

SINTOMI NON MOTORI NELLE DISTONIE: Inquadramento neurofisiopatologico dei sintomi non motori



Angelo Quartarone, Università degli Studi di Messina

Distonia: definizione

‘ disordine del movimento caratterizzato da contrazioni muscolari sostenute o intermittenti che causano movimenti anormali con movimenti ripetitive , posture abnormi o entrambi ‘. La distonia è spesso iniziata o peggiorata dal movimento volontario. I movimenti distonici sono stereotipati, torsionali e talvolta tremorigeni.



Torsioni

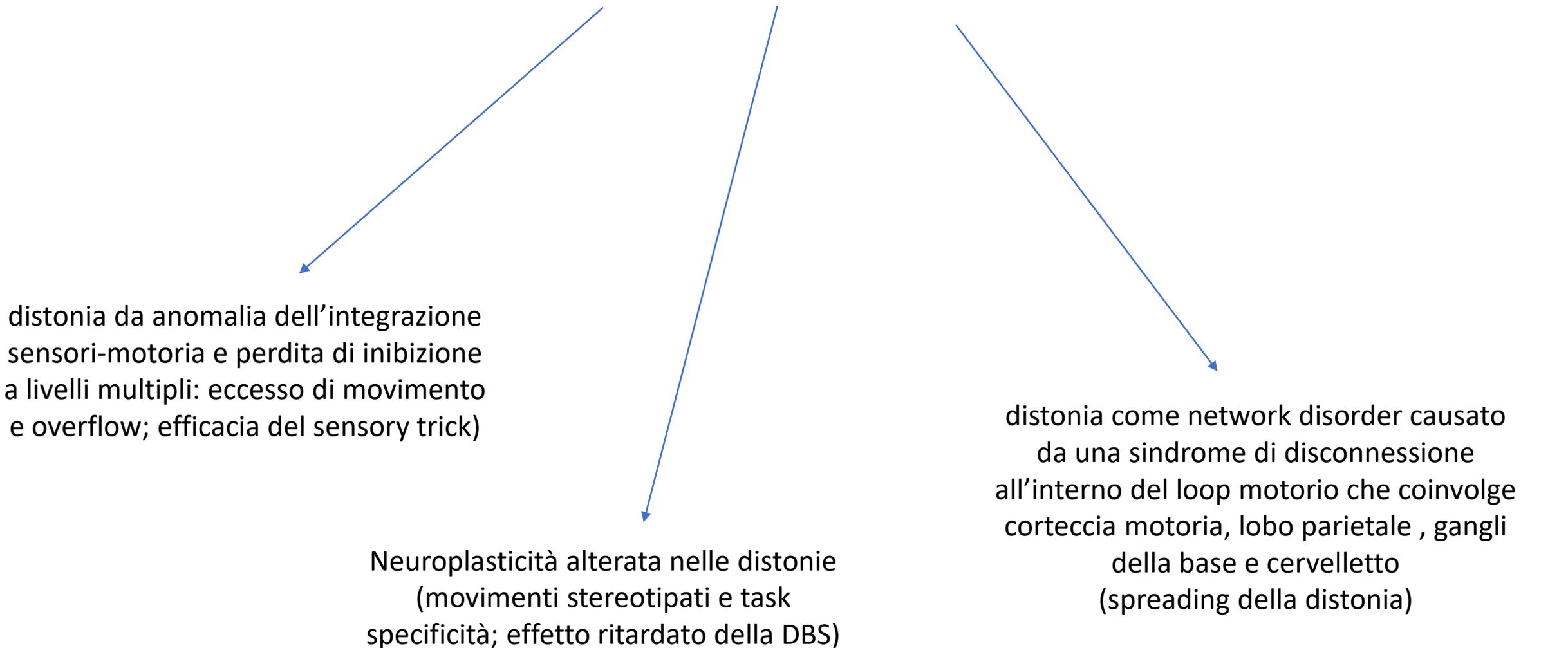


Movimenti ripetitivi



Posture abnormi

Fisiopatologia della distonia

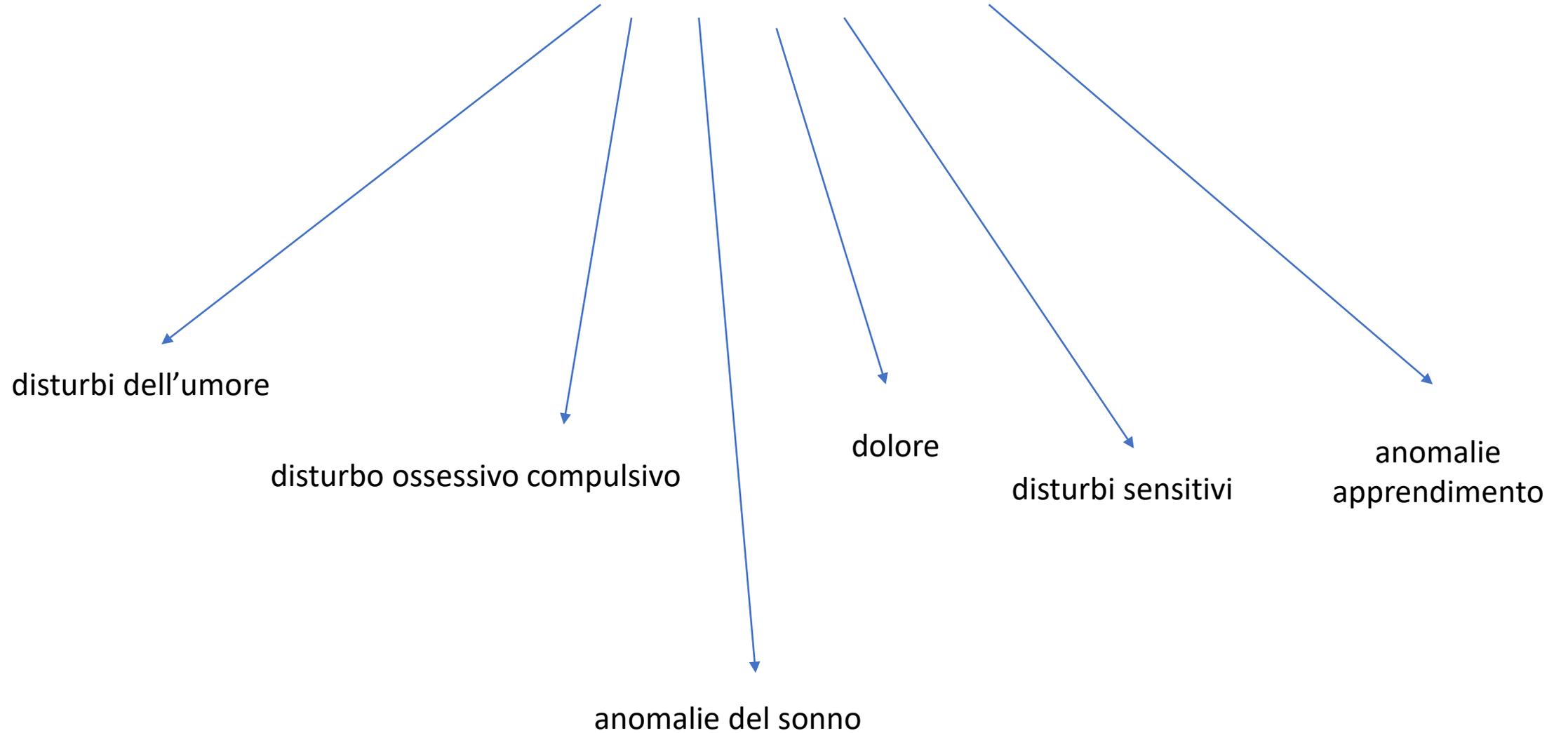


distonia da anomalia dell'integrazione sensori-motoria e perdita di inibizione a livelli multipli: eccesso di movimento e overflow; efficacia del sensory trick)

