

G. Abbruzzese

## Le distonie: fisiopatologia

**Riassunto** Le sindromi distoniche sono caratterizzate dalla presenza di contrazioni muscolari involontarie e da alterazioni dei movimenti volontari, con co-contrazione dei muscoli antagonisti ed impropria diffusione dell'attivazione muscolare. Tali fenomeni riflettono verosimilmente un deficit di meccanismi inibitori operanti sia a livello spinale e tronco-encefalico sia a livello corticale. Inoltre, numerose evidenze cliniche e sperimentali attribuiscono un possibile ruolo patogenetico alle modificazioni del feedback sensitivo. Le distonie "primarie" sono considerate un disturbo funzionale dei gangli della base dipendente da un'alterazione del controllo esercitato dallo striato sull'output del globo pallido, con conseguente disinibizione dei nuclei talamici ed abnorme attivazione delle aree motorie deputate alla programmazione del movimento. I risultati degli studi neurofisiologici e di imaging funzionale avvalorano tale ipotesi, anche se alcune osservazioni non risultano del tutto in accordo con il modello funzionale proposto e suggeriscono la necessità di una sua parziale revisione.

**Parole chiave** Distonia • Gangli della base • Meccanismi inibitori • Feedback sensitivo • Eccitabilità corticale

G. Abbruzzese (✉)  
Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione  
Università di Genova  
Genova

### Introduzione

Con il termine "distonia" si descrive una sindrome caratterizzata da contrazioni muscolari involontarie e protratte che determinano movimenti ripetitivi, per lo più a carattere torsionale, e posture anomale. La distonia può coinvolgere diverse parti corporee ed essere quindi classificata in rapporto alla distribuzione topografica in: a) distonia focale (interessa isolatamente una sola regione corporea); b) distonia segmentale (interessa parti adiacenti od un segmento corporeo); c) emidistonia (interessa un lato del corpo), d) distonia generalizzata (interessa due o più segmenti corporei).

La distonia è definita "primaria" (o idiopatica) quando non sono presenti alterazioni morfologiche. In effetti gli studi anatomico-patologici di pazienti affetti da distonia "primaria" non hanno evidenziato specifiche alterazioni ed anche le indagini neuroradiologiche risultano sostanzialmente normali. Tuttavia, è stato dimostrato che la maggior parte delle lesioni responsabili di una distonia "secondaria" (o sintomatica) coinvolge i gangli della base (pallido e, in particolare, putamen) o la regione talamo-subtalamica [1, 2]. In analogia con tali osservazioni anche le distonie "primarie" sono ritenute espressione di un disturbo funzionale a carico dei circuiti cortico-striato-talamo-corticali. Gli studi neurofisiologici e di imaging funzionale hanno documentato specifiche alterazioni, sostanzialmente avvalorando tale interpretazione.

### Alterazioni motorie nella distonia

Le manifestazioni distoniche sono principalmente caratterizzate da un'abnorme co-attivazione di muscoli a funzione agonista-antagonista (raramente presente a riposo, ma esacerbata dall'esecuzione di movimenti volontari) e dalla difficoltà nell'attivazione volontaria muscolare nei movimenti indipendenti con ridotta selettività e frequente coinvolgi-

mento (“overflow”) di muscoli lontani ed estranei al compito motorio. Inoltre, i pazienti distonici risultano più lenti (bradicinesia) nell’esecuzione dei movimenti volontari, sia semplici sia complessi [3].

---

### Studi neurofisiologici

Le alterazioni motorie che caratterizzano la distonia sono state in larga parte interpretate ipotizzando un deficit di meccanismi inibitori operanti a livello spinale, troncale e corticale.

La co-contrazione dei muscoli agonisti-antagonisti esprime una compromissione del pattern di normale innervazione reciproca. In effetti, le fasi precoci e tardive dell’inibizione reciproca risultano deficitarie nei pazienti con varie forme di distonia [4] ed è stato ipotizzato che tali modificazioni (parzialmente reversibili dopo trattamento con tossina botulinica) riflettano un alterato controllo discendente degli interneuroni spinali. Analogamente, lo studio elettrofisiologico dei riflessi cranici (blink reflex, riflessi inibitori cranici) ha dimostrato un’augmentata eccitabilità del pool d’interneuroni troncali principalmente nei pazienti affetti da distonie craniali [3]. Le alterazioni sopra ricordate sono compatibili con l’ipotesi di una modificazione dell’output dei gangli della base destinato a controllare direttamente (o attraverso un loop corticale) le strutture troncali o spinali. Tuttavia, appare difficile ritenere che la compromissione dei meccanismi inibitori spinali o troncali (talora, dimostrabile anche in territori clinicamente non affetti) costituisca la sola spiegazione dei fenomeni distonici.

