

RELAZIONE FINALE DELLA RICERCA:

**“FATTORI CINEMATICI E NEUROFISIOLOGICI ASSOCIATI ALLA
DIFFUSIONE DEI SINTOMI NELLE DISTONIE FOCALI DELL’ADULTO”**

Dott.ssa Francesca Morgante

**Alla cortese attenzione della Commissione Scientifica della Fondazione
NEURECA**

Allo stato attuale è stato completato il reclutamento dei pazienti e la raccolta dei dati.

La popolazione studiata consiste di 45 pazienti affetti da distonia focale dell'adulto [14 con crampo dello scrivano (WC), 16 con Blefarospasmo (BS) senza diffusione dei sintomi, 16 con blefarospasmo con diffusione dei sintomi (BS-OMD)]. Tali pazienti sono stati comparati con una popolazione sana di controllo composta da 20 soggetti di età e sesso confrontabili.

I risultati principali dello studio saranno presentati in forma di abstract al 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Toronto, Giugno 2011 e al 14th European Congress on Clinical Neurophysiology (Roma, Giugno 2011).

- 1) *F. Morgante et al*, Spreading of symptoms in adult onset focal dystonia is associated to kinematical abnormalities in unaffected body parts [15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders]
- 2) *F. Morgante et al*, Impairment of paced digital movements in task specific focal hand dystonia [14th European Congress on Clinical Neurophysiology].

Entrambi gli studi sono in fase di scrittura i cui risultati sono riportati in questa relazione finale.

Colgo l'occasione per ringraziare la Commissione Scientifica della fondazione NEURECA per il supporto durante l'anno 2010 che mi ha consentito di proseguire la mia attività di ricerca sui meccanismi fisiopatologici delle Distonie presso l'Università di Messina

Francesca Morgante



STUDIO 1

SPREADING OF SYMPTOMS IN ADULT ONSET FOCAL DYSTONIA IS ASSOCIATED TO KINEMATICAL ABNORMALITIES IN UNAFFECTED BODY PARTS

Le distonie primarie dell'adulto insorgono nella quasi totalità dei casi come distonie focali. Tuttavia esse possono diffondere in distretti corporei adiacenti con il passare degli anni (Weiss et al. 2006).

Uno studio recente (Abbruzzese *et al.* 2008), effettuato attraverso metodiche di indagine retrospettiva, ha dimostrato che il rischio di diffusione della distonia dell'adulto a distretti corporei adiacenti è notevolmente più elevato nei pazienti affetti da blefarospasmo (BS) rispetto a quelli con distonia cervicale (DC) o distonia dell'arto superiore (FHD). In tali pazienti con BS è minore l'intervallo di tempo che intercorre fra età d'esordio ed età di diffusione, compreso in genere intorno ai 5 anni.

Nonostante siano stati recentemente evidenziati i fattori clinici associati al rischio di diffusione nelle distonie focali dell'adulto, non sono ancora chiari i meccanismi fisiopatologici che possono indurre una diffusione della distonia a segmenti contigui.

L'ipotesi del nostro studio è che i pazienti distonici con diffusione della sintomatologia presentino alterazioni neurofisiologiche e cinematiche in distretti non clinicamente affetti. Specificatamente, l'alterazione della plasticità della corteccia motoria (Quartarone *et al.* 2003), che costituisce un tratto endofenotipico delle distonie, che potrebbe interagire con modificazioni cinematiche dei movimenti delle dita che riflettono un alterato apprendimento motorio. Tali alterazioni subcliniche potrebbero rappresentare il substrato neurofisiologico per i fattori ambientali in grado di determinare la diffusione della sintomatologia.

Per tale motivo, nel presente studio sono stati studiati pazienti con distonia occupazionale dell'arto superiore (crampo dello scrivano), pazienti con blefarospasmo senza diffusione della sintomatologia distonica e pazienti con blefarospasmo che hanno subito diffusione ad un segmento anatomico contiguo (BS a cui si è aggiunta distonia oro-mandibolare). Tali soggetti sono stati sottoposti ad un protocollo sperimentale cinematico/elettrofisiologico, registrando dai muscoli della mano, con l'obiettivo di dimostrare nei pazienti con diffusione della sintomatologia distonica il coinvolgimento subclinico di distretti anatomici clinicamente non affetti.