Neuroplasticità alterata nelle distonie (movimenti stereotipati e task specificità; effetto ritardato della DBS)

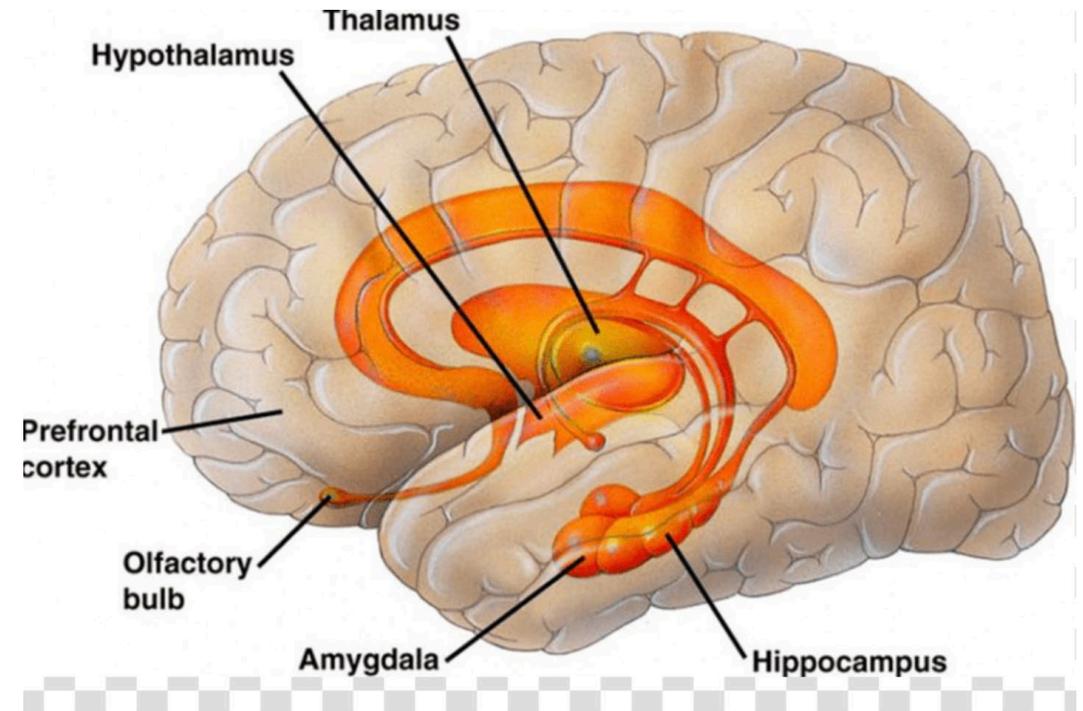
distonia come network disorder causato da una sindrome di disconnessione all'interno del loop motorio che coinvolge corteccia motoria, lobo parietale , gangli della base e cervelletto (spreading della distonia)

Sintomi non motori



Depressione e ansia

- Depressione e ansia sono presenti in tutte le forme di distonia incluse le forme funzionali di distonia dove sono presenti anche disturbi di personalità in una percentuale che va dal 25 al 50% dei casi.
- Depressione e disturbi di ansia sono parte del fenotipo distonico.
- Quale è l'origine di questi disturbi nella distonia?
- Probabile alterazione dei circuiti che interessano ippocampo e corteccia prefrontale con alterati meccanismi di plasticità corticale (Quartarone and Ghilardi 2022).
- La stessa depressione maggiore è legata ad una alterata plasticità con una riduzione del volume corteccia prefrontale e dell'ippocampo che sono proporzionali alla severità e durata di malattia.
- Studi futuri dovranno esplorare le interazioni limbico-motorie nella distonia.



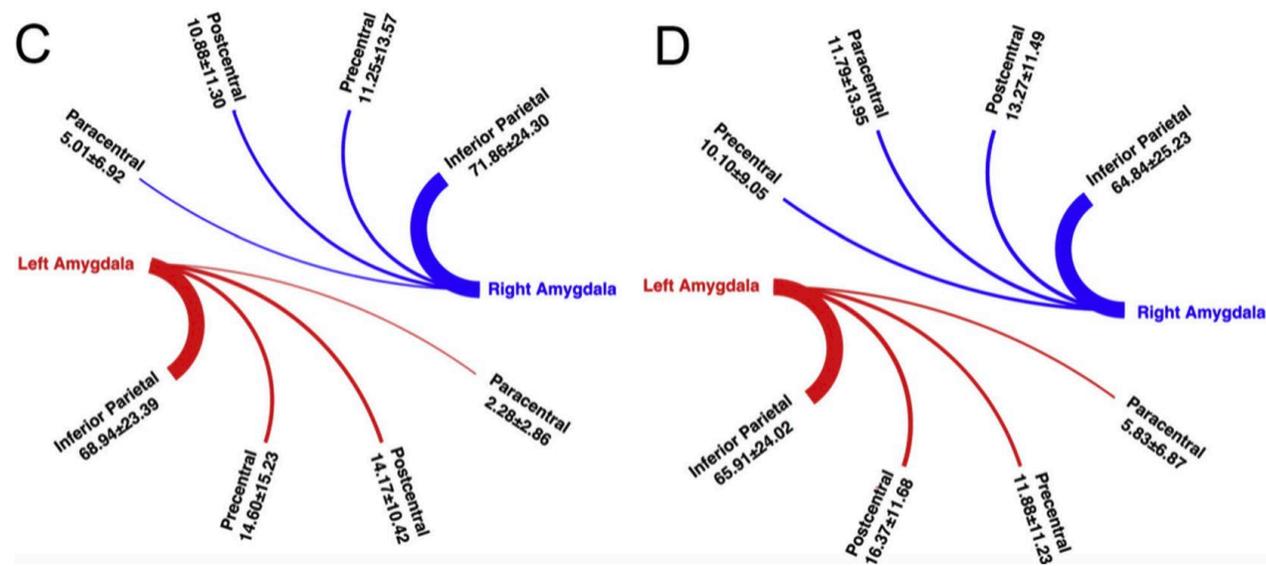
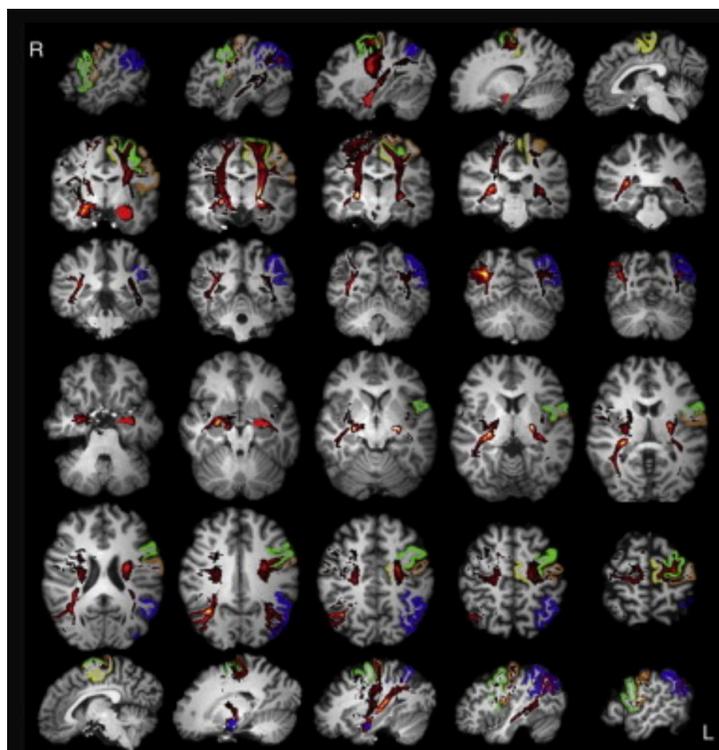
Sistema limbico



