

SEGNI E SINTOMI: SEMEIOLOGIA E PATOGENESI

I disturbi del movimento sono caratterizzati dalla comparsa di sintomi che alterano la corretta esecuzione dei movimenti. La identificazione di segni **positivi**, che danno l'impressione di aggiungersi al movimento normale, e di segni **negativi**, che rappresentano un impedimento alla esecuzione di movimenti corretti, risale a Jackson (1868, 1873, 1884). Questi ha ritenuto infatti, che i segni negativi siano l'espressione diretta degli effetti di una lesione cerebrale e che i segni positivi derivino dalla liberazione o dalla disinibizione, in seguito alla lesione, di altre parti del sistema nervoso. Questa impostazione è alla base di schematismi talora troppo riduttivi, come nel caso della descrizione della semeiologia del morbo di Parkinson, in cui l'acinesia (segno negativo) si associa in modo così caratteristico con il tremore (segno positivo), da aver indotto Parkinson (1817) a coniare l'ossimoro "paralisi agitante" (*shaking palsy* oppure *paralysis agitans*, secondo la dizione latina, più diffusa, introdotta da Hall nel 1841). Il riduzionismo descrittivo nella semeiologia dei disturbi del movimento deriva anche dalla tradizionale necessità di distinguere il campo di azione dello psichiatra da quello del neurologo. Si tratta di un'esigenza difficile da soddisfare, poiché non c'è dubbio che i disturbi del movimento comprendano segni tipicamente psichiatrici accanto ad altri neurologici o comuni alle due discipline. Lees (1985) ha indicato la ricchezza semeiologica del sistema motorio nell'ambito delle discipline neuropsichiatriche, e ha sottolineato come la possibilità di suddividere i diversi quadri semeiologici in categorie autonome si basi soprattutto su di un approccio privo di pregiudizi. Va tuttavia precisato che il campo semeiologico dei disturbi del movimento è quasi completamente compreso nell'ambito della semeiotica neurologica (figura 44). Di questa

fanno parte anche disturbi, che nella pratica clinica taluni ancora ritengono di natura funzionale, quali i tic, le iperclessie o alcune forme distoniche localizzate (ad esempio, il blefarospasmo). La semeiologia del movimento di stretta pertinenza psichiatrica comprende i quadri inclusi nella sintomatologia della schizofrenia (ad esempio, i manierismi e le stereotipie) e le attività manipolatorie del corpo (ad esempio, la tricotillomania).

La varietà dei segni associati ai disturbi del movimento rende ragione della fortuna del termine extrapiramidale, di cui si è già detto nel primo capitolo, e dello sviluppo di espressioni usate per indicare categorie di segni, sull'uso delle quali non vi è accordo unanime. Le **ipercinesie** comprendono tutti i movimenti involontari caratterizzati da segni positivi: si tratta di una espressione di carattere generale, che esclude in pratica solo l'acinesia (o ipocinesia) e le alterazioni del tono muscolare; il suo uso risale alla distinzione dicotomica citata all'inizio del capitolo. Le **discinesie** sono più difficili da definire, qualora si voglia rispettare il significato etimologico del prefisso, che indica una anomalia del movimento non caratterizzata in senso ipercinetico o ipocinetico. Secondo Marsden (1986) le discinesie rappresentano una "espressione clinica che indica cinque categorie principali di segni: i tremori, la corea e il ballismo, le mioclonie, i tic, e le distonie". In pratica questa espressione viene utilizzata nella letteratura anglosassone corrente come un termine generale, per indicare tutti i disturbi del movimento con l'esclusione della rigidità e dell'acinesia, oppure, in modo specifico, per indicare i disturbi del movimento indotti da neurolettici (discinesie tardive).

