

**FATTORI CINEMATICI E NEUROFISIOLOGICI ASSOCIATI  
ALLA DIFFUSIONE DEI SINTOMI NELLE DISTONIE FOCALI  
DELL'ADULTO**

Dott.ssa Francesca MORGANTE: Principal Investigator

La Dott.ssa Francesca Morgante ha ideato e disegnato il protocollo sperimentale, avviato gli esperimenti preliminari e coordinerà gli esperimenti futuri. Si occuperà dell'analisi dei dati e della scrittura del manoscritto.

La ricerca verrà svolta presso il laboratorio di Neurofisiologia ed il Centro Distonie dell' UOC Neurologia e Malattie Neuromuscolari dell'Università di Messina.

**Tempi per la realizzazione del progetto = 12 mesi**

- 9 mesi per reclutare la popolazione
- 2 mesi per l'analisi dei dati
- 1 mese per la scrittura del manoscritto

## RAZIONALE DELLO STUDIO

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***. 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 verranno 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 verranno 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.

## MATERIALI E METODI

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

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

Tali soggetti verranno confrontati con 15 soggetti di controllo sani paragonabili per età e sesso. I pazienti saranno sottoposti a valutazione clinica tramite la Writer's Cramp Rating Scale (WCRS) e la Burke Fahn Marsden scale. Saranno registrate: età, sesso, durata di malattia e terapia farmacologica. Un intervallo di 4 mesi dall'ultima infiltrazione con tossina botulinica sarà necessario per essere reclutati.

Ogni soggetto sarà sottoposto a:

1. Studio clinico tramite ripresa video della scrittura di una frase standard e della spirale di Archimede. Verrà ripreso solo l'arto superiore. Il video verrà valutato da due sperimentatori esterni ignari della diagnosi (blinded raters) che dovranno esprimere il loro giudizio diagnostico applicando la WCRS.
2. 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. Saranno valutati i seguenti parametri: Touch Duration (TD), Inter-Tapping-Interval (ITI), numero di Errori, frequenza.
3. Analisi cinematica della scrittura, tramite WACOM tablet (Zeuner *et al.* 2007). Come parametri cinematici di scrittura saranno valutati: la "mean stroke frequency" (espressione della fluidità della scrittura) e la pressione verticale esercitata dalla penna sulla tavoletta. La valutazione cinematica della scrittura sarà inoltre correlata con l'analisi clinica basata sul video.
4. Studio elettrofisiologico con valutazione della plasticità della corteccia sensori-motoria, 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, blefarospasmo e da distonia cervicale (Quartarone *et al.* 2003; Quartarone *et al.* 2008).

Il disegno dello studio è mostrato in Figura 1.

## **RISULTATI PRELIMINARI**

I nostri dati preliminari dimostrano alterazioni neurofisiologiche e cinematiche in distretti non affetti clinicamente nei pazienti distonici con BS che hanno una diffusione della sintomatologia.

Tali risultati preliminari sono disponibili da 15 pazienti distonici (BS-OMD = 6, WC = 9) e 10 soggetti sani di controllo (vedi figura 2 per i dati relativi all'analisi cinematica con GAS e WACOM).

Nei WC la pressione della penna è significativamente aumentata durante la scrittura della frase ed il disegno del cerchio rispetto ai controlli. I pazienti con Cr-D presentano un'aumentata pressione nel disegno del cerchio analogamente ai pazienti con WC (figura 2 A). La touch duration (TD) durante movimenti sequenziali delle dita è significativamente prolungata sia nei WC che nella Cr-D (figura 2 b). Entrambi i gruppi di pazienti, sia con WC che con Cr-D, presentano un'abnorme plasticità della corteccia sensori-motoria che controlla i muscoli della mano.

Sulla base di tali risultati preliminari, ci attendiamo una conferma della nostra ipotesi di lavoro su una casistica più ampia. Inoltre l'inclusione di pazienti con BS semplice (senza diffusione) è necessaria per dimostrare che le alterazioni neurofisiologiche e cinematiche in distretti non clinicamente affetti caratterizzano esclusivamente la popolazione distonica in cui si realizza la diffusione della sintomatologia distonica.

## **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.

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.

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* 2008; 79: 985-990.

Weiss EM, Hershey T, Karimi M, Racette B, Tabbal SD, Mink JW et al. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Mov Disord* 2006; 21: 1175-1181.