Research Article

The Limbic and Sensorimotor Pathways of the Human Amygdala: A Structural Connectivity Study

Giuseppina Rizzo ^{a, †}, Demetrio Milardi ^{a, b, †}, Salvatore Bertino ^a, Gianpaolo Antonio Basile ^a, Debora Di Mauro ^a, Alessandro Calamuneri ^{a, b}, Gaetana Chillemi ^{a, b}, Giuseppe Silvestri ^b, Giuseppe Anastasi ^a, Alessia Bramanti ^b, Alberto Cacciola ^{a, b} 



I risultati del presente studio rinforzano l'idea dell'esistenza di una interfaccia limbico-motoria implicata nella modulazione emotiva di complesse funzioni quali la percezione spaziale e la computazione del movimento.

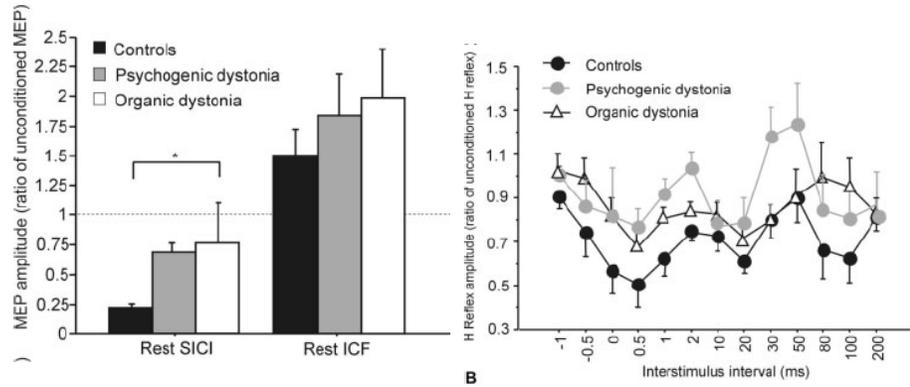
DISTONIE FUNZIONALI

SHARED ABNORMALITIES

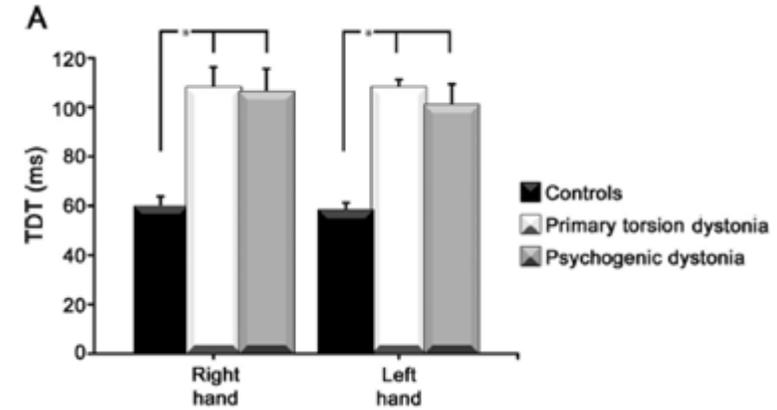
↓ Inibizione Corticale

↓ Inibizione Spinale

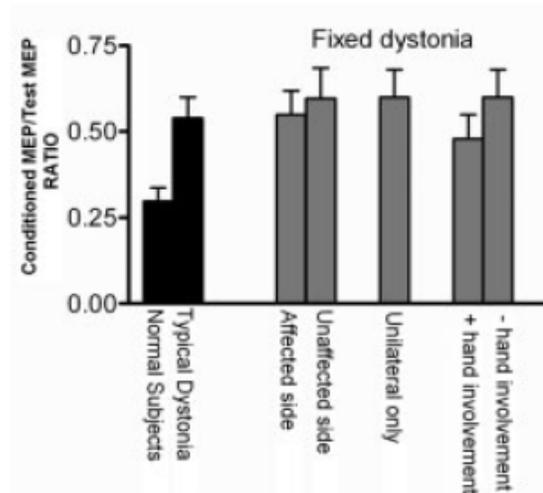
Deficit dell'integrazione somatosensoriale