Non solo l’esecuzione del movimento, ma anche la sua “preparazione” appare alterata nei pazienti distonici. Lo studio degli eventi EEG che precedono il movimento hanno documentato una riduzione dell’ampiezza dei cosiddetti potenziali pre-motori (Bereitschaftspotential, contingent negative variation) [5]. Anche questa alterazione può sottendere una modificazione dell’output diretto dai gangli della base alle aree motorie corticali con conseguente difficoltà nella gestione dei programmi motori.

L’eccitabilità stessa delle aree motorie corticali appare modificata nei pazienti distonici. Utilizzando la metodica di stimolazione magnetica transcranica è stata infatti dimostrata la presenza di un aumentato “guadagno” dell’output corticale [6], eventualmente associato a fenomeni di riorganizzazione. L’augmentata eccitabilità delle aree motorie corticali potrebbe contribuire all’eccessiva ed impropria attivazione muscolare osservabile nei pazienti distonici durante il movimento. Appare verosimile che l’alterata regolazione dell’eccitabilità corticale possa dipendere dal deficit di alcuni meccanismi inibitori intracorticali (ad esempio, inibizione intracorticale e periodo silente) [3] il cui ruolo funzionale consisterebbe nel regolare e “focalizzare” adeguatamente i comandi motori.

---

### Il ruolo del feedback sensitivo

Sebbene la distonia sia considerata un disturbo esclusivamente motorio, numerose evidenze cliniche e sperimentali avvalorano il possibile ruolo fisiopatologico delle alterazioni sensitive. Le manifestazioni distoniche sono frequentemente precedute da sintomi sensitivi e possono essere modulate (attenuate o indotte) dalla manipolazione degli input sensitivi (vibrazione muscolare, anestesia locale, fenomeno del “gesto antagonista”). Inoltre, i pazienti distonici presentano un deficit di alcune specifiche funzioni sensitive (grafestesia, discriminazione spazio-temporale).

In particolare, diversi studi neurofisiologici hanno documentato nei distonici un deficit della modulazione (“gating”) dei segnali afferenti [7, 8] e dell’attivazione di meccanismi inibitori intracorticali da parte delle afferenze periferiche [9]. L’alterata integrazione dei segnali sensitivi potrebbe, quindi, contribuire alla distorsione temporo-spaziale dei comandi motori o, addirittura, ad una riorganizzazione plastica delle connessioni corticali. La modificazione dell’input sensitivo sarebbe, quindi, in grado d’influenzare l’eccitabilità di aree corticali motorie.

---

### Studi di imaging funzionale

Gli studi iniziali sul flusso cerebrale regionale e sul metabolismo (del glucosio) in condizioni di riposo hanno fornito risultati scarsamente conclusivi e talora discordanti. Più recentemente è stato descritto un incremento metabolico a livello del nucleo lentiforme o del putamen [10] con relativo ipometabolismo talamico, interpretati come indice di un’augmentata attività della via “diretta” strio-pallidale con conseguente riduzione dell’output diretto dal pallido interno al talamo.

Anche gli studi di attivazione (PET, fMRI) che hanno confrontato il pattern osservabile in soggetti normali e distonici durante l’esecuzione di differenti compiti motori hanno fornito risultati di non semplice interpretazione. Gli studi iniziali [11] hanno evidenziato un’iperattivazione delle aree motorie prefrontali coinvolte nella “programmazione” (corteccia premotoria laterale; area supplementare motoria, SMA, rostrale; corteccia cingolata anteriore; corteccia prefrontale dorsolaterale ipsilaterale) e del nucleo lentiforme bilateralmente, mentre la corteccia sensori-motoria bilaterale, la parte caudale della SMA e la corteccia cingolata posteriore risultavano ipoattivate. È interessante osservare come il trattamento con la tossina botulinica [11] o il cosiddetto gesto antagonista [12] possano modificare il pattern di attivazione.

Tuttavia, studi più recenti [13] hanno suggerito un’iperattivazione della corteccia sensori-motoria primaria durante l’esecuzione di compiti motori che inducevano la distonia.

In generale, il limite degli studi di imaging funzionale è

rappresentato dal fatto che le modificazioni metaboliche osservate esprimono una misura globale ed indiretta del metabolismo regionale e possono essere riferite ad un'attività sia di tipo eccitatorio sia inibitorio. Inoltre, nei pazienti distonici appare difficile distinguere le variazioni metaboliche correlate ai fenomeni distonici, da quelle espressione di fenomeni di compenso.