La varietà semeiologica delle discinesie co-

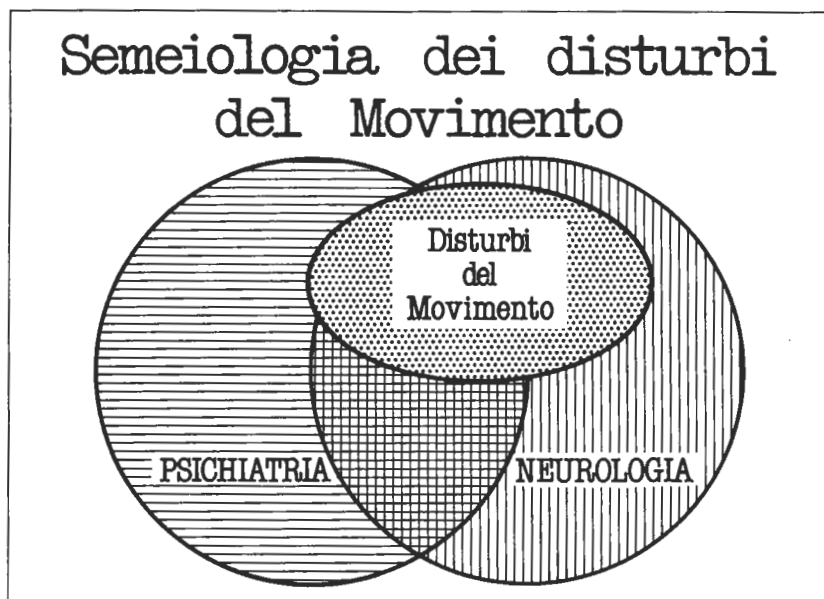


Fig. 44 - I disturbi del movimento sono contenuti quasi esclusivamente nel campo semeiologico della neurologia; tuttavia, la maggior parte del campo semeiologico dei disturbi del movimento ha anche rilevanza nella semeiologia psichiatrica.

stituisce un aspetto molto peculiare, che ha stimolato l'analisi di molti ricercatori. La categorizzazione clinica consente di distinguere le principali forme semeiologiche di movimenti involontari (il tremore, la corea, l'atetosi, il ballismo, la mioclonia, la distonia e il tic) e suggerisce che le differenze semeiologiche dipendano da cause o da meccanismi patogenetici diversi. In realtà, come si vedrà più avanti, la corea, il ballismo e l'atetosi rappresentano espressioni diverse di un'unica forma ipercinetica, che può comparire in forma tipica (la corea), in forma molto accentuata e localizzata (il ballismo), in forma distrettuale ed attenuata (l'atetosi), oppure in forma combinata (la coreoatetosi). L'identificazione semeiologica delle ipercinesie costituisce un compito non sempre facile, che si basa soltanto sull'esame clinico, poiché non esistono prove di laboratorio in grado di confermare l'identità semeiologica di quanto osservato. Questa considerazione spiega perché le diverse ipercinesie siano state riconosciute con una certa gradualità. L'identificazione del tremore risale

alla tradizione antica ed alle nozioni comuni. L'uso del termine corea in medicina risale al Cinquecento ed al Seicento. In pratica, fino al secolo scorso, la maggior parte dei disturbi del movimento sono stati classificati come coree o tremori; lo stesso tipo di generalizzazione può essere riconosciuta nelle osservazioni di persone poco esperte, come si nota, ad esempio, nella raccolta dell'anamnesi di pazienti con disturbi del movimento. Le osservazioni cliniche eseguite nell'Ottocento e nel Novecento hanno permesso di identificare diverse nuove forme semeiologiche di ipercinesie; alcune di queste hanno mantenuto una individualità clinica, altre, invece, hanno rappresentato descrizioni episodiche. È questo il caso, ad esempio, della corea elettrica.

Le ricerche fisiologiche, biochimiche e anatomiche dei singoli disturbi del movimento indicano che alle diverse entità semeiologiche non corrisponde sempre un solo meccanismo patogenetico. È questo il caso, ad esempio, della mioclonia, il più semplice dei movimenti in-

volontari, che si manifesta semplicemente come una brusca contrazione muscolare, ma deriva, in realtà, da forme morbose eterogenee. La comparsa di ipercinesie si associa talora a variazioni del tono muscolare e della postura, che caratterizzano il quadro semeiologico in modo così caratteristico da costituire elementi indispensabili per la diagnosi; è questo il caso, ad esempio, della rigidità parkinsoniana o della ipotonia coreica. Vi è poi il caso della distonia, che non si accompagna a variazioni del tono muscolare, ma trae il nome proprio dalla convinzione di Oppenheim (1911) che la distonia sia causata dalla combinazione di ipotonia ed ipertonìa. Queste considerazioni indicano la necessità di definire le caratteristiche delle alterazioni del tono muscolare e della postura prima di affrontare lo studio semeiologico dei disturbi del movimento.