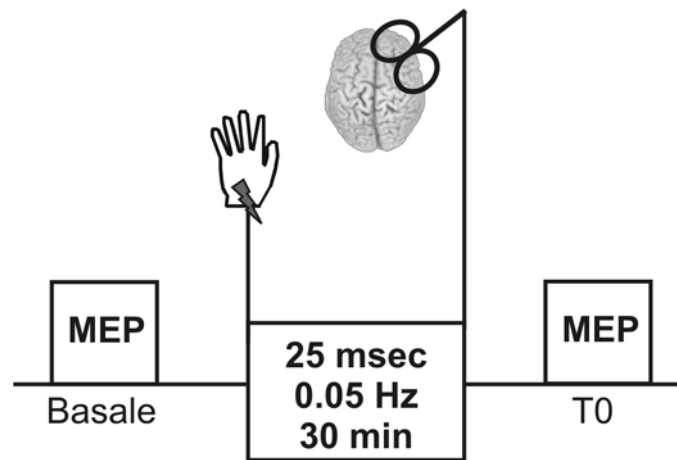
Zeuner KE, Peller M, Knutzen A, Holler I, Munchau A, Hallett M et al. How to assess motor impairment in writer's cramp. *Mov Disord* 2007; 22: 1102-1109.



**Glove Analyzer System (GAS)**



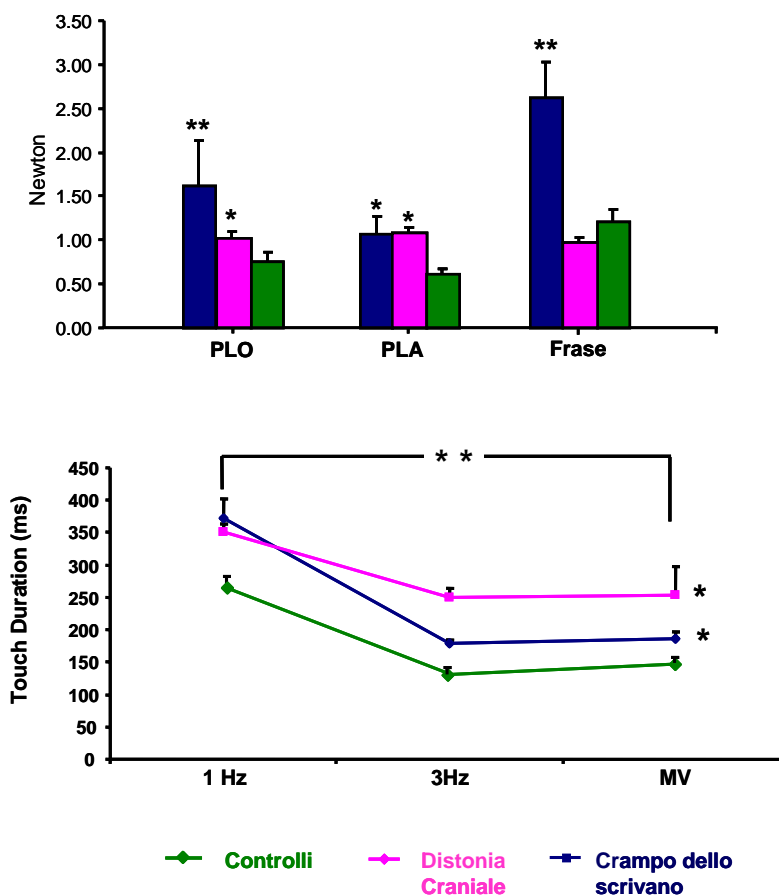
**WACOM Tablet**



**Studio della plasticità  
della corteccia Motoria**

**Figura 1:**

Visione d'insieme del protocollo sperimentale



\*  $p < 0.05$   
 \*\*  $p < 0.01$

**Figura 2: Risultati preliminari dell'analisi cinematica.**

In A) Pressione della penna nei soggetti sani e nei pazienti con distonia craniale e crampo dello scrivano, durante il disegno di un cerchio a pressione leggera in senso orario (PLO) ed in senso antiorario (PLA) e la scrittura di una frase standard  
 In B): analisi della Touch duration (TD) durante movimenti sequenziali delle dita a 1 Hz, 3 Hz e self paced a massima velocità (MV) nei soggetti sani, nei pazienti con distonia craniale e con crampo dello scrivano.