Espay et al, Ann Neur, 2006



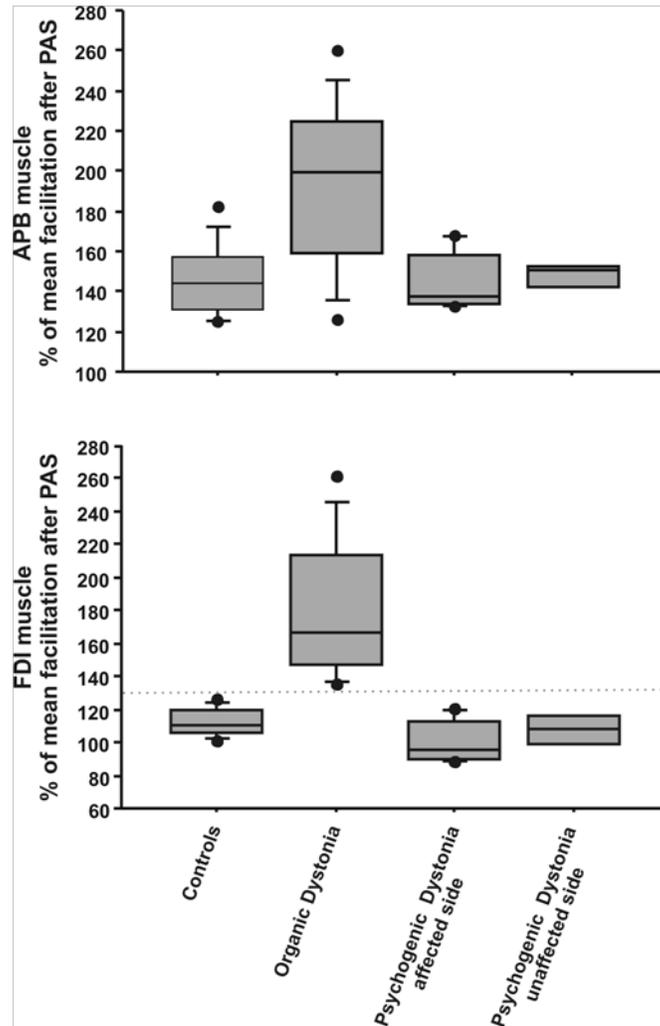
Morgante et al, Neurology, 2011



Avanzino et al, MDJ, 2008

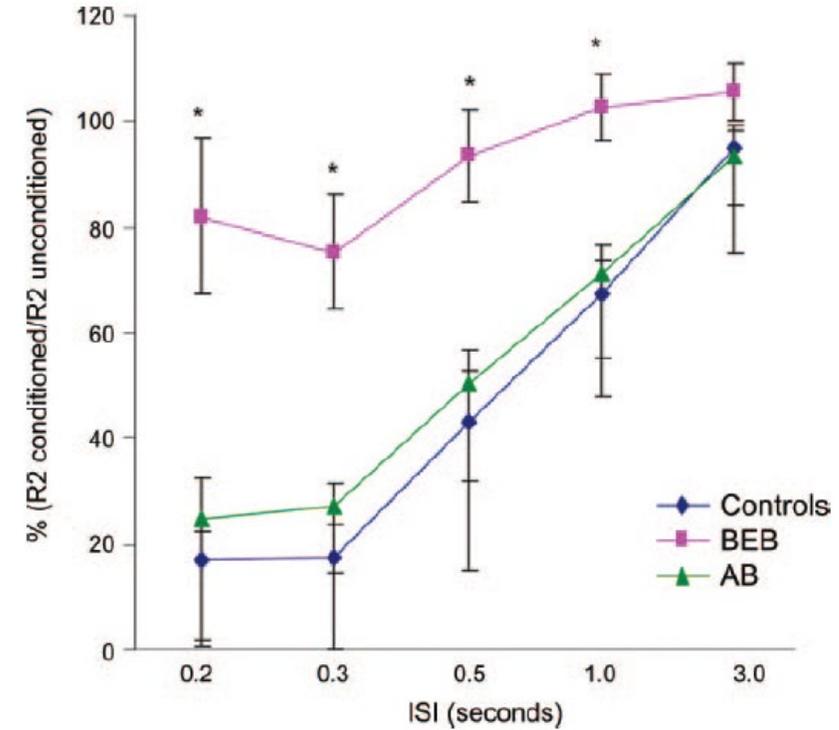
La distonia primaria di torsione e la distonia psicogena condividono simili alterazioni corticali e spinali nel **SISTEMA MOTORIO** ed un deficit simile dell' **Integrazione somatosensoriale**

Normal sensori-motor plasticity In Psy-Dystonia



Quartarone et al, Brain, 2009

Normal Blink Reflex Recovery Cycle In Psy-Blepharospasm



Schwingenschuh et al, Neurology 2011

Alterazioni della connettività nelle distonie funzionali

- Ridotta attività aree corticali implicate nella preparazione motoria e selezione del movimento e nel monitoraggio a feedforward dei movimenti.
- Aumentata attività nelle aree implicate nella consapevolezza di se e eni processi emozionali con aumentato accoppiamento fra le aree limbiche e motorie (aumentata integrazione limbico-motoria).
- shift dalle strutture corticali a quelle sotto-corticali (significato ancora da chiarire): Ruolo del cervelletto compensatorio???
- Abnorme attività delle strutture limbiche e paralimbiche riveste ruolo patogenetico che merita studi successivi.

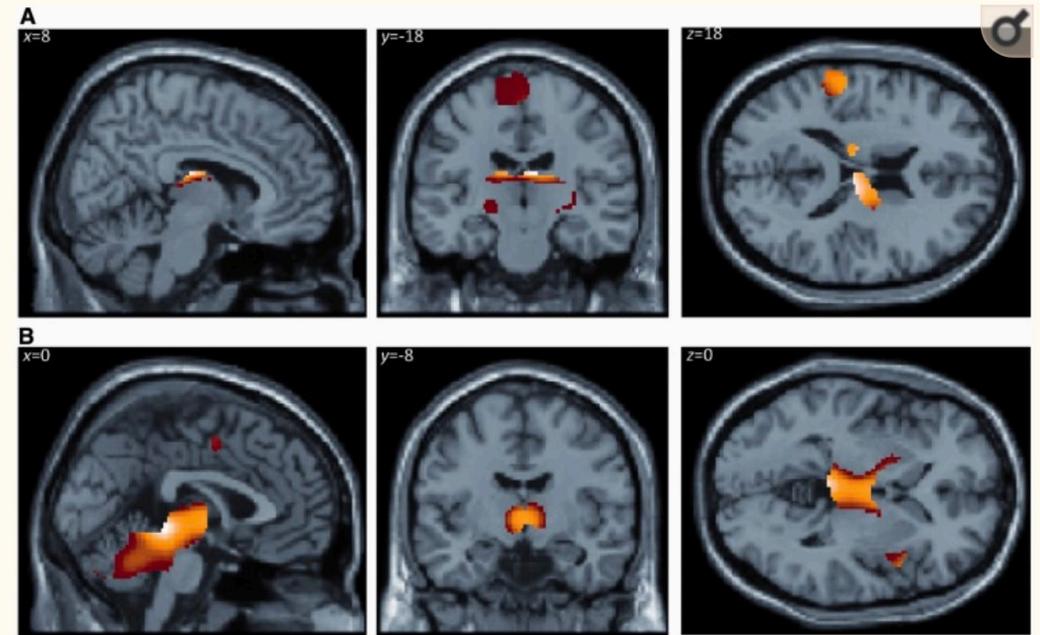


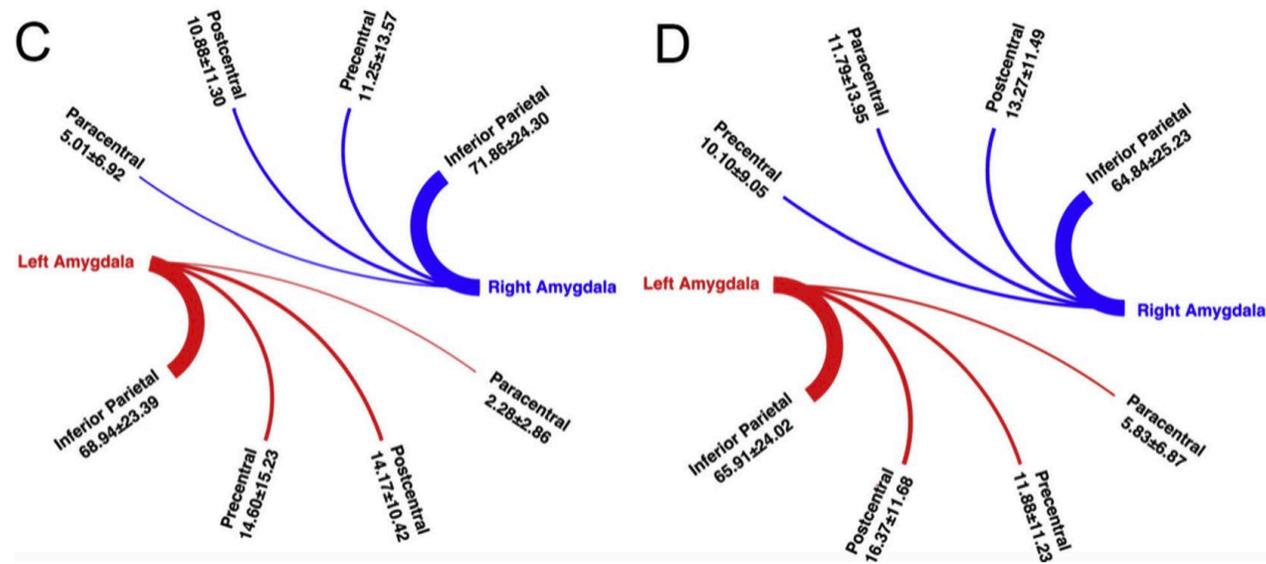
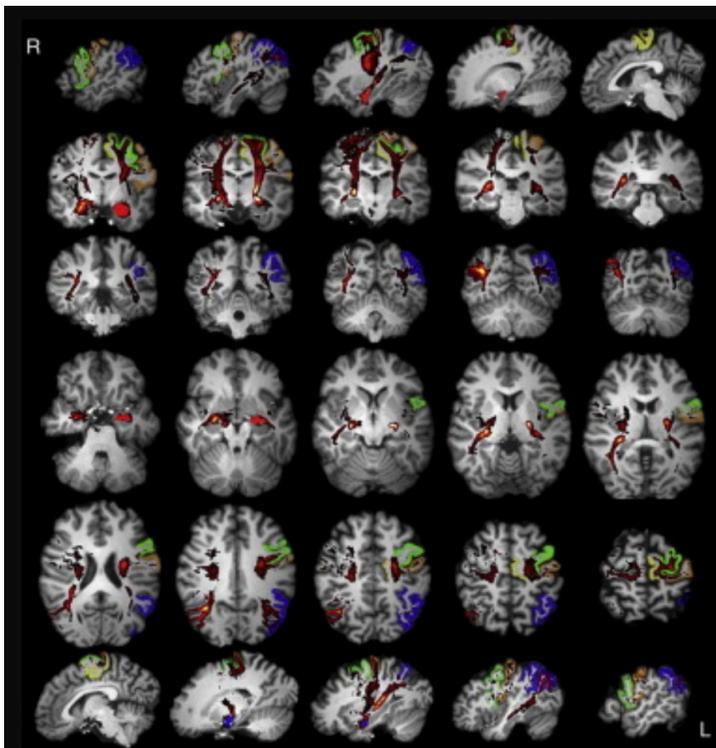
Figure 2