ALTERAZIONI DEL TONO MUSCOLARE E DELLA POSTURA

Lo studio del tono muscolare pone importanti problemi terminologici, fisiopatologici e clinici. Il termine deriva dal greco *τόνος*, che significa tensione; Sherrington (1919) ha sostenuto che la parola tono sia stata usata da Galeno per designare un'attività posturale, e sia stata poi ripresa da Fabricius (Von Hilden 1646). L'uso di questo termine per descrivere l'attività muscolare deriva da Müller (1908), che ha definito il tono una "leggera tensione contrattile a riposo". Hall (1850) e Goltz (1874) hanno sottolineato il ruolo delle proiezioni afferenti sensitive cutanee nella genesi del tono muscolare. Charcot (1872-1873) ha ritenuto che il tono muscolare derivi da una leggera tensione attiva che produce una contrazione permanente; questa impostazione è stata poi accettata anche da Bennett (1887) e da Brissaud (1895).

La convinzione che esista una tensione muscolare a riposo ha permesso di definire il concetto clinico di ipotonia, osservata per la prima

volta nella tabe dorsale come "uno speciale stato di flaccidità dei muscoli" (Frenkel 1896). La possibilità che il tono muscolare possa essere alterato anche in eccesso è stata presa in considerazione solo più tardi, quando si è affermata la definizione semeiologica del tono muscolare basata sulla valutazione della resistenza opposta alla mobilitazione passiva in condizioni di riposo (Holmes 1939; Hoefer 1941). L'incremento della resistenza passiva degli arti, che oggi viene comunemente definito spasticità o ipertonìa piramidale, è stato inizialmente descritto con il termine contrattura. Infatti, secondo Charcot (1872-1873) la sindrome piramidale è caratterizzata da una ipotonia che progressivamente diviene non più valutabile a causa dello sviluppo della "contrattura piramidale". Il termine ipertonìa (*hypertonicity*) è stato introdotto nel linguaggio sperimentale dalle ricerche di Ferrier (1876), di Jackson (1881) e di Bastian (1886), volte a chiarire il ruolo svolto dal cervelletto nel controllo dell'attività riflessa spinale. In seguito, altri autori hanno cercato di distinguere, nella valutazione della resistenza passiva alla mobilitazione, una componente dovuta alla contrazione riflessa da un'altra dovuta alle proprietà intrinseche (in particolare, l'elasticità) del muscolo (McKinley e Berkwitz 1933; Weddel e coll. 1944; Broman 1949; Foley 1961; Stolov 1966; Herman 1970). Thomas e Ajuaguerra (1949) hanno distinto tre caratteristiche del tono muscolare: la "consistenza", che indica la capacità di sostegno posturale, la "passività", che indica l'ampiezza dei movimenti pendolari che le estremità compiono dopo scuotimento passivo e la "estensibilità", che indica la resistenza opposta da un muscolo rilassato allo stiramento passivo. La valutazione della resistenza passiva alla mobilitazione si basa su criteri empirici, la cui interpretazione fisiopatologica non è unanime; essa rappresenta, però, il mezzo più comunemente usato in clinica per studiare il tono muscolare.

Nel 1931, una sessione molto animata del congresso internazionale di neurologia di Ber-

na è stata dedicata alla definizione del concetto di tono muscolare. In quella occasione, Sherrington ha condannato con decisione l'uso di questa espressione. D'altra parte, un problema analogo si pone per il termine *contrattura*, che è stato utilizzato da autori francesi (Charcot 1872-1873; Brissaud 1880; Richet 1881), per indicare una contrazione attiva quale quella osservata nella sindrome piramidale. Contemporaneamente lo stesso termine è stato anche utilizzato da autori in lingua anglosassone per indicare "spasmi tonici muscolari di lunga durata" (Dana 1897). Cooper (1917) ha definito la contrattura un termine "non scientifico e inadeguato" e Gasser (1930) ha ritenuto che l'eterogeneità delle sindromi indicate con questo termine ne imponga l'abbandono. Ranson e Sams (1928) hanno coniato l'espressione "*contrattura miostatica*" per designare le condizioni di raccorciamento permanente dei muscoli osservati al di fuori di qualunque attività nervosa.

