантной (или контралатеральной по отношению к более

дистонической стороне) моторной коре во время активной ГСМ была такой же, как и у здоровой контрольной группы. Также у пациентов с ЦД было замечено улучшение альфа-когерентности между симметричными каналами в центральных отведениях при лечении ГСМ (Miocinovic et al., 2018; Raju et al., 2019).

ГСМ не нашла широкого применения в лечении ЦД, но тем не менее есть некоторые данные об эффективности этого метода. ГСМ внутреннего бледного шара (GPi-DBS) эффективно снижает тяжесть симптомов, с рецидивом ЦД после прекращения стимуляции (Honkanen et al., 2021). Длительное наблюдение за пациентами, которые получали двустороннюю паллидарную стимуляцию, показало снижение выраженности двигательных симптомов дистонии и инвалидности в течение более десяти лет (Kaelin-Lang et al., 2020).

Другой областью воздействия ГСМ является субталамическое ядро (STN), которое может быть альтернативой GPi-DBS. Согласно рейтинговой шкале кривошеи (TWSTRS) STN DBS (глубокая стимуляция субталамического ядра) также показывает хорошие результаты в снижении тяжести двигательных симптомов. Стоит отметить, что, несмотря на положительное влияние ГСМ на моторные симптомы, не было отмечено положительного влияния на психическое состояние пациентов с ЦД (Gurta, 2020).

Результаты электроокулографического исследования пациентов с ЦД свидетельствуют о наличии у них замедленного времени саккадической реакции: более медленном среднем времени саккадической реакции в группе ЦД и низкой частоте экспрессных саккад ипсилатеральной дистонической стороны пациентов (Beck et al., 2018). Согласно другому исследованию, у пациентов с ЦД было больше преждевременных саккад, больше ошибок направления в антисаккадах (когда взгляд должен переводиться в противоположную сторону от сигнала) и высокий уровень снижения функции торможения в задаче противодействия (когда испытуемый не должен был переводить взгляд на точку на экране после появления сигнала, говорящего об отмене этого действия). Эти результаты могут быть связаны с возможной дисфункцией корково-стриарных сетей (Carbone et al., 2021).

Согласно позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), у пациентов с ЦД по сравне-

нию с группой контроля было обнаружено двустороннее нарушение нормальных взаимоотношений между таламусом и базальными ганглиями и гиперметаболизм в базальных ганглиях, таламусе, премоторно-моторной коре и мозжечке. Кроме того, у пациентов с кривошеей наблюдался повышенный метаболизм глюкозы на двусторонней основе в чечевицеобразном ядре, степень тяжести ЦД не коррелировалась с метаболизмом глюкозы, а также с длительностью ЦД или направлением наклона шеи (Stoessl A.J. et al., 1986; Galardi et al., 1996; Magyar-Lehmann et al., 1997).

ПЭТ также используется в лечении ЦД. Инъекции ботулинического токсина типа А (BoNT-A) под контролем ПЭТ оказались более эффективными с точки зрения выявления дистонических мышц (Lee et al., 2012).

По данным воксельной морфометрии у пациентов с ЦД наблюдается двустороннее увеличение объема серого вещества во внутреннем бледном шаре, в прилежащем ядре, в префронтальной коре, а также, односторонне, – в левой нижней теменной доле, моторной коре и в мозжечке. Носители DYT1 (без ЦД) имеют большие в объеме базальные ганглии по сравнению со здоровыми людьми (Egger et al., 2007; Draganski et al., 2009; Pantano et al., 2011; Draganski et al., 2003).

Появляется все больше исследований о роли мозжечка в ЦД. Первоначально мозжечковые аномалии интерпретировались как вторичные компенсаторные изменения патологии в базальных ганглиях. Однако с прошлого века мозжечку уделяется отдельное внимание в научной литературе, где он представлен как возможная независимая причина возникновения симптомов ЦД (Carbon, Eidelberg, 2009; Argyelan et al., 2009; Duarte et al., 2016).

Нарушение функционирования мозжечка участвует в клинической разнородности ЦД. В частности, у больных дистонией и тремором чаще наблюдалась выраженная аксиальная мозжечковая недостаточность и атрофия верхнего червя мозжечка. (Rodrigues et al., 2019; Mahajan et al., 2020). По данным нейровизуализации у пациентов с ЦД выявляются особенности в функции не только мозжечка, но и взаимодействующих с ним зон: премоторных областей, ассоциативной теменной коры, зрительной коры при выполнении зрительно-пространственной задачи, требующей прогнозирования времени, необходимо-

го на выполнение движения. У пациентов также нарушена связь мозжечка с двусторонними базальными ганглиями и дорсолатеральной префронтальной корой (Filip et al., 2017).

Эти данные подтверждаются результатами патологоанатомического вскрытия шести больных ЦД. При гистологическом исследовании мозга отмечено снижение количества клеток Пуркинью (Zoons et al., 2017a; Zoons, 2018; Zoons et al., 2017b).

Недавние исследования на моделях животных позволяют предположить роль мозжечка и измененных функциональных взаимоотношений между мозжечком и базальными ганглиями в возникновении дистонических симптомов (Marques et al., 2016). У пациентов с дистонией также выявлено снижение целостности трактов мозжечково-таламокортикальных волокон и разрывы в тех трактах, которые расположены дистально по ходу таламокортикального сегмента пути, параллельно с проксимальной аномалией мозжечкового оттока (Argyelan et al., 2009).

Еще одной теорией, объясняющей ЦД, является теория изменений нейрональных сетей, соединяющих различные зоны головного мозга (Neychev et al., 2008; Jinnah et al., 2017).

Теория дисфункциональных связей была подтверждена (Draganski B. et al., 2009). По данным исследования было выявлено дифференциальное влияние генотипа DYT1 на объем базальных ганглиев в зависимости от наличия или отсутствия дистонии, например, билатеральная скорлупа больше у бессимптомных носителей DYT1, чем у симптоматических DYT1-пациентов. Это явление вызвано aberrантной пластичностью: у бессимптомных носителей мутации DYT1 есть изменения на МРТ, которых нет у носителей симптоматического гена (Draganski et al., 2009). У носителей DYT1 базальные ганглии значительно больше, чем у здоровых людей (Prell et al., 2013).

Еще одним подтверждением вовлеченности сетей, объединяющих различные зоны головного мозга, являются данные о нарушении функционирования нейронального интегратора. Систему нейронального интегратора составляют предподъязычное ядро, интерстициальное ядро Кахала и мозжечок. Нейронный интегратор получает входные сигналы экстраокулярных мышц, чтобы

удерживать глаза в эксцентрическом положении внутри орбиты. Информация о горизонтальных, вертикальных и торсионных<sup>2</sup> движениях глаз поступает в ствол мозга. Предварительное подъязычное ядро и медиальные вестибулярные ядра участвуют в интеграции горизонтальных сопряженных движений глаз. Интерстициальное ядро Кахала объединяет вертикальные и торсионные движения глаз в верхних отделах среднего мозга. (Sanchez, Rowe, 2016; Shaikh et al., 2016; Leigh, Zee, 2015). Нейрональный интегратор также косвенно получает афферентную информацию от проприорецепторов шеи (Fukushima et al., 1981; Bakker et al., 1984). Нарушение проприоцептивных, паллидарных или мозжечковых проекций, вызванных изменением положения головы в пространстве, влияет на функцию нейронального интегратора (Aasef et al., 2016).

По мнению Sedov A. (2019), ЦД также связана с асимметричной паллидарной активностью. По данным авторов, асимметрия активности нейронов бледного шара коррелировала со степенью произвольного поворота головы. Также асимметричная паллидарная активность приводила к асимметричной обратной связи с нейронным интегратором, вызывающей его дисфункцию (Sedov et al., 2019; Sedov et al., 2017).