SPM(t) maps showing differences in regional cerebral blood flow between organic dystonia group and control subjects, averaged across all three tasks. The maps show regions with either increased (A) or decreased (B) regional cerebral blood flow ($P < 0.05$, corrected), within the core motor network defined by regions that in control subjects showed activation in the contrast move versus rest ($P < 0.05$, corrected).

Research Article

The Limbic and Sensorimotor Pathways of the Human Amygdala: A Structural Connectivity Study

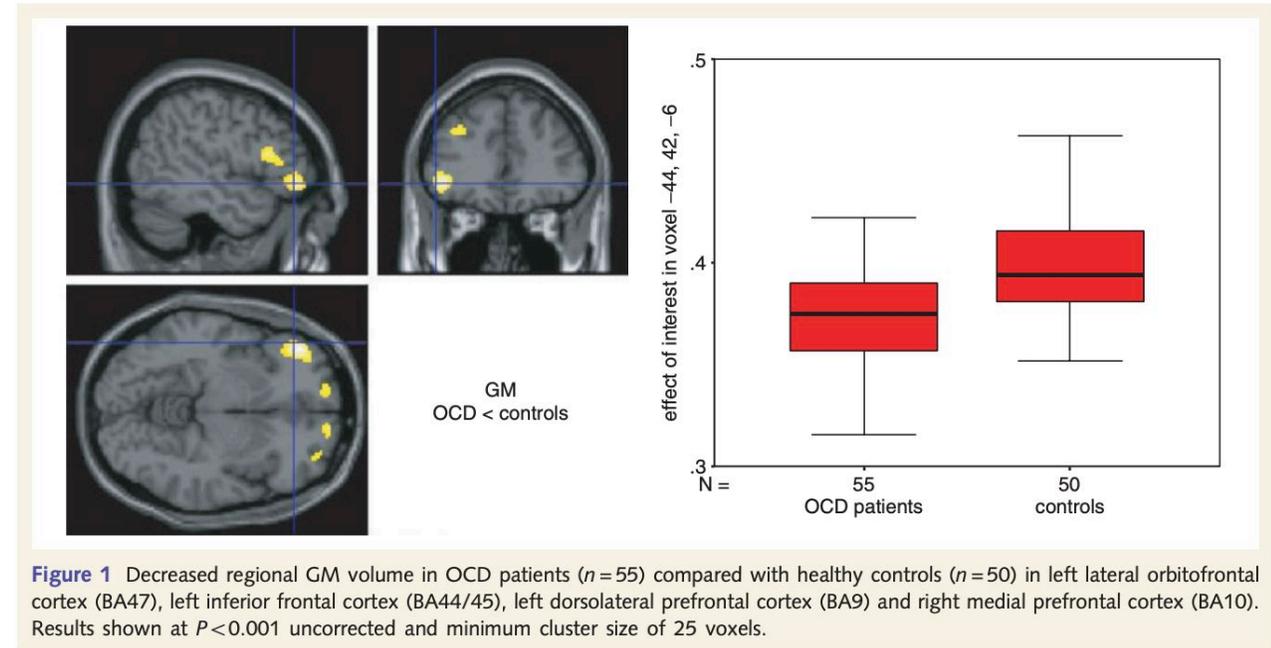
Giuseppina Rizzo ^{a, †}, Demetrio Milardi ^{a, b, †}, Salvatore Bertino ^a, Gianpaolo Antonio Basile ^a, Debora Di Mauro ^a, Alessandro Calamuneri ^{a, b}, Gaetana Chillemi ^{a, b}, Giuseppe Silvestri ^b, Giuseppe Anastasi ^a, Alessia Bramanti ^b, Alberto Cacciola ^{a, b}  



I risultati del presente studio rinforzano l'idea dell'esistenza di una interfaccia limbico-motoria implicata nella modulazione emotiva di complesse funzioni quali la percezione spaziale e la computazione del movimento.

Disturbo ossessivo compulsivo

- L'incidenza del disturbo ossessivo compulsivo è piu' elevato in tutte le forme di distonie rispetto alla popolazione di soggetti normali.
- In generale, la presenza di OCD è strettamente associato con anomalie nei circuiti cortico-striatali ed in particolare orbito-frontali come mostrato da studi di neuroimaging (Maia et al., 2008).
- Pazienti OCD mostrano ridotto volume di grigia nella corteccia laterale orbitofrontale sin (BA47), left inferior frontal (BA44/45), left dorsolateral prefrontal (BA9) and right medial prefrontal (BA10) cortices and decreased bilateral prefrontal WM volume.