Sulla base delle considerazioni critiche avanzate da diverse fonti (Cobb e Wolff 1932; Hofer 1941; Weddel e coll. 1944; Broman 1949; Clemmesen 1951; Rushworth 1962), oggi vengono generalmente valutati solo gli ultimi due criteri di Thomas e Ajuriaguerra (1949) per definire i caratteri di normalità del tono muscolare o per identificare le ipotonie dovute a lesioni periferiche o centrali. La tensione muscolare osservata in clinica (il tono) è l'espressione delle variazioni della rigidità³⁰ e della viscosità dei muscoli in funzione del carico applicato e dei gradi di libertà del sistema (si veda: Houk e Rymer 1981). La rigidità deriva sia da componenti intrinseche del muscolo (è, in pratica, l'inverso dell'elasticità) che da meccanismi riflessi legati all'innervazione neuro-

muscolare (figura 45). La viscosità è invece una caratteristica fisica del muscolo. Questi principi possono essere naturalmente anche applicati allo studio dei muscoli lisci. Ad esempio, Bozler (1948) ha usato il termine "tono" per indicare "il grado di fluttuazione della tensione o della lunghezza [dei muscoli viscerali], a cui possono sovrapporsi brevi contrazioni". Il concetto di "tono vegetativo" si è poi ampliato fino ad includere i meccanismi omeostatici che controllano l'equilibrio tra il sistema ortosimpatico ed il parasimpatico (si veda Ferrari 1985). Da qui deriva anche l'uso del termine "*distonia neurovegetativa*", che non ha alcun rapporto con le distonie di cui si dirà più avanti.

A causa della sua imprecisione, in questo testo non verrà utilizzato il termine *ipertonìa*, che è ancora diffuso nel linguaggio clinico corrente come espressione generale, per indicare sia la spasticità (*ipertonìa piramidale* o *spastica*) che la rigidità³¹ (*ipertonìa "extrapiramidale"* o *plastica*) ed è talora confuso con la *paratonìa* (*ipertonìa da opposizione*). Nonostante il termine *spasticità* sia stato oggetto di critiche,³² così come la maggior parte dei termini che si riferiscono alle alterazioni del tono e della postura, il suo uso è avvalorato da una ricca tradizione neurofisiologica (si veda, ad esempio: Ruch 1965). Il termine *spasticità* verrà utilizzato in questo testo per indicare le alterazioni del tono che costituiscono la sindrome piramidale; queste sono caratterizzate da "un incremento della resistenza ai movimenti passivi prodotto da una riduzione della soglia di eccitabilità dei riflessi da stiramento tonico e fasico" (Holmes 1946). Il fenomeno del coltello a serramanico è un segno clinico di spasticità. Il termine *rigidità* indica, inve-

30. In questo capoverso il termine rigidità è utilizzato per indicare le caratteristiche fisiche del muscolo, cioè la *stiffness*, che sono paragonabili a quelle di una molla. Non vi è alcuna relazione con la terminologia clinica omonima.

31. L'uso del termine *ipertonìa*, come sinonimo di rigidità, implica in sostanza l'accettazione dell'ipotesi che la rigidità sia dovuta ad un'accentuazione del riflesso tonico miotatico (Hoffman 1934; Wiesendanger 1972), il che, come si vedrà, è vero solo in parte.

32. Broman (1962) ha sottolineato che la definizione di spasticità è divenuta così vasta da essere inaccettabile, poiché, come commentano Pedersen e Arlien-Sborg (1972), ciascun autore utilizza una sua definizione personale.