По данным обзора Aasef G. с соавт. (2016), трактография выявила право-левостороннюю асимметрию проекций белого вещества между паллидумом и областью красного ядра у субъектов с цервикальной дистонией (Aasef et al., 2016; Blood et al., 2012). При проведении регистрации активности локального поля внутреннего белого шара при ГСМ было отмечено, что у пациентов с латероколлизом (наклоне головы латерально туловищу) при ЦД выявлена межполушарная разница локальных потенциалов поля в диапазонах частот 4–12 и 13–30 Гц, чего не было выявлено у пациентов с ретроколлизом (отклонением головы назад), у которых не было выявлено межполушарных различий в активности локального потенциала поля ни в одной частоте диапазона (Lee, Kiss, 2014; Moll et al., 2014).

<sup>2</sup> Вращательные движения глаз вокруг зрительных осей, за счет которых происходит компенсация зрительного образа при боковых наклонах головы.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ДИСТОНИЯ

Функциональная цервикальная дистония (ФЦД) — это расстройство, которое имитирует симптомы ЦД, но не соответствует её клиническому описанию. ФЦД отличается непостоянным течением, сопровождается большим количеством необычных физиологических симптомов, не отвечает на ботулинотерапию или показывает стойкое улучшение на фоне плацебо-терапии (Munts, Koehler, 2010). Характеристиками ФКД также являются: внезапное начало, спонтанное разрешение/рецидив заболевания, выраженная боль, когнитивные симптомы, уже существующая инвалидность, аффективное/тревожное расстройство, сопутствующие другие функциональные соматические расстройства и специфическая переносимость лекарств (Stephen et al., 2021).

Не существует однозначных методов дифференциации ЦД с ФЦД. В случае, когда моторные симптомы сходны или даже идентичны ЦД, дифференциальный диагноз может опираться на немоторные симптомы и информацию о наследственных заболеваниях.

Неверная диагностика функциональных расстройств приводит к увеличению расходов здравоохранения. Например, в 2017 г. стоимость лечения функциональных неврологических расстройств в США составила 1066 млн. долларов (Stephen et al., 2021).

В поведенческих тестах пациенты с функциональными двигательными расстройствами склонны к поспешным выводам, сильнее подвержены влиянию опровергающих доказательств и импульсивным поступкам, чем контрольная группа (Czekóová et al., 2017).

Еще одним признаком функционального двигательного расстройства может быть особенность функционирования первичной моторной коры. У больных с функциональным расстройством при демонстрации пугающих изображений наблюдалось повышение активности префронтальной коры, отвечающей за контроль эмоций, и первичной моторной коры, отвечающей за моторный контроль, однако активность гиппокампальной и парагиппокампальной областей снижалась (Aybek et al., 2014). Изменения в нейронных сетях, сходные с ЦД, наблюдались у больных с функциональной дистонией, при которых происходило изменение подготовки к движению, его выполнения, когнитивного воспри-

ятия пространства и контроля внимания (Espay et al., 2017).

У больных ЦД обнаружено снижение болевого порога (Лихачев, Чернуха, 2015), что существенно отличает их от больных с функциональной и соматоформной болью, у которых болевой порог не отличается от нормы, а толерантность к боли повышена (Morgante F. et al., 2018). Такие данные свидетельствуют о сниженной способности к обработке интерцептивных сигналов, определяющих склонность к концентрации внимания на внешних особенностях функционирования тела, и высокой распространенности алекситимии (Morgante F. et al., 2018).

Новые технологии дают возможность избежать ошибочного диагноза в выборе между функциональным расстройством и ЦД (см. табл. 1).

Существует ряд противоречивых данных о вовлеченности различных отделов головного мозга в формирование ФЦД и ЦД. С одной стороны, миндалевидное тело, моторная кора и дополнительная моторная область, дорсолатеральная префронтальная кора, островок, сенсомоторная кора, поясная извилина вовлечены как в ЦД, так и в формирование функциональных расстройств. С другой стороны, есть зоны, нарушение функционирования которых оказалось более специфичным.

При использовании ПЭТ сравнивались пациенты с функциональной и органической дистонией в состоянии покоя, при нахождении в фиксированной позе и при выполнении ритмичных движений. По сравнению с контрольной группой оба заболевания показали повышенную активацию правой дорсолатеральной префронтальной коры, что может свидетельствовать о неспецифичности ее активации. У пациентов с функциональной дистонией наблюдалась превалирующая активация мозжечка и базальных ганглиев по сравнению с пациентами с органической дистонией, у которых отмечалась большая активация первичной моторной коры (Schrag et al., 2013). Для пациентов с функциональной дистонией было характерно снижение активации левой островковой и моторной коры при выполнении интенсивных эмоциональных задач (Espay et al., 2017). При сравнении с группой контроля у пациентов с функциональной дистонией был уменьшен объем правого таламуса и двустороннего хвостатого

**Таблица 1.** Сходные и специфические области для ЦД и функционального расстройства  
**Table 1.** Similar and specific brain areas for CD and functional disorder

Зона	ЦД	Функциональное расстройство	Автор
Области, в которых возникают нарушения функционирования как при ЦД, так и при функциональном расстройстве			
Дополнительная моторная зона и моторная кора	Увеличение активации у носителей ДУТ1 и ДУТ6. Наблюдалось уменьшение серого вещества и микроструктурные изменения белого вещества, усиление фракционной анизотропии	Увеличение активации	Carbon, Eidelberg, 2009; Voon et al., 2010; Ceballos-Baumann et al., 1995
Дорсолатеральная префронтальная кора	Снижение связанности	Увеличение активности	Filip et al., 2017; Aybek et al., 2014
Островковая часть	Повышенная связанность в левой островковой коре	Увеличение активации/снижение активации левой островковой коры при выполнении заданий с повышением эмоциональностью	Voon et al., 2010; Battistella et al., 2017
Сенсомоторная кора	Двустороннее снижение связанности, увеличение плотности серого вещества (но уменьшение объема серого вещества), увеличение метаболизма глюкозы, уменьшение фракционной анизотропии	Двустороннее снижение связанности	Ceylan et al., 2019; Zoons et al., 2017b; Prell et al., 2013; Espay et al., 2017; Vuilleumier et al., 2001; Roelofs et al., 2019
Поясная кора	Увеличение МТИ (Magnetization transfer imaging) в левой поясной коре	Увеличение активности	Prell et al., 2013, Voon et al., 2010
Области, в которых возникает дисфункция либо при ЦД, либо при функциональном расстройстве.			
Мозжечок	Аномальное взаимодействие между базальными ганглиями и мозжечковыми сетями: снижение связи мозжечка с таламусом, усиление метаболизма в мозжечке	У пациентов с функциональным тремором: височно-теменное соединение показало меньшую связь с двусторонней сенсомоторной корой, червем мозжечка и вентральной поясной извилиной/медиальной префронтальной корой, а также правым предклиньем/верхним теменным и левым вентральным полосатым телом. У пациентов с функциональной дистонией наблюдалось большая активация мозжечка, чем у пациентов с органической дистонией	Niethammer, 2011
Визуальная кора	Уменьшение фракционной анизотропии	Снижение активности в случаях функциональной слепоты	Draganski et al., 2009; Prell et al., 2013
Amygdala	Нет данных об изменениях активности	Увеличения активности	Perez et al., 2017

ядра с двусторонним истончением прецентральной и лобно-теменной коры (Sarasso et al., 2016).

По данным метаанализа Voeckle M. с соавт. (2016), для пациентов с двигательным функциональным расстройством характерна повышенная активность миндалевидного тела (Voon et al., 2010; Voeckle et al., 2016). Однако следует отметить, что эта особенность не уникальна и наблюдается при других психических расстройствах: аналогичные изменения наблюдаются при депрессии и посттравматическом стрессовом расстройстве (Perez et al., 2017). Подобных отклонений у пациентов с цервикальной дистонией обнаружено не было.

Стойкие особенности функционирования мозжечка и зрительной коры оказались специфичными для больных ЦД. При функциональных двигательных нарушениях (функциональный тремор или функциональная слепота) нарушения в работе мозжечка и зрительной коры были непостоянными (Voon et al., 2010).