Van den Heuel et al 2009, Brain

Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder

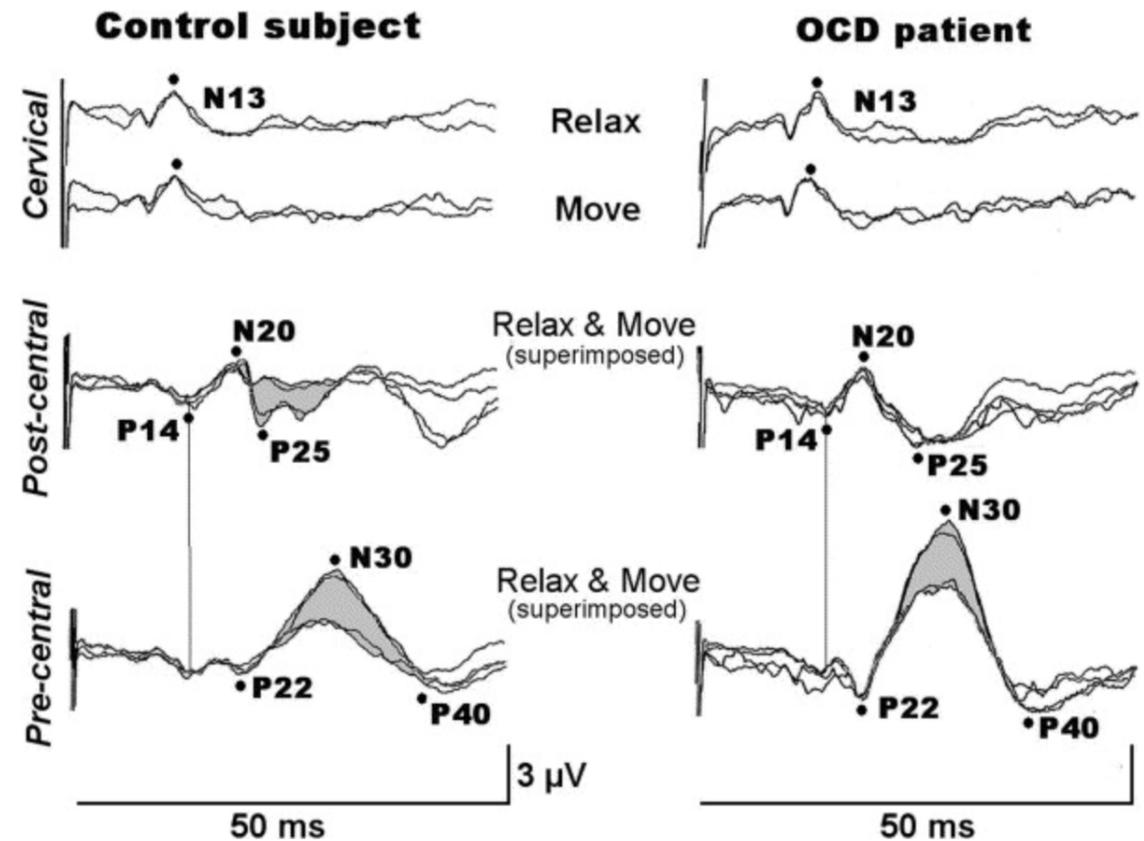
Simone Rossi • Sabina Bartalini • Monica Ulivelli • ... Paolo Castrogiovanni • Noè Battistini • Stefano Passero •

Show all authors

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.023>

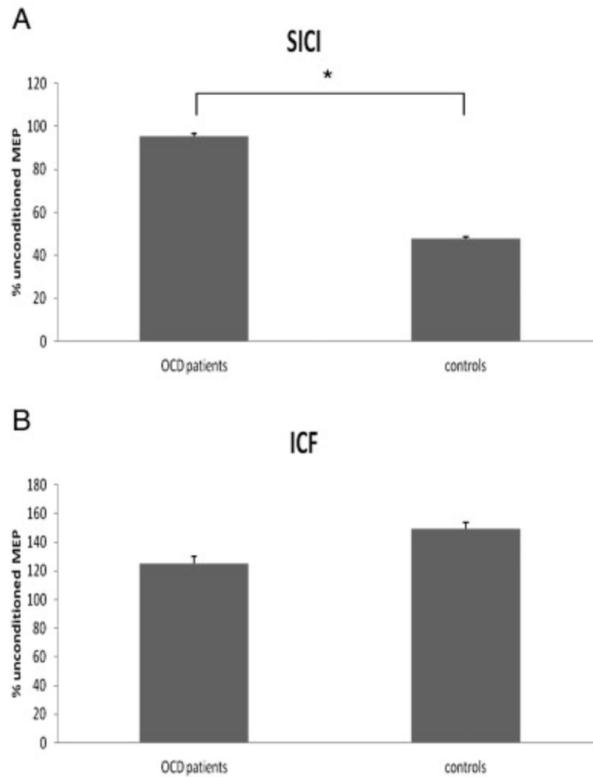
- Aumentata componente precentrale SEPs e ipofunzione del centrifugal sensory gating nei pazienti OCD potrebbe riflettere the inability to modulate sensory information due to a “tonic” high level of cortical excitability of motor and related areas, likely resulting from basal ganglia dysfunction.

Alterata integrazione sensori-motoria negli OCD

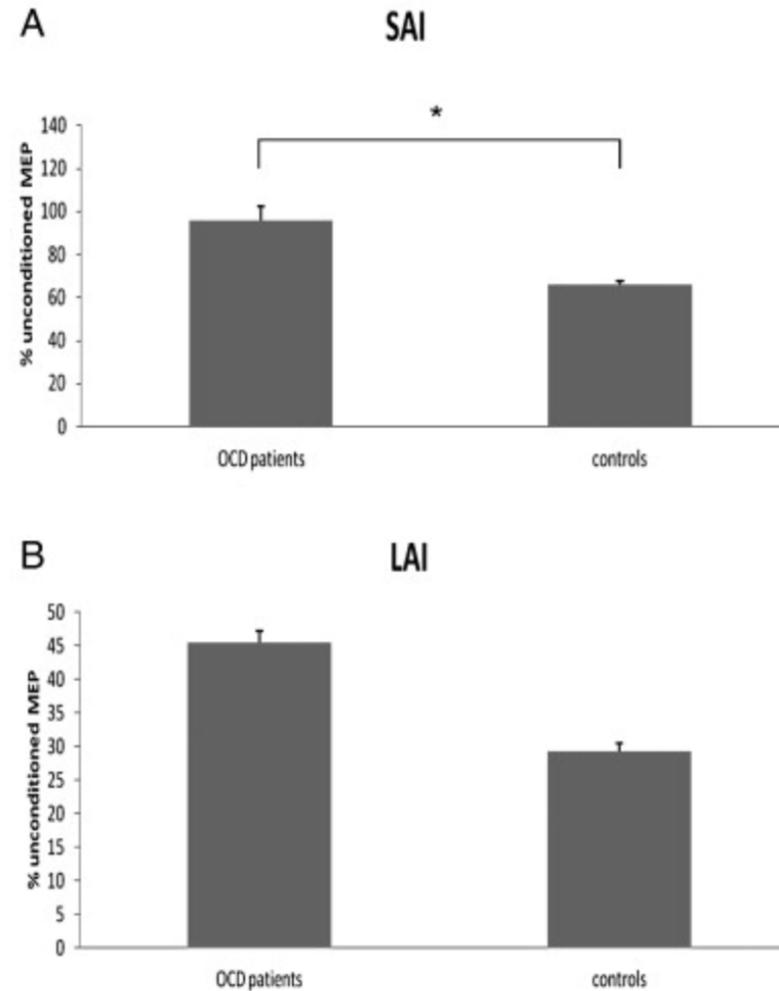


Obsessive-compulsive disorder: A “sensory-motor” problem?

M. Russo^a, A. Naro^a, C. Mastroeni^b, F. Morgante^b, C. Terranova^b, M.R. Muscatello^b, R. Zoccali^b, R.S. Calabrò^a ✉, A. Quartarone^b

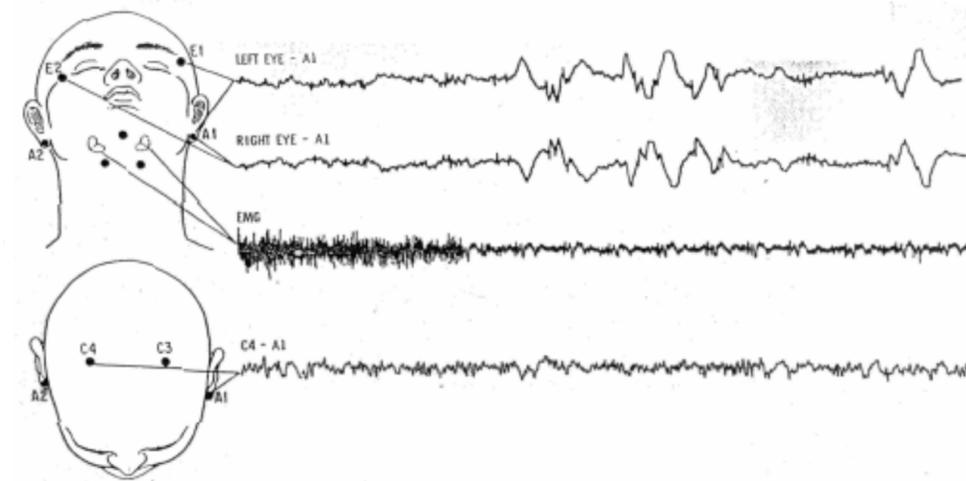


OCD: a dystonia of mind???