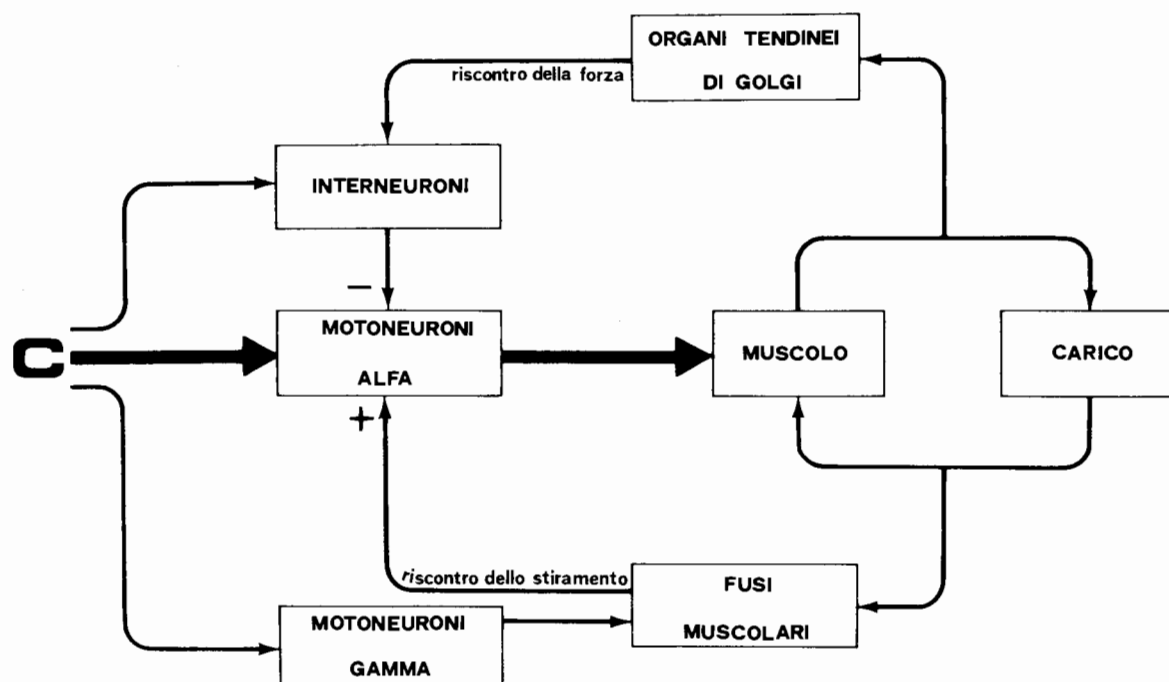


Fig. 45 - La rigidità muscolare è sotto il controllo retroattivo delle variazioni di forza e di lunghezza applicate al muscolo. Questo schema semplifica le condizioni reali ed indica che il carico produce sia variazioni di lunghezza che di tensione dei muscoli. Le variazioni di lunghezza sono percepite dai fusi muscolari, la cui innervazione sensitiva facilita (come indicato dal segno +) l'attività dei motoneuroni alfa che innervano il muscolo. Le variazioni di tensione sono percepite dagli organi tendinei di Golgi, che inibiscono i motoneuroni alfa mediante l'azione di interneuroni (come indicato dal segno -). I segnali centrali di controllo (C) possono influenzare sia il circuito sensibile alle variazioni di lunghezza (poiché agiscono sui fusi attraverso i motoneuroni gamma), che quello sensibile alle variazioni di forza (poiché agiscono sugli interneuroni inibenti). Da Carew (1985), con modifiche.

ce, un incremento della resistenza ai movimenti passivi prodotto da un'accentuazione dei riflessi transcorticali. La rigidità non si manifesta con il segno del coltello a serramanico, poiché è caratterizzata da una resistenza uniforme e continua per tutto l'arco dello stiramento passivo di un'articolazione. Il fenomeno della ruota dentata³³ è un segno clinico di rigidità.

La rigidità può essere valutata con la mobilizzazione passiva degli arti. Nella maggior parte dei pazienti è presente per tutta l'estensione del movimento passivo, ha una intensità costante sia nei muscoli flessori che in quelli estensori ed è interrotta regolarmente (con frequenza di 5-6 Hz) dal fenomeno della ruota dentata. La rigidità persiste per tutto il tempo dello stiramento passivo di un'articolazione ed

33. Il fenomeno della ruota dentata è detto impropriamente anche troclea (un vocabolo che deriva dai termini greco τροχίλια e latino *trochlea* e significa puleggia); esso accompagna in modo così caratteristico la rigidità nelle sindromi rigido-acinetiche, da giustificare l'espressione "rigidità con segno della ruota dentata" (*cogwheel rigidity*, secondo l'uso inglese). È possibile, però, che la patogenesi di questo segno sia indipendente da quella della rigidità e sia invece da ricondurre alla fenomenologia del tremore (Barbeau 1986).