Представляется, что в патогенез ЦД вовлекаются отдельные зоны и связи между ними (увеличение/уменьшение плотности или однонаправленность нейронов, увеличение или снижение потребления глюкозы и др.), когда непостоянная активность тех или иных зон более выражена для функционального расстройства (Ceylan et al., 2019; Carbon, Eidelberg, 2009, Filip et al., 2017; Prell et al., 2013; Aybek et al., 2014; Voon et al., 2010; Ceballos-Baumann et al., 1995; Battistella et al., 2017; Vuilleumier et al., 2001).

### НЕИНВАЗИВНАЯ И ГЛУБОКАЯ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА ПРИ ЦД

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — это метод неинвазивной стимуляции коры головного мозга с помощью коротких магнитных импульсов. С помощью ТМС изучен ряд параметров, которые могут объяснить специфику нейрональных процессов в головном мозге больных ЦД. Наряду с нейровизуализацией ТМС является одним из оптимальных методов исследования ЦД.

С помощью ТМС изучена теория объемного торможения (surround inhibition) при ЦД. Окружающее торможение является физиологическим механизмом концентрации активности нейронов в центральной нервной системе, опосредовано ГАМК-ергической системой и

позволяет усиливать центральные и основные сигналы, а внешние сигналы подавлять.

С одной стороны, не было обнаружено статистически значимой разницы в отношении объемного торможения у пациентов с фокальной дистонией рук, ЦД и контрольной группы (Kassavetis et al., 2018). С другой стороны, на примере фокальной дистонии кисти выявлено нарушение латерального торможения до и после произвольного действия, чего не наблюдалось в контрольной группе здоровых людей (Hallett, 2011; Beck et al., 2018).

Афферент-индуцированное ингибирование у пациентов с ЦД было изучено при помощи протоколов периода молчания коры (CSP), который при ЦД был значительно короче, чем у здоровых людей из контрольной группы. Усиленное дорсальное премоторное торможение определяли по протоколу, измеренному в первичной моторной коре. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении механизмов тормозной моторной регуляции у больных ЦД (Pirio, 2015). Согласно метаанализу (McCambridge A.V., 2020), в двух исследованиях отмечался более короткий CSP (Pirio, 2015), в двух других подобного результата обнаружено не было (Schwenkreis et al., 1999; Koch et al., 2014).

Афферент-индуцированное торможение, измеренное с помощью длинноинтервального коркового торможения (LICI), было изучено Desrochers P. (2019). Согласно этому исследованию, аномальный сенсомоторный контроль может быть причиной нескольких нарушений (нарушение чувствительности, проприоцепции, пространственного и временного восприятия, глазодвигательного контроля), среди прочих возникающих при дистонии. Наличие сенсорного жеста также предполагает ненормальную зависимость от сенсомоторных сетей и потенциальный механизм облегчения дистонического сокращения (Desrochers et al., 2019).

Возможность моделировать возбудимость моторной коры с помощью ТМС противоречива: согласно (Hoffland et al., 2013), не обнаружено влияния сТБС мозжечка на двигательную возбудимость коры у пациентов с ЦД, что контрастирует с исследованием Koch и соавт. (2008), где непрерывная тета-импульсная стимуляция (сТБС) мозжечка снизила возбудимость моторной коры (Hoffland et al., 2013; Koch et al., 2008; Sadnicka et al., 2014).

Koch и соавторы провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 20 пациентов с ЦД и провели 10 сеансов TBS, специального протокола TMS, в течение 10 последовательных рабочих дней. В конце последнего сеанса у пациентов наблюдалось небольшое (15%), но статистически значимое улучшение по шкале TWSTRS (141).

В исследовании влияния cTBS на мозжечок также обнаружено, что cTBS нормализует классическое кондиционирование глазного яблока у пациентов с ЦД, но нарушает эту функцию у здоровых добровольцев (Hoffland et al., 2013).

Одним из принципиально новаторских исследований было исследование Т. Рора (2018), в котором с использованием ТМС показана важная часть проприоцептивной обратной связи от шеи и через призму нарушения функционирования нейронального интегратора: поворот головы у здоровых людей изменяет влияние мозжечка на моторную кору головы, оказывая обратное влияние на двигательные вызванные потенциалы (Рора et al., 2018). Подобные исследования являются принципиально важными для научного сообщества, так как, через призму ЦД, проливают свет на влияние положения головы и напряжения мышц шеи на функционирование головного мозга в общей популяции.

Другой потенциально перспективный способ неинвазивной стимуляции мозга при ЦД – транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS), которая стимулирует мозг низким постоянным током, подаваемым через электроды на голове. В настоящее время недостаточно доказательств влияния tDCS как независимой процедуры на динамику ЦД, но есть положительные доказательства влияния tDCS (2 мА, 20 мин, на первичную моторную кору) на симптомы ЦД в сочетании с кинезиотерапией (de Oliveira Souza et al., 2020). На примере дистонии кисти доказано, что анодная транскраниальная стимуляция мозжечка постоянным током улучшает почерк и кинематику циклического рисования при фокальной дистонии кисти (Bradnam et al., 2015).

Глубокая стимуляция головного мозга (ГСМ) внутреннего бледного шара также применяется при лечении тяжелой ЦД в случаях, когда другие методы лечения не эффективны (Краусс, 2002).

В многоцентровом, рандомизированном, слепом, плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами сравнивались 31 пациент, получивший активную стимуляцию, и 30 пациентов, получивших фиктивную стимуляцию. Инвалидность (оценка инвалидности TWSTRS) уменьшилась на 46%, а боль (оценка боли по шкале TWSTRS) – на 51% (Volkman et al., 2014). В комментарии к этой работе, опубликованном в журнале *Lancet*, высказано мнение, что данную процедуру следует применять с осторожностью, так как неэффективность ботулинотерапии в первую очередь свидетельствует о возможном неправильном применении инъекций (Albanese et al., 2013; Volkman et al., 2014).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент ЦД является малоизученным заболеванием из-за своей клинической гетерогенности и широким перекрытием симптомов с психическими заболеваниями. При помощи современных технологий появляется шанс пролить свет на генез ЦД и улучшить исходы лечения.

Использование таких методов, как ТМС и tDCS, позволяет, имитируя симптомы ЦД (такие как поворот шеи), изучить влияние сигналов от афферентных нейронов о напряженности мышц шеи и изменении положения головы в пространстве на особенности функционирования ЦНС, например, на изменения в системе возбуждения/торможения нейронов и на изменение системы зеркальных нейронов (Рора et al., 2018).

Интересным представляется изучение вовлеченности системы зеркальных нейронов, ответственных за восприятие действий окружающих и перенос информации на систему собственных моторных нейронов. Активация зеркальных нейронов происходит и в моменты, когда испытуемый выполняет действие, и когда наблюдает за тем, как аналогичное действие производит другой человек. У пациентов с ЦД нарушены ощущение схемы тела (Bhidayasiri, Truong, 2007), собственного положения в пространстве (Proske, Gandevia, 2018) и восприятия намерений окружающих (Czekóová et al., 2017, Grigorieva et al., 2010). Изучение ЦД через призму патологии зеркальных нейронов представляет возможным пролить свет на их участие в создании положения тела в пространстве, восприятия соб-

ственного тела и интерпретации действий окружающих у здоровых людей.