Sono stati inclusi nello studio 45 pazienti affetti da distonia focale dell'adulto secondo tale suddivisione fenotipica:

- 14 pazienti con crampo dello scrivano (WC)
- 16 pazienti con blefarospasmo senza diffusione dei sintomi (BS)
- 16 pazienti con blefarospasmo e diffusione dei sintomi (blefarospasmo come primo sintomo e successiva diffusione al distretto oro-mandibolare) (BS-OMD)

Tali soggetti sono stati confrontati con 20 soggetti di controllo sani paragonabili per età e sesso. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica tramite la Writer's Cramp Rating Scale (WCRS) e la Burke Fahn Marsden scale.

Ogni soggetto è stato sottoposto a:

1. Analisi cinematica dei movimenti delle dita, tramite un guanto dotato di sensori elettromagnetici, Glove Analyzer system (GAS) (Bove et al. 2007). Il GAS viene collegato

ad un software dedicato che permette di ottenere vari parametri cinematici espressione della performance motoria. Sono stati valutati i seguenti parametri: Touch Duration (TD), Inter-Tapping-Interval (ITI), numero di Errori, frequenza (Bove *et al.* 2007; Avanzino *et al.* 2008; Avanzino *et al.* 2009).

2. Analisi cinematica della scrittura, tramite WACOM tablet (Zeuner *et al.* 2007). Come parametri cinematici di scrittura sono stati valutati: la “mean stroke frequency” (espressione della fluidità della scrittura) e la pressione verticale esercitata dalla penna sulla tavoletta.
3. Studio elettrofisiologico con valutazione della plasticità della corteccia sensori-motoria (Protocollo PAS 25) (Stefan *et al.* 2000), tramite Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS). Tramite tale protocollo sperimentale sono state consistentemente dimostrate alterazioni della plasticità della corteccia motoria nei soggetti affetti da distonia dell'arto superiore, blefarospamo e da distonia cervicale (Quartarone *et al.* 2003; Quartarone *et al.* 2008a; Quartarone *et al.* 2008b)

Risultati

Analisi cinematica dei movimenti delle dita

Tale analisi è stata condotta tramite il Glove Analyzer system (GAS) che è un guanto dotato di sensori elettromagnetici. I task eseguiti dai pazienti erano: movimenti di opposizione pollice-indice (finger tapping, FT) eseguiti a 1 Hz, 3 Hz (sotto guida di un metronomo), velocità imposta al soggetto (self pace mode, SPM) e massima velocità (MS). Per quanto riguarda la variabile touch duration (TD), l'ANOVA a misure ripetute ha mostrato, nei movimenti di FT, un significativo effetto del fattore gruppo ($p < 0.001$). Il post-hoc Fisher's test ha mostrato che i pazienti con BS-OMD hanno i TD più prolungati rispetto ai controlli ($p < 0.001$) e ai pazienti con WC ($p < 0.01$) e BS ($p < 0.01$). Un analogo risultato si è evidenziato nei movimenti di FT a 3 Hz e nei movimenti sequenziali delle dita a 3 Hz.