### Il modello funzionale interpretativo della distonia

Il modello funzionale [14] proposto per interpretare il meccanismo che sottende la distonia prevede un'iperattività della via "diretta" (D1) strio-pallidale ed una ridotta attività della via "indiretta" (D2) subtalamo-pallidale (Fig. 1). Il risultato di tali modificazioni sarebbe costituito da una ridotta inibizione esercitata dall'output del globo pallido interno sui nuclei talamici e, conseguentemente, da un'eccessiva attivazione delle aree premotorie corticali. Ancora poco noto, ma probabilmente importante, è il ruolo svolto dal nucleo peduncolo-pontino e dalle sue proiezioni discendenti.

Tale modello appare sostanzialmente compatibile con la maggior parte dei dati neurofisiologici disponibili nella distonia che suggeriscono una ridotta efficienza di meccanismi inibitori (a vari livelli del sistema motorio). Il deficit del controllo inibitorio, unitamente al possibile ruolo svolto dall'alterazione del feedback sensitivo, renderebbe ragione dell'eccessiva e non selettiva attivazione muscolare dei pazienti distonici. Più difficile risulta rendere coerenti con il modello alcuni dei dati emersi degli studi di imaging funzionale. In particolare, la ridotta attivazione della corteccia sensori-motoria primaria mal si accorda con lo schema interpretativo proposto.

Inoltre, le registrazioni intraoperatorie in pazienti disto-

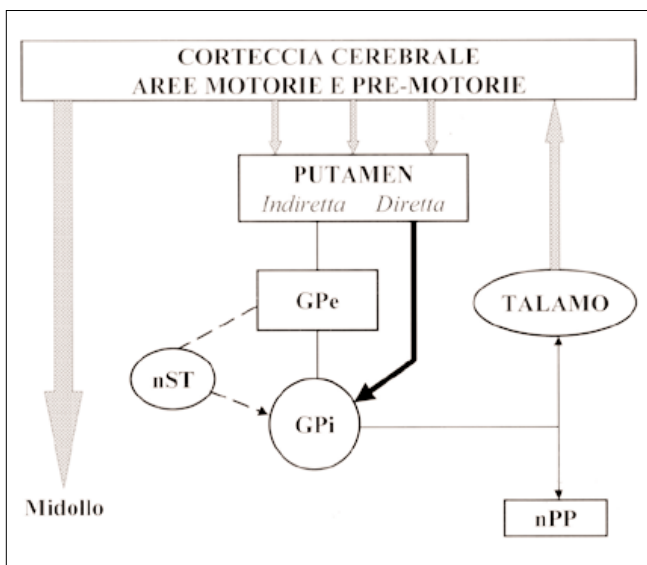


Fig. 1 Schema dei circuiti funzionali dei gangli della base nella distonia

nici [15] hanno evidenziato alterazioni quantitative (riduzione) e qualitative dell'attività di scarica dai neuroni del globo pallido interno senza, tuttavia, un incremento dell'attività dei neuroni dei nuclei talamici. Queste osservazioni si accordano solo parzialmente con i risultati terapeutici preliminarmente ottenuti negli interventi chirurgici di pallidotomia interna (o di stimolazione profonda pallidale) e rendono parzialmente discutibile il modello funzionale proposto.

### Bibliografia

1. Bhatia KP, Marsden CD (1994) The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 117:859-876
2. Lee MS, Marsden CD (1994) Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 9:493-507
3. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M et al (1998) The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121:1195-1212
4. Nakashima K, Rothwell JC, Day BL et al (1989) Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain* 112:681-697
5. Kaji R, Ikeda A, Ikeda T et al (1995) Physiological study of cervical dystonia. Task-specific abnormality in contingent negative variation. *Brain* 118:511-522
6. Ikoma K, Samii A, Mercuri B et al (1996) Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 46:1371-1376
7. Murase N, Kaji R, Shimizu H et al (2000) Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 123:1813-1829
8. Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L et al (2000) Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain* 123:42.50.
9. Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A et al (2001) Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 124:537-545
10. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T et al (1995) The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain* 118:1473-84.
11. Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE et al (1997) Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 120:571-582
12. Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K et al (2000) Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol* 47:322-328
13. Pujol J, Roset-Llobet J, Rosines-Cubells D et al (2000) Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *Neuroimage* 12:257-267
14. Wichmann T, DeLong MR (1996) Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 6:751-758
15. Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY et al (1999) Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 46:22-35