Применение современных технологий имеет перспективу и в клинической сфере. На данный момент имеются положительные данные о влиянии ТМС, ГСМ, tDCS на симптомы ЦД и перспективную пользу применения ПЭТ при выполнении ботулинотерапии.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование было проведено с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения” при финансовой поддержке Российской Федерации, грант № 075-15-2021-673.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Григорьева В.Н., Гузанова Е.В., Захарова Е.М.* Возможности современных технологий нейровизуализации для нового понимания патогенеза цервикальной дистонии. *Современные технологии в медицине.* 2010. 1: 39–44.
- Лихачев С.А., Чернуха Т.Н.* Боль в клинической картине спастической кривошеи: клинико-нейрофизиологические сопоставления. *Российский журн. боли.* 2015. 4 (3): 28–33.
- Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B., DeLong M.R., Fahn S., Fung V.S.C., Teller J.K.* (2013). Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Movement Disorders.* 2013. 28 (7): 863–873.  
<https://doi.org/10.1002/mds.25475>
- Antelmi E., Ferri R., Provini F., Scaglione C.M.L., Mignani F., Rundo F., Vandi S., Fabbri M., Pizza F., Plazzi G., Martinelli P., Liguori R.* Modulation of the Muscle Activity During Sleep in Cervical Dystonia. *Sleep.* 2017. 40 (7).  
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsx088>
- Argyelan M., Carbon M., Niethammer M., Ulug A.M., Voss H.U., Bressman S.B., Dhawan V., Eidelberg D.* Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *J. Neurosci.* 2009. 29 (31): 9740–9747.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2300-09.2009>
- Aybek S., Nicholson T.R., Zelaya F., O’Daly O.G., Craig T.J., David, A.S., Kanaan R.A.* Neural Correlates of Recall of Life Events in Conversion Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2014. 71 (1): 52–60.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2842>
- Bakker D.A., Richmond F.J.R., Abrahams V.C.* Central projections from cat suboccipital muscles: A study using transganglionic transport of horseradish peroxidase. *The J. Comparative Neurology.* 1984. 228 (3): 409–421.  
<https://doi.org/10.1002/cne.902280308>
- Balint B., Mencacci N.E., Valente E.M., Pisani A., Rothwell J., Jankovic J., Vidailhet M., Bhatia K.P.* Dystonia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018. 4 (1): 25.  
<https://doi.org/10.1038/s41572-018-0023-6>
- Baron-Cohen S., Leslie A.M., Frith U.* (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition.* 1985. 21 (1): 37–46.  
[https://doi.org/10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)
- Batla A.* Dystonia: A review. *Neurol India.* 2018. 66(Supplement): S48–S58.  
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.226439>
- Battistella G., Termsarasab P., Ramdhani R.A., Fuertinger S., Simonyan K.* Isolated Focal Dystonia as a Disorder of Large-Scale Functional Networks. *Cereb Cortex.* 2017. 27 (2): 1203–1215.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhv313>
- Beck R.B., Kneafsey S.L., Narasimham S., O’Riordan S., Isa T., Hutchinson M., Reilly R.B.* Reduced Frequency of Ipsilateral Express Saccades in Cervical Dystonia: Probing the Nigro-Tectal Pathway. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2018. 8: 592.  
<https://doi.org/10.7916/D8864094>
- Ben-Shlomo Y., Camfield L., Warner T. ESDE collaborative group.* What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002. 72 (5): 608–614.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.608>
- Berardelli I., Ferrazzano G., Pasquini M., Biondi M., Berardelli A., Fabbrini G.* Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia. *Psychiatry Research.* 2015. 229 (1–2): 583–585.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.076>
- Berman B.D., Junker J., Shelton E., Sillau S.H., Jinnah H.A., Perlmutter J.S., Brüggemann N.* Psychiatric associations of adult-onset focal dystonia phenotypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2017. 88 (7): 595–602.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315461>
- Bhidayasiri R., Truong D.D.* “Dystonic” Body Perception in Childhood Dystonia. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2007. 109 (5): 446–447.  
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2007.02.005>
- Blood A.J., Kuster J.K., Woodman S.C., Kirlic N., Makhlof M.L., Multhaupt-Buell T.J., Makris N., Parent M., Sudarsky L.R., Sjalander G., Breiter H., Breiter H.C., Sharma N.* Evidence for altered basal ganglia-brain-stem connections in cervical dystonia. *PLS One.* 2012. 7: e31654.
- Boeckle M., Liegl G., Jank R., Pieh C.* Neural correlates of conversion disorder: overview and meta-analysis of neuroimaging studies on motor conversion disorder. *BMC Psychiatry.* 2016. 16: 195.  
<https://doi.org/10.1186/s12888-016-0890-x>
- Bora E., Walterfan M., Velakoulis D.* Theory of mind in Parkinson’s disease: A meta-analysis. *Behavioural*

- Brain Research. 2015. 292: 515–520.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.012>
- Bove M., Brichetto G., Abbruzzese G., Marchese R., Schieppati M.* Neck proprioception and spatial orientation in cervical dystonia. *Brain*. 2004. 127 (Pt 12): 2764–2778. . Epub 2004 Sep 8.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awh291>
- Bove M., Brichetto G., Abbruzzese G., Marchese R., Schieppati M.* Postural responses to continuous unilateral neck muscle vibration in standing patients with cervical dystonia. *Mov Disord*. 2007. 22 (4): 498–503.  
<https://doi.org/10.1002/mds.21357>
- Bradley D., Whelan R., Kimmich O., O’Riordan S., Mulrooney N., Brady P., Walsh R., Reilly R.B., Hutchinson S., Molloy F., Hutchinson M.* Temporal Discrimination Thresholds in Adult-Onset Primary Torsion Dystonia: an Analysis by Task Type and by Dystonia Phenotype. *J. Neurology*. 2011. 259 (1): 77–82.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-011-6125-7>
- Bradnam L.V., Graetz L.J., McDonnell M.N., Ridding M.C.* Anodal transcranial direct current stimulation to the cerebellum improves handwriting and cyclic drawing kinematics in focal hand dystonia. *Front Hum Neurosci*. 2015. 9: 286.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00286>
- Bragg D.C., Sharma N.* Update on treatments for dystonia. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2014. 14 (6): 454.  
<https://doi.org/10.1007/s11910-014-0454-8>
- Bressman S.B.* Dystonia Update. *Clinical Neuropharmacology*. 2000. 23(5): 239–251.  
<https://doi.org/10.1097/00002826-200009000-00002>
- Camargo C., Cattai L., Teive H.A.* Pain Relief in Cervical Dystonia with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins*. 2015. 7 (6): 2321–2335.  
<https://doi.org/10.3390/toxins7062321>
- Carbon M., Eidelberg D.* Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *Neuroscience*. 2009. 164 (1): 220–229. . Epub 2009 Jan 1.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.041>
- Carbone F., Ellmere, P., Ritter M., Spielberger S., Mahlkecht P., Hametner E., Hussl A., Hotter A., Granata R., Seppi K., Boesch S., Poewe W., Djamshidian A.* Impaired Inhibitory Control of Saccadic Eye Movements in Cervical Dystonia: An Eye-Tracking Study. *Movement disorders: official J Movement Disorder Society*. 2021. 36 (5): 1246–1250.  
<https://doi.org/10.1002/mds.28486>
- Ceballos-Baumann A.O., Passingham R.E., Warner T., Playford E.D., Marsden C.D., Brooks D.J.* Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol*. 1995. 37: 363–372.
- Ceylan D., Erer S., Zarifoğlu M., Türkeş N., Özkaya G.* Evaluation of anxiety and depression scales and quality of LIFE in cervical dystonia patients on botulinum toxin therapy and their relatives. *Neurological Sciences*. 2019. 40 (4): 725–731.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-019-3719-9>
- Chen Y., Song W., Yang J., Chen K., Huang R., Zhao B., Cao B., Burgunder J., Shang H.F.* Association of the Val66Met polymorphism of the BDNF gene with primary cranial-cervical dystonia patients from South-west China. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013. 19 (11): 1043–1045. . Epub 2013 Jun 29.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.004>
- Cools R., Frank M.J., Gibbs S.E., Miyakawa A., Jagust W., D’Esposito, M.* Striatal dopamine predicts outcome-specific reversal learning and its sensitivity to dopaminergic drug administration. *Journal of Neuroscience*. 2009. 29: 1538–1543.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4467-08.2009>
- Cox S.M., Frank M.J., Larcher K., Fellows L.K., Clark C.A., Leyton M., Dagher A.* Striatal D1 and D2 signaling differentially predict learning from positive and negative outcomes. *NeuroImage*. 2015. 109: 95–101.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.070>
- Cramer S.C., Sampat A., Haske-Palomino M., Nguyen S., Procaccio V., Hermanowicz N.* Increased prevalence of val(66)met BDNF genotype among subjects with cervical dystonia. *Neurosci Lett*. 2010. 468 (1): 42–45.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.10.059>
- Czekóová K., Zemánková P., Shaw D.J., Bareš M.* Social Cognition and Idiopathic Isolated Cervical Dystonia. *J. Neural Transmission*. 2017. 124 (9): 1097–1104.  
<https://doi.org/10.1007/s00702-017-1725-8>
- Dashtipour K., Barahimi M., Karkar S.* Cervical Dystonia. *J. Pharmacy Practice*. 2007. 20 (6): 449–457.  
<https://doi.org/10.1177/0897190007311452>
- de Oliveira Souza C., Goulardins J., Coelho D.B., Casagrande S., Conti J., Limongi J.C.P., Barbosa E.R., Monte-Silva K., Tanaka C.* Non-invasive brain stimulation and kinesiotherapy for treatment of focal dystonia: Instrumental analysis of three cases. *J. Clin. Neurosci*. 2020. 76: 208–210. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32284289.  
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.025>
- Defazio G., Conte A., Gigante A.F., Fabbrini G., Berardelli A.* Is Tremor in Dystonia a Phenotypic Feature of Dystonia? *Neurology*. 2015. 84 (10): 1053–1059.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001341>
- Defazio G., Jankovic J., Giel J.L., Papapetropoulos S.* Descriptive epidemiology of cervical dystonia. Tremor and other hyperkinetic movements (N.Y.). 2013. 3: tre-03-193-4374-2.  
<https://doi.org/10.7916/D80C4TGJ>

- Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A.* Epidemiology of Primary Dystonia. *The Lancet Neurology.* 2004. 3 (11): 673–678. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(04\)00907-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(04)00907-x)
- Desrochers P, Brunfeldt A, Sidiropoulos C, Kagerer F.* Sensorimotor Control in Dystonia. *Brain Sci.* 2019. 9 (4): 79. <https://doi.org/10.3390/brainsci9040079>
- Draganski B, Schneider S.A., Fiorio M., Klöppel S., Gamberin M., Tinazzi M., Ashburner J., Bhatia K.P., Frackowiak R.S.* Genotype-phenotype interactions in primary dystonia revealed by differential changes in brain structure. *Neuroimage.* 2009. 47 (4): 1141–1147. . Epub 2009 Apr 1. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.057>
- Dragansk B., Thun-Hohenstein C., Bogdahn U., Winkler J., May A.* “Motor circuit” gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology.* 2003. 61 (9): 1228–1231. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000094240.93745.83>
- Duarte G.S., Castelhão M., Rodrigues F.B., Marques R.E., Ferreira J., Sampaio C., Moore A.P., Costa J.* Botulinum Toxin Type A versus Botulinum Toxin Type B for Cervical Dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. 10 (10): CD004314. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004314.pub3>
- Eddy C.M., Rickards H.E.* Theory of mind can be impaired prior to motor onset in Huntington’s disease. *Neuropsychology.* 2015. 29 (5): 792–798. <https://doi.org/10.1037/neu0000190>
- Egger K., Mueller J., Schocke M., Brenneis C., Rinnerthaler M., Seppi K., Trieb T., Wenning G.K., Hallett M., Poewe W.* Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Mov. Disord.* 2007. 22 (11): 1538–1542. PMID: 17588241. <https://doi.org/10.1002/mds.21619>
- Ellement B., Jasau Y., Kathol K., Nosratmirshekarlou E., Pringsheim T., Sarna J., Callahan B.L., Martino D.* Social cognition in cervical dystonia: phenotype and relationship to anxiety and depression. *Eur. J. Neurol.* 2021. 28 (1): 98–107. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32896024. <https://doi.org/10.1111/ene.14508>
- Espay A.J., Maloney T., Vannest J., Norris M.M., Eliasen J.C., Neefus E., Allendorfer J.B., Chen R., Szafarski J.P.* Dysfunction in Emotion Processing Underlies Functional (Psychogenic) Dystonia. *Movement Disord.* 2017. 33 (1): 136–145. <https://doi.org/10.1002/mds.27217>
- Edden R.A., Muthukumaraswamy S.D., Freeman T.C., Singh K.D.* Orientation discrimination performance is predicted by GABA concentration and gamma oscillation frequency in human primary visual cortex. *J. Neurosci.* 2009. 29: 15721–15726. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4426-09.2009>
- Faircloth S., Reid S.* A Cognitive–Behavioural Approach to the Management of Idiopathic Cervical Dystonia. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiat.* 2006. 37 (3): 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2005.07.003>
- Fasano A., Bove F., Lang A.E.* The Treatment of Dystonic Tremor: a Systematic Review. *J. Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2014. 85 (7): 759–769. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305532>
- Filip P., Gallea C., Lehérycy S., Bertasi E., Popa T., Mareček R., Lungu O.V., Kašpárek T., Vaníček J., Bareš M.* Disruption in cerebellar and basal ganglia networks during a visuospatial task in cervical dystonia. *Mov Disord.* 2017. 32 (5): 757–768. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28186664. <https://doi.org/10.1002/mds.26930>
- Frank M.J.* Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: A neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *J. Cognitive Neuroscience.* 2005. 17: 51–72. <https://doi.org/10.1162/0898929052880093>
- Frima N., Nasir J., Grünwald R.A.* Abnormal vibration-induced illusion of movement in idiopathic focal dystonia: an endophenotypic marker? *Movement Disorders.* 2008. 23 (3): 373–377. <https://doi.org/10.1002/mds.21838>
- Fukushima K., Ohno M., Kato M.* Responses of cat mesencephalic reticulospinal neurons to stimulation of superior colliculus, pericruciate cortex, and neck muscle afferents. *Exp Brain Res.* 1981. 44: 441–444.
- Galardi G., Perani D., Grassi F., Bressi S., Amadio S., Antoni M., Comi G.C., Canal N., Fazio F.* Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand.* 1996. 94 (3): 172–176. PMID: 8899050. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb07049.x>
- Gilbertson T., Humphries M., Steele J.D.* Maladaptive striatal plasticity and abnormal reward-learning in cervical dystonia. *Eur. J. Neurosci.* 2019. 50 (7): 3191–3204. <https://doi.org/10.1111/ejn.14414>
- Gómez-Garre P., Huertas-Fernández I., Cáceres-Redondo M.T., Alonso-Canovas A., Bernal-Bernal I., Blanco-Ollero A., Bonilla-Toribio M., Burguera J.A., Carballo M., Carrillo F., Catalán-Alonso M.J., Escamilla-Sevilla F., Espinosa-Rosso R., Fernández-Moreno M.C., García-Caldentey J., García-Moreno J.M., García-Ruiz P.J., Giacometti-Silveira S., Gutiérrez-García J., Jesús S., López-Valdés E., Martínez-Castrillo J.C., Martínez-Torres I., Medialdea-Natera M.P., Méndez-Lucena C., Mínguez-Castellanos A., Moya M., Ochoa-Sepulveda J.J., Ojea T., Rodríguez N., Sillero-Sánchez M., Vargas-González L., Mir P.* BDNF Val66Met polymorphism in primary adult-onset dystonia: a case-control study and meta-analysis. *Movement disorders: official J. Movement Disorder Society.*