Analisi cinematica della scrittura

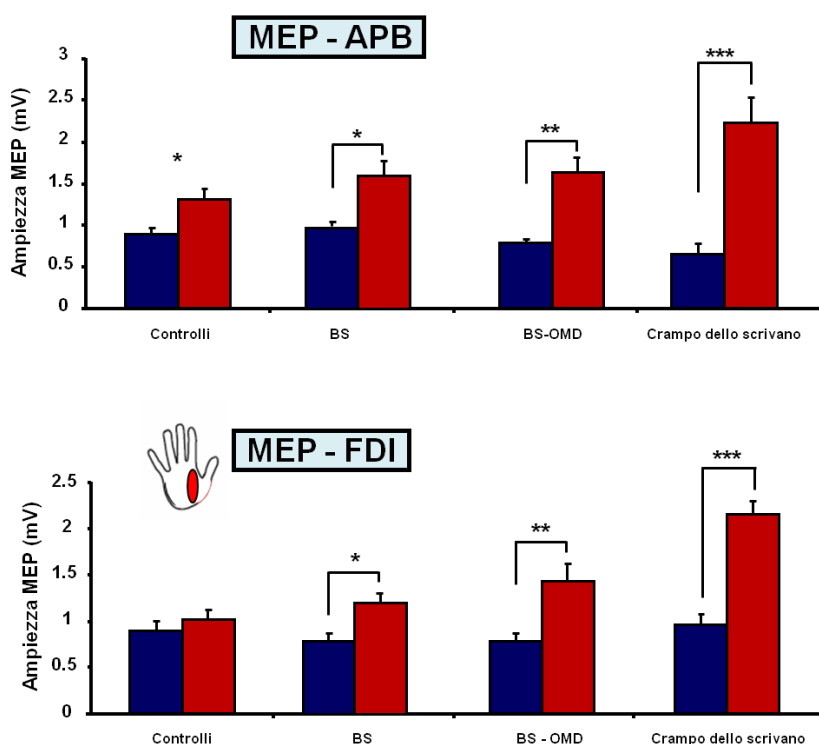
La pressione della penna è stata valutata durante la scrittura di una frase standard e il disegno di un cerchio eseguito a pressione leggera e normale in senso orario ed antiorario. L'analisi cinematica della scrittura tramite il dispositivo WACOM ha mostrato un'aumentata pressione della penna nei pazienti distonici rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre i pazienti con BS-OMD ($p < 0.05$) e con WC ($p < 0.05$) presentavano valori di pressione della penna ancor più elevati dei pazienti con BS (Figura 5). Nel disegno del cerchio a mano libera in senso orario, i pazienti con WC presentavano una maggiore pressione della penna rispetto a tutti gli altri gruppi (BS, BS-OMD, Controlli sani) sia nel task a pressione normale che in quello a pressione leggera.

Studio neurofisiologico della plasticità della corteccia motoria

Per quanto riguarda lo studio della Plasticità Sinaptica, il protocollo PAS 25 ha determinato nei soggetti di controllo un aumento significativo di circa il 60% dell' ampiezza del MEP registrato dal muscolo omologo APB mentre nessuna modificazione del MEP si è registrata nel muscolo eterologo FDI . Nei pazienti con crampo dello scrivano l'aumento di ampiezza del MEP dopo PAS nell'APB ammontava a circa il 250% dell'ampiezza basale; inoltre vi era anche un significativo aumento dell'ampiezza del MEP dopo PAS di circa il 180% nel muscolo eterologo

FDI. Effetti simili con un maggiore aumento dell'ampiezza del MEP nell'APB rispetto ai controlli si sono registrati nei pazienti con BS e BS-OMD, dove analogamente ai crampi dello scrivano si verificava un incremento di ampiezza del MEP nel muscolo FDI. I dati elettrofisiologici sono mostrati in figura.

La significatività di tali effetti era dimostrata da un' interazione "gruppo x tempo x muscolo" all'ANOVA a misure ripetute ($p < 0.01$). La post-hoc analisi tramite t-test per dati appaiati ha confermato l'aumento dell'ampiezza del MEP dopo PAS sull'APB nei 4 gruppi (Controlli: $p < 0.05$; BS < 0.05 , BS-OMD: $p < 0.01$, Crampo dello scrivano: $p < 0.001$) e l'aumento dell'ampiezza del MEP sul FDI nei pazienti con crampo dello scrivano ($p < 0.001$), con BS ($p < 0.01$) e BS-OMD ($p < 0.01$).



DISCUSSIONE

Il nostro studio ha dimostrato alterazioni della plasticità della corteccia motoria e dell'apprendimento motorio nei pazienti con distonia. Tali modificazioni sono presenti in distretti non clinicamente affetti nei pazienti con diffusione della sintomatologia distonica.

Specificatamente:

1. I movimenti sequenziali delle dita sono alterati nei pazienti distonici, così come ha mostrato il prolungamento del TD, non solo laddove l'arto è affetto da una distonia task specifica come nel crampo dello scrivano, ma anche nei pazienti con distonia craniale (BS e BS-OMD), dove l'arto superiore non è affetto clinicamente.
2. La scrittura mostra alterazioni subcliniche nei pazienti con distonia craniale (BS e BS-OMD). Queste sono espresse dall'incremento della pressione sulla penna nel disegno del cerchio a mano libera analogamente ai pazienti con crampo dello scrivano che altresì presentano una pressione aumentata anche nella scrittura di una frase standard.
3. I pazienti distonici, sia con crampo dello scrivano che con distonia craniale (BS e BS-OMD), presentano un'abnorme plasticità della corteccia sensori-motoria che controlla i muscoli della mano

Il dato più rilevante dello studio è che tali modificazioni neurofisiologiche/cinematiche sono più marcate nei pazienti con BS-OMD, che presentano una diffusione della sintomatologia distonica.