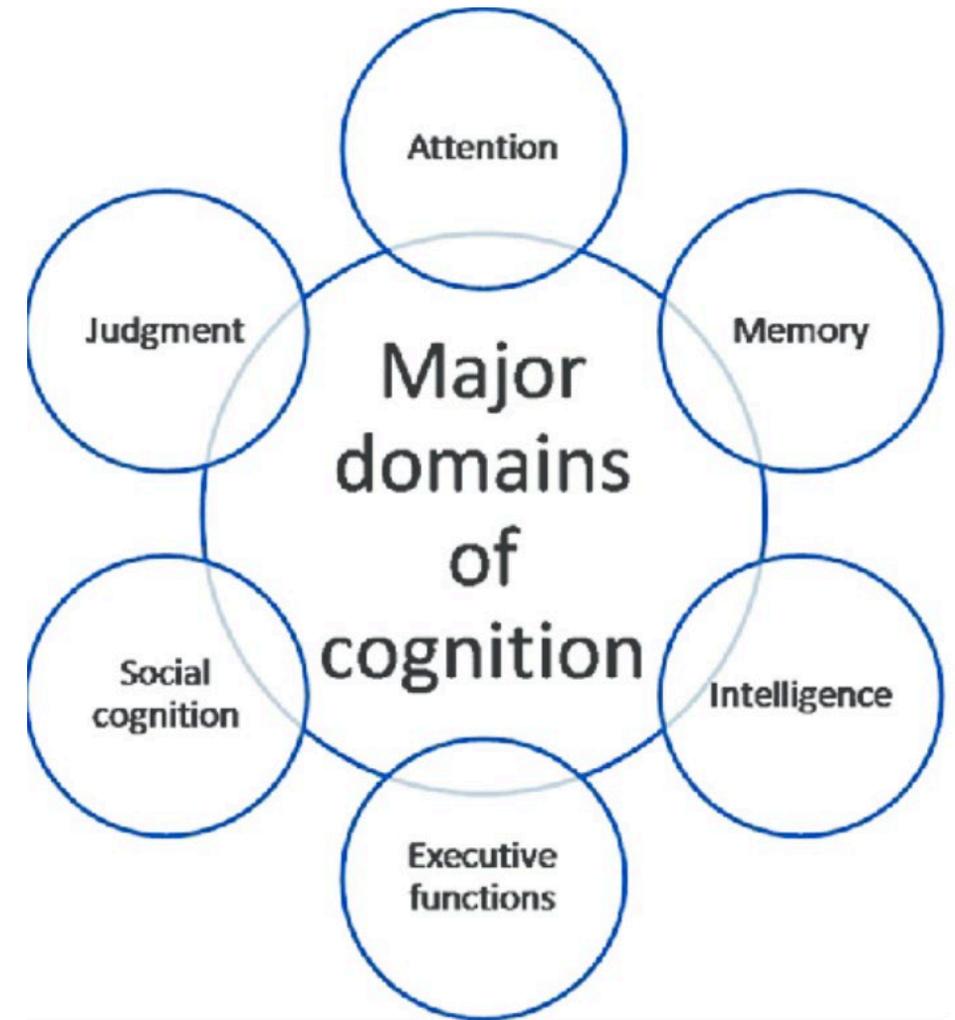
Turbe del sonno nella distonia

- Alterazioni della qualità del sonno affliggono i pazienti affetti da distonia
- Pazienti con blefarospasmo, distonia cervicale, e crampo dello scrivano mostrano un'alta incidenza di sintomi come depressione, ansietà, apatia and e scadente qualità del sonno strettamente correlati fra di loro (Novaretti et al., 2019)
- Presente solo uno studio polisonnografico in letteratura in pazienti con distonia cervicale che mostra una scarsa qualità del sonno, con alterata architettura del sonno diminuita efficienza del sonno e aumentata latenza al sonno. (Antelmi et al., 2017). L'attività distonica scompariva durante il sonno suggerendo che l'alterata architettura del sonno non è correlata con le posture distoniche.
- Studi futuri polisonnografici con un'analisi dettagliata della microstruttura del sonno sono necessari per capire il ruolo del sonno nella fisiopatologia del sonno considerando il ruolo del sonno nella regolazione della plasticità sinaptica.



Turbe cognitive e dell'apprendimento

- Alterazioni nei domini attentivi con deficit nelle funzioni esecutive ,visuospaziali e audiospaziali.
- Alterazioni **esecutive** includono deficit nelle performance dual-task performance, apprendimento verbale, e fluenza di categoria.
- Le **alterazioni visuo-spaziali** sono presenti durante test che richiedono l'individuazione di una sequenza con apprendimento piuttosto che in compiti di adattamento visuo-motorio (Ghilardi et al 2003).
- In un recente studio del nostro gruppo abbiamo dimostrato che la distonia è associata ad una disfunzione della processazione temporale e spaziale di stimoli visivi e acustici che potrebbero spiegare le alterazioni dell'apprendimento di una sequenza motoria dimostrato negli studi della Ghilardi.