2014. 29 (8): 1083–1086.  
<https://doi.org/10.1002/mds.25938>
- Gregory C., Lough S., Stone V., Erzinclioglu S., Martin L., Baron-Cohen S., Hodges J.R. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*. 2002. 125 (4): 752–764.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awf079>
- Groen J.L., Ritz K., Tanck M.W., van de Warrenburg B.P., van Hilten J.J., Aramideh M., Baas F., Tijssen M.A. Is TOR1A a risk factor in adult-onset primary torsion dystonia? *Mov Disord*. 2013. 28 (6): 827–831. . Epub 2013 Mar 4.  
<https://doi.org/10.1002/mds.25381>
- Gundel H. Social Phobia in Spasmodic Torticollis. *J. Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001. 71 (4): 499–504.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.71.4.499>
- Gupta A. Subthalamic stimulation for cervical dystonia. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020. 162 (8): 1879–1881. Epub 2020 Feb 7.  
<https://doi.org/10.1007/s00701-020-04253-5>
- Gupta B., Ahmad J., Kar S.K., Shrivastava A. Sertraline induced cervical dystonia in a patient of Obsessive Compulsive Disorder. *Asian J. Psychiatry*. 2018. 31: 77–78.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.01.018>
- Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis*. 2011. 42 (2): 177–184.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.08.025>
- Hertenstein E., Tang N.K., Bernstein C.J., Nissen C., Underwood M.R., Sandhu H.K. Sleep in patients with primary dystonia: A systematic review on the state of research and perspectives *Sleep Medicine Reviews*. 2016. 26: 95–107.  
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.04.004>
- Herrojo Ruiz M., Maess B., Altenmüller E., Curio G., Nikulin V.V. Cingulate and cerebellar beta oscillations are engaged in the acquisition of auditory-motor sequences. *Hum Brain Mapp*. 2017. 38 (10): 5161–5179. . Epub 2017 Jul 13.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23722>
- Hess C.W., Gatto B., Chun J.W., Ho R., Wang W.E., Wagle Shukla A., Vaillancourt D.E. Cortical Oscillations in Cervical Dystonia and Dystonic Tremor. *Cerebral cortex communications*. 2020. 1 (1): tgaa048.  
<https://doi.org/10.1093/texcom/tgaa048>
- Hoffland B.S., Kassavetis P., Bologna M., Teo J.T., Bhatia K.P., Rothwell J.C., Edwards M.J., van de Warrenburg B.P. Cerebellum-dependent associative learning deficits in primary dystonia are normalized by rTMS and practice. *Eur. J. Neurosci*. 2013. 38 (1): 2166–2171. Epub 2013 Mar 31.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.12186>
- Honkanen E.A., Korpela J., Pekkonen E., Kaasinen V., Reich M.M., Joutsa J. Reappearance of Symptoms after GPi-DBS Discontinuation in Cervical Dystonia. *Mov. Disord. Clin. Pract*. 2021. 8 (3): 406–411.  
<https://doi.org/10.1002/mdc3.13162>
- Hutchinson M., Isa T., Molloy A., Kimmich O., Williams L., Molloy F., Moore H., Healy D.G., Lynch T., Walsh C., Butler J., Reilly R.B., Walsh R., O'Riordan S. Cervical dystonia: a disorder of the midbrain network for covert attentional orienting. *Frontiers in neurology*. 2014. 5: 54.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00054>
- Jahanshahi M., Marsden C.D. Psychological Functioning before and after Treatment of Torticollis with Botulinum Toxin. *J. Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992. 55 (3): 229–231.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.229>
- Jain S., Lo S.E., Louis E.D. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Archives of Neurology*. 2006. 63 (8): 1100.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.63.8.1100>
- Jinnah H.A., Neychev V., Hess E.J. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N.Y.)*. 2017. 7: 506.  
<https://doi.org/10.7916/D8V69X3S>
- Kaelin-Lang A., You H., Burgunder J.M., Lönnfors-Weitze T., Loher T.J., Taub E., Isaias I.U., Krauss J.K., Michael Schüpbach W.M. Bilateral pallidal stimulation improves cervical dystonia for more than a decade. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020. 81: 78–81. Epub 2020 Oct 15.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.028>
- Kägi G., Katschnig P., Fiorio M., Tinazzi M., Ruge D., Rothwell J., Bhatia K.P. Sensory tricks in primary cervical dystonia depend on visuotactile temporal discrimination. *Mov Disord*. 2013. 28 (3): 356–361. . Epub 2013 Jan 2.  
<https://doi.org/10.1002/mds.25305>
- Kägi G., Ruge D., Brugger F., Katschnig P., Sauter R., Fiorio M., Tinazzi M., Rothwell J., Bhatia K.P. Endophenotyping in idiopathic adult onset cervical dystonia. *Clinical Neurophysiology*. 2017. 128 (7): 1142–1147.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.007>
- Kaji R., Rothwell J.C., Katayama M., Ikeda T., Kubori T., Kohara N., Mezaki T., Shibasaki H., Kimura J. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp *Annals of Neurology*. 1995. 38 (2): 155–162.  
<https://doi.org/10.1002/ana.410380206>
- Karatayli Ozgursoy S., Vargas E.R., Heckman M.G., Rutt A.L. Demographics and coexisting tremor, cervical dystonia and vocal fold disorders in a group of patients with spasmodic dysphonia. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020. 40 (3): 198–203.  
<https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0284>

- Karnath H.O., Konczak J., Dichgans J.* Effect of prolonged neck muscle vibration on lateral head tilt in severe spasmodic torticollis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000. 69 (5): 658–660. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.5.658>
- Kassavetis P., Sadnicka A., Saifee T.A., Pareés I., Kojo- vic M., Bhatia K.P., Rothwell J.C., Edwards M.J.* Reappraising the role of motor surround inhibition in dystonia. *J. Neurol. Sci.* 2018. 390: 178–183. Epub 2018 Apr 12. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.04.015>
- Koch G., Porcacchia P., Ponzo V., Carrillo F., Cáceres- Redondo M.T., Brusa L., Desiato M.T., Arciprete F., Di Lorenzo F., Pisani A., Caltagirone C., Palomar F.J., Mir P.* Effects of two weeks of cerebellar theta burst stimulation in cervical dystonia patients. *Brain Stimul.* 2014. 7 (4): 564–572. Epub 2014 May 9. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.05.002>
- Koch G., Schneider S., Bäumer T., Franca M., Mün- chau A., Cheeran B., Fernandez del Olmo M., Cor- divari C., Rounis E., Caltagirone C., Bhatia K., Rothwell J.C.* Altered dorsal premotor-motor interhemispheric pathway activity in focal arm dys- tonia. *Mov. Disord.* 2008. 23 (5): 660–668. <https://doi.org/10.1002/mds.21881>
- Lee H.B., An Y.S., Lee H.Y., Hwang J.H., Lee H.J., Jeong K.Y., Kim J.W., Yim S.Y.* Usefulness of (18)f- fluorodeoxyglucose positron emission tomogra- phy/computed tomography in management of cervical dystonia. *Ann Rehabil Med.* 2012. 36 (6): 745–55. Epub 2012 Dec 28. <https://doi.org/10.5535/arm.2012.36.6.745>
- Lee J.R., Kiss Z.H.T.* Interhemispheric difference of pallidal local field potential activity in cervical dystonia. *J. Neurology, Neurosurgery & Psychia- try.* 2013. 85 (3): 306–310. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305476>
- Leigh R.J., Zee D.S.* *The Neurology of Eye Move- ments.* 2015. <https://doi.org/10.1093/med/9780199969289.001.0001>
- Lencer R., Steinlechner S., Stahlberg J., Rehling H., Orth M., Baeumer T., Rumpf H.J., Meyer C., Klein C., Muenchau A., Hagenah J.* Primary Focal Dystonia: Evidence for Distinct Neuropsychiatric and Personality Profiles. *J. Neurology, Neurosur- gery & Psychiatry.* 2009. 80 (10): 1176–1179. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.170191>
- Magyar-Lehmann S., Antonini A., Roelcke U., Maguire R.P., Missimer J., Meyer M., Leenders K.L.* Cerebral glucose metabolism in patients with spasmodic torticollis. *Mov Disord.* 1997. 12 (5): 704–708. PMID: 9380052. <https://doi.org/10.1002/mds.870120513>
- Mahajan A., Alshamma A., Zillgitt A., Bowyer S.M., LeWitt P., Kaminski P., Sidiropoulos C.* The Effect of Botulinum Toxin on Network Connectivity in Cervical Dystonia: Lessons from Magnetoencephalography. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017. 7: 502. <https://doi.org/10.7916/D84M9H4W>
- Mahajan A., Schroder L., Rekhman A., Dwivedi A.K., Wang L.L., Espay A.J.* Tremor-Dominant Cervi- cal Dystonia: a Cerebellar Syndrome. *Cerebellum.* 2021. 20 (2): 300–305. Epub 2020 Nov 7. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01211-w>
- Mahajan A., Zillgitt A., Alshamma A., Patel N., Sid- iropoulos C., LeWitt P.A., Bowyer S.* Cervical Dysto- nia and Executive Function: A Pilot Magnetoen- cephalography Study. *Brain Sci.* 2018. 8 (9): 159. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090159>
- Mahajan A., Zillgitt A., Bowyer S.M., Sidiropoulos C.* Sensory Trick in a Patient with Cervical Dystonia: Insights from Magnetoencephalography. *Brain Sci.* 2018. 8 (4): 51. <https://doi.org/10.3390/brainsci8040051>
- Mahajan A., Jankovic J., Marsh L., Patel A., Jinnah H.A., Comella C., Barbano R., Perlmutter J., Patel N; members of the Dystonia Coalition.* Cervical dystonia and substance abuse. *J. Neurology.* 2018. 265 (4): 970–975. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8840-9>
- Mainka T., Erro R., Rothwell J., Kühn A.A., Bhatia K.P., Ga- nos C.* Remission in dystonia – Systematic review of the literature and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019. 66: 9–15. Epub 2019 Feb 16. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.020>
- Marques R.E., Duarte G.S., Rodrigues F.B., Castelão M., Ferreira J., Sampaio C., Moore A.P., Costa J.* Bot- ulinum toxin type B for cervical dystonia. *Coch- rane Database of Systematic Reviews.* 2016. 2016(5): CD004315. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004315.pub3>
- McCambridge A.B., Bradnam L.V.* Cortical neurophys- iology of primary isolated dystonia and non-dys- tonic adults: A meta-analysis. *Eur. J. Neurosci.* 2021. 53 (4): 1300–1323. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1111/ejn.14987>
- Mehta M.A., Swainson R., Ogilvie A.D., Sahakian J., Robbins T.W.* Improved short-term spatial memo- ry but impaired reversal learning following the do- pamine D(2) agonist bromocriptine in human vol- unteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2001. 159 (1): 10–20. Epub 2001 Sep 11. <https://doi.org/10.1007/s002130100851>
- Miocinovic S., Miller A., Swann N.C., Ostrem J.L., Starr P.A.* Chronic deep brain stimulation normal- izes scalp EEG activity in isolated dystonia. *Clin Neurophysiol.* 2018. 129 (2): 368–376. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29288993. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.11.011>
- Moll C.K.E., Galindo-Leon E., Sharott A., Gulberti A., Buhmann C., Koeppen J.A., Engel A.K.* Asymmet- ric pallidal neuronal activity in patients with cervi- cal dystonia. *Frontiers in Systems Neuroscience.* 2014. 8: 15. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00015>