Precedenti studi effettuati nei pazienti distonici hanno già dimostrato come i soggetti affetti da distonia focale o generalizzata con interessamento dell'arto superiore presentino durante l'esecuzione dei movimenti, sia semplici che complessi, coinvolgenti l'articolazione del gomito e i segmenti ad esso prossimali, bradicinesia, contrazioni prolungate e contemporanee dei muscoli agonisti ed antagonisti, nonché un'inusuale attività elettromiografica a carico di muscoli non impegnati nel task motorio (Curra et al. 2000). Studi neurofisiologici in pazienti con crampo dello scrivano mostrano che durante i movimenti individuali delle dita, l'attività elettromiografica si diffonde anche ai gruppi muscolari delle dita non in movimento, anomalia questa interpretata come il risultato della perdita della selettività durante l'attivazione motoria delle singole dita. I risultati provenienti dagli studi sui "movement-related cortical potentials", sui patterns di attivazione del flusso ematico cerebrale e sul periodo silente indotto da TMS, evidenziano tutti una ipoattivazione della corteccia motoria primaria nei pazienti distonici durante il movimento. Infine, è ormai consolidato che l'alterata plasticità della corteccia sensori-motoria con la perdita di specificità topografica, rappresenta una caratteristica fisiopatologica delle distonie focali dell'adulto (Quartarone et al. 2007). Tuttavia non è ben chiaro se tali alterazioni siano secondarie ai movimenti involontari stessi oppure rappresentino alterazioni primarie della distonia focale. I nostri dati sono a favore di quest'ultima ipotesi, dal momento che i pazienti con distonia craniale condividono gran parte di tali alterazioni cinematiche ed elettrofisiologiche con i pazienti con crampo dello scrivano.

Quale può essere l'impatto clinico di tali osservazioni sperimentali sul rischio di diffusione della distonia a distretti anatomici contigui?

La disomogeneità del rischio di diffusione fra le diverse forme di distonia potrebbe essere spiegata alla luce del fatto che i meccanismi responsabili della diffusione variano a seconda del sito d'esordio. Una possibile spiegazione per la differenza nel rischio di diffusione fra le

varie forme di distonia potrebbe essere legato al fatto che i meccanismi responsabili della diffusione variano a seconda del sito di esordio. Studio neurofisiologici e di neuroimaging hanno dimostrato che le varie forme di distonie focali differiscono in alcune caratteristiche fisiopatologiche e ne condividono altre (Defazio et al. 2007). Il maggior grado di diffusione è presente nei pazienti con BSP la cui distonia diffonde alla regione oro-mandibolare. BSP e OMD condividono la medesima età d'esordio (5a-6a decade), si sviluppano contemporaneamente in una gran proporzione di casi (Sindrome di Meige) e presentano anomalie elettrofisiologiche nel distretto craniale (come il ridotto periodo silente corticale nei muscoli facciali) che sono meno evidenti nella distonia cervicale e nel crampo dello scrivano. Inoltre il controllo fisiologico sopranucleare dei mm oromandibolare è più simile a quello dei mm delle palpebre che a quelli del collo e della mani. Pertanto, le caratteristiche anatomiche e fisiopatologiche simili fra BSP e OMD potrebbero spiegare il più frequente e rapido rischio di diffusione alla regione oro-mandibolare nei pazienti con BSP.

In aggiunta, è possibile che i pazienti con blefarospasmo che hanno segni di diffusione alla regione oro-mandibolare presentino fattori neurofisiologici predisponenti che interagiscono con fattori ambientali scatenanti e con le suddette caratteristiche anatomiche e fisiologiche tipiche del distretto craniale. I nostri dati avvalorano tale ipotesi, poiché dimostrano alterazioni neurofisiologiche e cinematiche in distretti non affetti clinicamente.