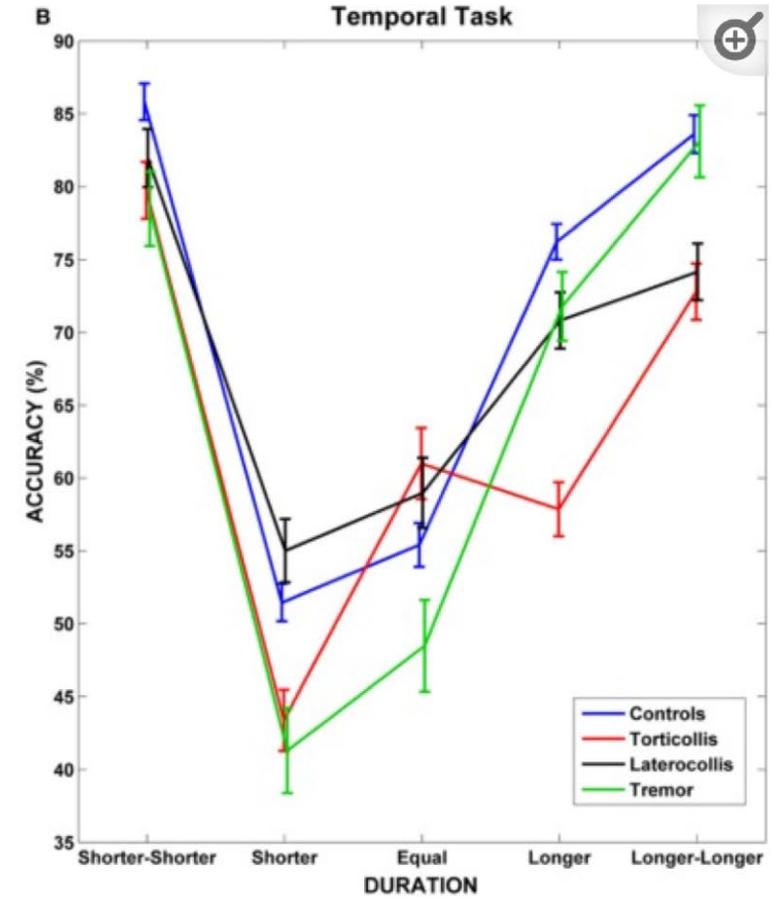
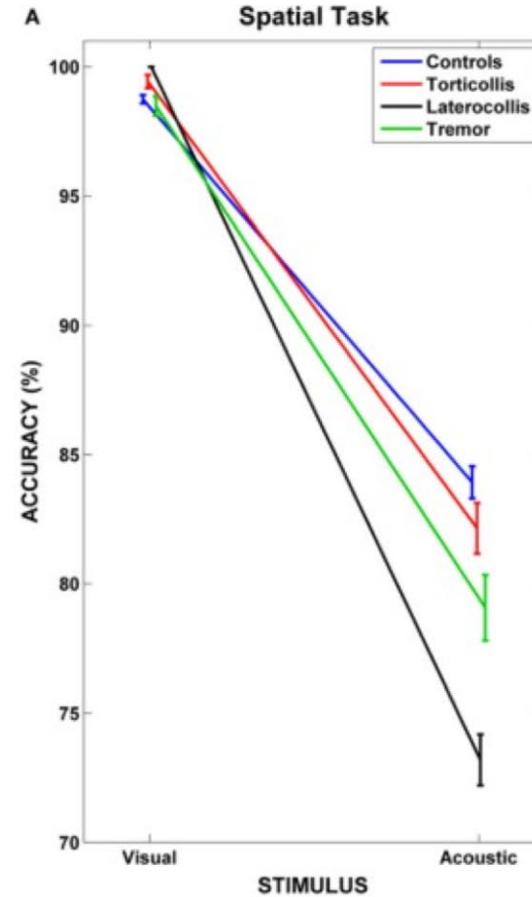
Spatial and Temporal High Processing of Visual and Auditory Stimuli in Cervical Dystonia

[Gaetana Chillemi](#),^{1,*†} [Alessandro Calamuneri](#),^{1,†} [Francesca Morgante](#),¹ [Carmen Terranova](#),¹ [Vincenzo Rizzo](#),¹ [Paolo Girlanda](#),¹ [Maria Felice Ghilardi](#),² and [Angelo Quartarone](#)^{3,4}

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [Disclaimer](#)

(A) Accuracy rates per i controlli e i distonici mostra una più bassa accuratezza per i laterocolli rispetto ai controlli durante la identificazione spaziale di stimoli acustici.

(B) diminuita accuratezza per il torcicolli rispetto ai controlli durante identificazione di suoni target che duravano più a lungo dei suoni di riferimento nei compiti temporali.

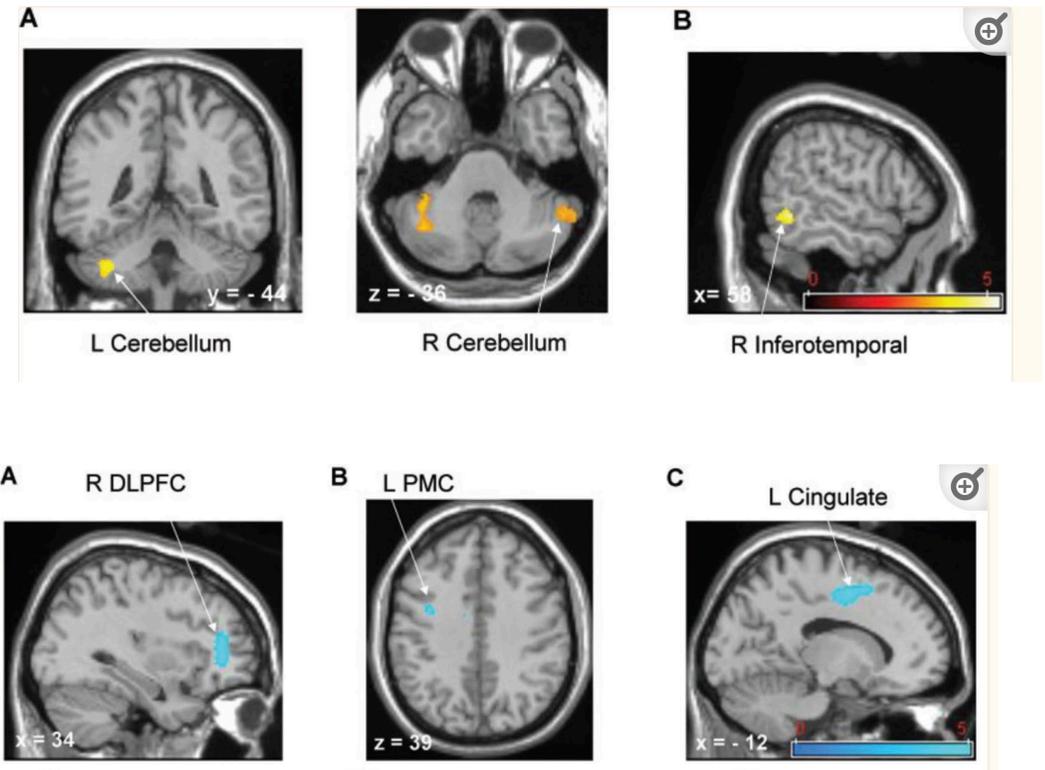


Increased cerebellar activation during sequence learning in DYT1 carriers: an equiperformance study

Maren Carbon,^{1,2} Maria Felice Ghilardi,³ Miklos Argyelan,¹ Vijay Dhawan,^{1,2} Susan B. Bressman,⁴ and David Eidelberg^{1,2}

- Rispetto ai soggetti di controllo di paragonabile età , la performance di apprendimento sequenziale è accompagnata da una aumentata attivazione del cervelletto laterale e della corteccia inferotemporale

- Ridotta attività delle aree coinvolte nei processi attentivi come la corteccia dorsolaterale prefrontale, la corteccia cingolata anteriore e la corteccia premotoria dorsale



Take home messages

- Nonostante la distonia rimanga un disturbo di natura motorio diversi sintomi non motori sono stati definiti quali: disturbi dell'umore, comportamenti ossessivo compulsivi dolore, disfunzioni sensitive, anomalie dell'apprendimento e problemi del sonno.
- In parte tali problemi sono conseguenza dell'impatto psicologico e sociale dei sintomi motori predominanti. Tuttavia diverse evidenze scientifiche mostrano che i sintomi non motori sono parte integrante del fenotipo distonico.
- Questo assunto non è sorprendente considerando il ruolo dei gangli della base e del cervelletto in ambito emozionale sensitivo e cognitivo.
- E' verosimile che fenomeni di plasticità maladattativa possano diffondere anche nei circuiti non motori dei gangli della base. Studi futuri saranno necessari in un prossimo futuro per chiarire questi aspetti.



Handbook of Clinical Neurology

Volume 184, 2022, Pages 207-218



Chapter 14 - Neuroplasticity in dystonia: Motor symptoms and beyond

Angelo Quartarone ¹ ✉, Maria Felice Ghilardi ²