- Morgante F., Matinella A., Andrenelli E., Ricciardi L., Allegra C., Terranova C., Girlanda P., Tinazzi M.* Pain Processing in Functional and Idiopathic Dystonia: An Exploratory Study. *Movement Disord.* 2018. 33 (8): 1340–1348. <https://doi.org/10.1002/mds.27402>
- Munts A.G., Koehler P.J.* How Psychogenic Is Dystonia? Views from Past to Present. *Brain.* 2010. 133 (5): 1552–1564. <https://doi.org/10.1093/brain/awq050>
- Muthukumaraswamy S., Edden R., Jones D., Swettenham J., Singh K.* Resting GABA concentration predicts peak gamma frequency and fMRI amplitude in response to visual stimulation in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. 106: 8356–8361. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900728106>
- Nelson A.J., Blake D.T., Chen R.* Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Annals of Neurology.* 2009. 66 (2): 146–154. <https://doi.org/10.1002/ana.21626>
- Nevrlý M., Hlušík P., Hok P., Otruba P., Tüdös Z., Kaňovský P.* Changes in sensorimotor network activation after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia: a functional MRI study. *Experimental Brain Research.* 2018. 236 (10): 2627–2637. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5322-3>
- Neychev V.K., Fan X., Mitev V.I., Hess E.J., Jinnah H.A.* The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain.* 2008. 131 (Pt 9): 2499–2509. <https://doi.org/10.1093/brain/awn168>
- Neychev V.K., Gross R.E., Lehéricy S., Hess E.J., Jinnah H.A.* The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis.* 2011. 42 (2): 185–201. Epub 2011 Feb 12. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.01.026>
- Nielhammer M., Carbon M., Argyelan M., Eidelberg D.* Hereditary dystonia as a neurodevelopmental circuit disorder: Evidence from neuroimaging. *Neurobiol. Dis.* 2011. 42 (2): 202–209. Epub 2010 Oct 19. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.10.010>
- Ortiz R.M., Scheperjans F., Mertsalmi T., Pekkonen E.* Comorbidity and retirement in cervical dystonia. *J. Neurol.* 2019. 266 (9): 2216–2223. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09402-0>
- Pantano P., Totaro P., Fabbrini G., Raz E., Contessa G.M., Tona F., Colosimo C., Berardelli A.* A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2011. 32 (1): 81–84. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2242>
- Perez D.L., Matin N., Barsky A., Costumero-Ramos V., Makaretz S.J., Young S.S., Sepulcre J., LaFrance W.C. Jr, Keshavan M.S., Dickerson B.C.* Cingulo-insular structural alterations associated with psychogenic symptoms, childhood abuse and PTSD in functional neurological disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017. 88 (6): 491–497. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314998>
- Pirio Richardson S.* Enhanced dorsal premotor-motor inhibition in cervical dystonia. *Clin. Neurophysiol.* 2015. 126 (7): 1387–1391. Epub 2014 Oct 25. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.10.140>
- Popa T., Hubsch C., James P., Richard A., Russo M., Pradeep S., Krishan S., Roze E., Meunier S., Kishore A.* Abnormal cerebellar processing of the neck proprioceptive information drives dysfunctions in cervical dystonia. *Scientific reports.* 2018. 8 (1): 2263. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20510-1>
- Prell T., Peschel T., Köhler B., Bokemeyer M.H., Dengler R., Günther A., Grosskreutz J.* Structural brain abnormalities in cervical dystonia. *BMC Neurosci.* 2013. 14: 123. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-123>
- Proske U., Gandevia S.C.* Kinesthetic Senses. *Compr Physiol.* 2018. 8 (3): 1157–1183. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170036>
- Quartarone A., Morgante F., Sant'angelo A., Rizzo V., Bagnato S., Terranova C., Siebner H.R., Berardelli A., Girlanda P.* Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008. 79 (9): 985–990. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.121632>
- Raju S., Ravi A., Prashanth L.K.* Cervical Dystonia Mimics: A Case Series and Review of the Literature. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N.Y.).* 2019. 9. <https://doi.org/10.7916/tohm.v0.707>
- Pirio Richardson S., Tinaz S., Chen R.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia: effect of site and repetition in a randomized pilot trial. *Plos One.* 2015. 10 (4): e0124937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124937>
- Rodrigues F.B., Duarte G.S., Prescott D., Ferreira J., Costa J.* Deep Brain Stimulation for Dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019. 1 (1): CD012405. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012405.pub2>
- Roelofs J.J., Teodoro T., Edwards M.J.* Neuroimaging in Functional Movement Disorders. *Current neurology and neuroscience reports.* 2019. 19 (3): 12. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0926-y>
- Sadnicka A., Patani B., Saifee T.A., Kassavetis P., Pareés I., Korlipara P., Bhatia K.P., Rothwell J.C., Galea J.M., Edwards M.J.* Normal motor adaptation in cervical dystonia: a fundamental cerebellar computation is intact. *Cerebellum.* 2014. 13 (5): 558–567. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0569-0>
- Sanchez K., Rowe F.J.* Role of neural integrators in oculomotor systems: a systematic narrative literature