In conclusione, il controllo dei movimenti dell'arto superiore e i meccanismo di plasticità nella corteccia motoria sono alterati nelle distonie craniali. Tali alterazioni subcliniche potrebbero rappresentare il substrato neurofisiologico per i fattori ambientali in grado di determinare la diffusione della sintomatologia distonica a distretti anatomici contigui.

STUDIO 2

IMPAIRMENT OF PACED DIGITAL MOVEMENTS IN TASK SPECIFIC FOCAL HAND DYSTONIA

Recenti studi su modelli animali di distonia e su pazienti distonici, tramite tecniche di neuroimaging funzionale, hanno evidenziato il contributo cerebellare nella fisiopatologia delle distonie. Il cervelletto è coinvolto nell'organizzazione temporale dei movimenti ritmici delle dita. Nello specifico, le regioni laterali del cervelletto sembrano essere implicate nel processo di sincronizzazione dei movimenti delle dita, quando questi devono seguire un determinato ritmo.

Scopo del presente studio è stato quello di dimostrare la presenza di alterazioni cinematiche a carico dei movimenti ripetitivi delle dita nelle distonie focali della mono task specifiche (FHD).

Dieci pazienti con FHD e 10 soggetti sani di controllo sono stati sottoposti ad analisi cinematica dei movimenti delle dita, utilizzando un guanto dotato di sensori elettromagnetici. Le registrazioni sono state ottenute da entrambe le mani dei soggetti arruolati. Abbiamo valutato la Touch Duration (TD) ed l'Intertapping Interval (ITI) durante due diversi task motori consistenti rispettivamente: 1) in un movimento di opposizione del pollice con l'indice (Finger Tapping - FT); 2) in un movimento di opposizione del pollice con 2°, 3°, 4° e 5° dito, in sequenza (SEQ). Ai pazienti veniva chiesto di seguire il ritmo generato da un metronomo a 1 e 3 Hz.

Rispetto ai soggetti sani di controllo, la TD è risultata significativamente aumentata e l'ITI significativamente ridotta sia dal lato affetto che dal lato non affetto nei pazienti con FHD, durante il FT e la SEQ, sia a 1 che a 3 Hz.

I nostri risultati, mostrano una compromissione bilaterale dei movimenti ritmici delle dita nei pazienti con distonia focale della mano. Tali alterazioni riflettono verosimilmente il ruolo del cervelletto nella modulazione dell'organizzazione temporale del movimento e ne rafforzano il suo coinvolgimento nella fisiopatologia delle distonie.

BIBLIOGRAFIA

Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, Marchese R, Martino D, Morgante F et al. Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 392-396.

Avanzino L, Bove M, Tacchino A, Ruggeri P, Giannini A, Trompetto C et al. Cerebellar involvement in timing accuracy of rhythmic finger movements in essential tremor. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 1971-1979.

Avanzino L, Bove M, Trompetto C, Tacchino A, Ogliastro C, Abbruzzese G. 1-Hz repetitive TMS over ipsilateral motor cortex influences the performance of sequential finger movements of different complexity. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1285-1291.

Bove M, Tacchino A, Novellino A, Trompetto C, Abbruzzese G, Ghilardi MF. The effects of rate and sequence complexity on repetitive finger movements. *Brain Res* 2007; 1153: 84-91.

Curra A, Berardelli A, Agostino R, Giovannelli M, Koch G, Manfredi M. Movement cueing and motor execution in patients with dystonia: a kinematic study. *Mov Disord* 2000; 15: 103-112.

Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 2007.

Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 2003; 126: 2586-2596.

Quartarone A, Morgante F, Sant'angelo A, Rizzo V, Bagnato S, Terranova C et al. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007.

Quartarone A, Morgante F, Sant'angelo A, Rizzo V, Bagnato S, Terranova C et al. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008a; 79: 985-990.

Quartarone A, Rizzo V, Morgante F. Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisitation. *Curr Opin Neurol* 2008b; 21: 484-490.

Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123 Pt 3: 572-584.

Zeuner KE, Peller M, Knutzen A, Holler I, Munchau A, Hallett M et al. How to assess motor impairment in writer's cramp. *Mov Disord* 2007; 22: 1102-1109.