- review. *Acta Ophthalmologica*. 2016. 96 (2): e111–e118.  
<https://doi.org/10.1111/aos.13307>
- Sarasso E., Agosta F., Tomic A., Basaia S., Svetel M., Mandic-Stojmenovic G., Copetti M., Kostic V., Filippi M.* Structural and Functional Brain Network Alterations in Psychogenic Dystonia (P1.042). *Neurology*. 2016. 86 (16 Supplement): P1.042.
- Schicatanò E.J., Basso M.A., Evinger C.* Animal Model Explains the Origins of the Cranial Dystonia Benign Essential Blepharospasm. *J. Neurophysiology*. 1997. 77 (5): 2842–2846.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.5.2842>
- Schrag A.E., Mehta A.R., Bhatia K.P., Brown R.J., Frackowiak R.S., Trimble M.R., Ward N.S., Rowe J.B.* The functional neuroimaging correlates of psychogenic versus organic dystonia. *Brain*. 2013. 136 (3): 770–781.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awt008>
- Schwenkreis P., Vorgerd M., Malin J.P., Tegenthoff M.* Assessment of postexcitatory inhibition in patients with focal dystonia. *Acta Neurol Scand*. 1999. 100 (4): 260–264.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00391.x>
- Scontrini A., Conte A., Fabbrini G., Colosimo C., Di Stasio F., Ferrazzano G., Berardelli A.* Somatosensory temporal discrimination tested in patients receiving botulinum toxin injection for cervical dystonia. *Movement Disorders*. 2011. 26 (4): 742–746.  
<https://doi.org/10.1002/mds.23447>
- Sedov A., Semenova U., Usova S., Tomskiy A., Crawford J.D., Jinnah H.A., Shaikh A.G.* Implications of asymmetric neural activity patterns in the basal ganglia outflow in the integrative neural network model for cervical dystonia. *Prog Brain Res*. 2019. 249: 261–268. . Epub 2019 Apr 30.  
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.03.030>
- Sedov A., Popov V., Shabalov V., Raeva S., Jinnah H.A., Shaikh A.G.* Physiology of midbrain head movement neurons in cervical dystonia. *Movement Disorders*, 2017. 32 (6): 904–912. . Epub 2017 Feb 20.  
<https://doi.org/10.1002/mds.26948>
- Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia. *Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. Neurology*. 1999. 53 (8): 1871–1873.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.53.8.1871>
- Shaikh A.G., Zee D.S., Crawford J.D., Jinnah H.A.* Cervical dystonia: a neural integrator disorder. *Brain*. 2016. 139 (10): 2590–2599.  
<https://doi.org/10.1093/brain/aww141>
- Shin H.W., Cho H.J., Lee S.W., Shitara H., Hallett M.* Sensory tricks in cervical dystonia correlate with enhanced brain activity during motor preparation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021. 84: 135–138. Epub 2021 Feb 9.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.02.005>
- Smit M., Kuiper A., Han V., Jiawan V.C., Douma G., van Harten B., Oen J.M., Pouwels M.E., Dieks H.J., Bartels A.L., Tijssen M.A.* Psychiatric co-morbidity is highly prevalent in idiopathic cervical dystonia and significantly influences health-related quality of life: Results of a controlled study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016. 30: 7–12.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.06.004>
- Söderlund J., Nyholm D.* A survey of lifestyle factors in dystonia. *Brain Behav*. 2020. 10 (12): e01871. Epub 2020 Oct 6.  
<https://doi.org/10.1002/brb3.1871>
- Stamelou M., Edwards M.J., Hallett M., Bhatia K.P.* The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012. 135(Pt 6): 1668–1681.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awr224>
- Stein M.B., Heuser I.J., Juncos J.L., Uhde T.W.* Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 1990. 147: 217–220.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.147.2.217>
- Stephen C.D., Fung V., Lungu C.I., Espay A.J.* Assessment of Emergency Department and Inpatient Use and Costs in Adult and Pediatric Functional Neurological Disorders. *JAMA Neurol*. 2021. 78 (1): 88–101.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3753>
- Stoessl A.J., Martin W.R.W., Clark C., Adam M. J., Ammann W., Beckman J.H., Bergstrom M., Harrop R., Rogers J.G., Ruth T.J., Sayre C.I., Pate B.D., Calne D.B.* PET studies of cerebral glucose metabolism in idiopathic torticollis. *Neurology*. 1986. 36 (5): 653–657. PMID: 3486380.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.36.5.653>
- Tarsy D., Simon D.K.* Dystonia. *New England J. Medicine*. 2006. 355 (8): 818–829.  
<https://doi.org/10.1056/nejmra055549>
- Thayer Z.C., Johnson B.W., Corballis M.C., Hamm J.P.* Perceptual and Motor Mechanisms for Mental Rotation of Human Hands. *Neuroreport*. 2001. 12 (16): 3433–3437.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-200111160-00011>
- Tinazzi M., Squintani G.M., Bhatia K.P., Segatti A., Donato F., Valeriani M., Erro R.* Pain in cervical dystonia: Evidence of abnormal inhibitory control. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019. 65: 252–255. Epub 2019 Jun 15.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.06.009>
- Trenado C., Hartmann C.J., Elben S., Pauls K.A.M., Friggemann L., Groiss S.J., Timmermann L., Vesper J., Schnitzler A., Wojtecki L.* Local field potential oscillations of the globus pallidus in cervical and tardive dystonia. *J. Neurol. Sci*. 2016. 366: 68–73. Epub 2016 Apr 19.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.04.033>
- van den Dool J., Tijssen M.A.J., Koelman J.H.T.M., Engelbert R.H.H., Visser B.* Determinants of Disability in Cervical Dystonia. *Parkinsonism & Re-*

- lated Disorders. 2016. 32: 48–53.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.014>
- Volkman J., Mueller J., Deuschl G., Kühn A.A., Krauss J.K., Poewe W., Benecke R. Pallidal neurostimulation in patients WITH medication-refractory CERVICAL dystonia: A RANDOMISED, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2014. 13 (9): 875–884.  
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70143-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70143-7)
- Voon V., Brezing C., Gallea C., Ameli R., Roelofs K., France W.C. Jr., Hallett M. Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain*. 2010. 133 (Pt 5): 1526–1536.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awq054>
- Vuilleumier P., Chicherio C., Assal F., Schwartz S., Slossman D., Landis T., Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain*. 2001. 124 (6): 1077–1090.  
<https://doi.org/10.1093/brain/124.6.1077>
- Zalla T., Sav A.M., Stopin A., Ahade S., Leboyer M. Faux pas detection and intentional action in Asperger Syndrome. A replication on a French sample. *J. Autism and Developmental Disorders*. 2008. 39 (2): 373–382.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-008-0634-y>
- Zoons E. The role of dopamine and serotonin in cervical dystonia. 2018. PhD thesis Faculty of Medicine (AMC-UvA).
- Zoons E., Booij J., Speelman J.D., Dreissen Y.E.M., Smit M., Tijssen M.A.J. Lower serotonin transporter binding in patients with cervical dystonia is associated with psychiatric symptoms. *EJNMMI Research*. 2017a. 7 (1): 87.  
<https://doi.org/10.1186/s13550-017-0338-4>
- Zoons E., Tijssen M.A.J., Dreissen Y.E.M., Speelman J.D., Smit M., Booij J. The Relationship between the Dopaminergic System and Depressive Symptoms in Cervical Dystonia. *European J. Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017b. 44 (8): 1375–1382.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3664-x>
- Zoons E., Booij J., Delnooz C.C.S., Dijk J.M., Dreissen Y.E.M., Koelman J.H.T.M., van der Salm S.M.A., Skovranek M., Smit M., Aramideh M., Bienfait H., Boon A.J.W., Brans J.W.M., Hoogerwaard E., Hovestadt A., Kamphuis D.J., Munts A.G., Speelman J.D., Tijssen M.A.J. Randomised Controlled Trial of Escitalopram for Cervical Dystonia with Dystonic Jerks/Tremor. *J. Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018. 89 (6): 579–585.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317352>

## METHODS OF BRAIN RESEARCH IN THE CERVICAL DYSTONIA

A. Ragimova<sup>a, \*</sup> and M. Feurra<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience, NRU HSE, Moscow, Russia

\*e-mail: ragimovaasia@gmail.com

The review is based on 149 foreign and Russian articles. The features of the brain functioning in cervical dystonia (CD) through the prism of modern technologies are reviewed. CD is hard to diagnose currently. CD is one of the promising areas not only in the clinical paradigm. In the future, CD can become an interesting model for studying the features of the balance of excitation/inhibition in brain neurons with the use of modern technologies. Using CD as a model of specific changes in function connections of brain regions, it would be possible to extrapolate the results to a healthy population and to the patients with other neurological or mental diseases.

**Keywords:** neurology, neuroimaging, TMS, cervical dystonia