è, in genere, indipendente dalla sua velocità. In alcuni pazienti è possibile osservare che la resistenza allo stiramento passivo è tanto maggiore quanto minore è la sua velocità; in altri casi, invece, la mobilitazione passiva produce una contrazione paradossale dei muscoli raccorciati (fenomeno di Westphal o reazione di accorciamento). Angel (1983) ha osservato che la reazione di accorciamento non rappresenta un fenomeno paradossale, poiché deriva dall'accentuazione del riflesso di accorciamento fisiologico. La rigidità interessa in modo sostanzialmente equivalente sia i distretti prossimali che quelli distali degli arti ed è accentuata dai movimenti degli arti controllati (sia volontari, che passivi), dalla tensione emotiva e dall'ansia.

La **postura** è definita come la posizione assunta dal corpo nello spazio e mantenuta in modo attivo contro le forze che tendono a modificarla, prima, tra tutte, la forza di gravità. La postura è influenzata dal tono muscolare, come già dimostrato da Liddell e Sherrington (1924), ma non ne rappresenta un effetto diretto, come hanno sostenuto Thomas e Ajuaguerra (1949) quando hanno definito la "consistenza del tono muscolare". Pertanto in questo testo non verrà utilizzata l'espressione tono posturale, che può generare confusione. La postura somatica viene mantenuta nei mammiferi anche per mezzo di riflessi posturali, che sono normalmente difficili da misurare, ma risultano evidentemente alterati in condizioni patologiche. Nei paragrafi che seguono si cercherà di riassumere l'evoluzione storica delle conoscenze sulla fisiopatologia del tono e della postura, che costituiscono un ricco bagaglio culturale per ogni neurologo e rappresentano le premesse delle conoscenze attuali. Il lettore si accorgerà che l'uso dei termini è talora diverso da quanto è stato appena definito (ad esempio: "rigidità decerebrata") poiché riflette la nomenclatura sperimentale usata dai ricercatori.

Fisiopatologia del tono muscolare

I meccanismi riflessi

Fino a che Fulton e Kennard (1934) non hanno dimostrato la possibilità di produrre una sindrome spastica nei primati mediante lesioni della corteccia cerebrale, il miglior modello animale per studiare la spasticità è stato offerto dai gatti decerebrati. Mezzo secolo dopo la prima definizione dei riflessi nervosi e dell'arco riflesso (Hall 1833), gli esperimenti di Sherrington (1898, 1909), eseguiti su gatti decerebrati, hanno dimostrato che il tono muscolare rappresenta un fenomeno riflesso, prodotto dal continuo flusso di impulsi afferenti dai fusi muscolari, che attivano i motoneuroni alfa e gamma. La definizione della rigidità decerebrata come di una condizione caratterizzata dall'accentuazione patologica del tono muscolare ha conferito al concetto di tono un importante ruolo per studiare sia le attività posturali che la fenomenologia della spasticità. In quell'epoca le interpretazioni fisiologiche erano centrate sul concetto di retroazione negativa, che è stato ormai integrato nel concetto di analisi cibernetica dei sistemi di controllo (Houk e Rymer 1981). Gli esperimenti di Liddell e Sherrington (1924) hanno identificato il riflesso da stiramento (o miotatico, dal greco *μῦς*, muscolo, e *τείνω*, distendere), che è prodotto nel gatto decerebrato dallo spostamento attivo di un muscolo in estensione. Il riflesso è costituito da: (1) una componente fasica, di breve durata e forte intensità, che è attivata da variazioni nella lunghezza del muscolo (reazione di allungamento), e (2) una componente tonica, più debole e prolungata, che è attivata dallo stiramento del muscolo (reazione di stiramento). In seguito, è stato osservato che questi riflessi possono essere attivati anche da altre manovre, quali l'interruzione di una reazione di accorciamento, la stimolazione elettrica delle fibre afferenti dal muscolo, la stimolazione vibratoria dei recettori muscolari e, con effetto opposto, la riduzione del carico muscolare. L'epiteto miotatico

è da preferire a quello di propriocettivo, poiché, nella classificazione di Sherrington, i riflessi propriocettivi sono quelli di origine vestibolare. Il substrato anatomico del riflesso miotatico spinale è costituito da una via afferente e da una efferente, che si integrano a livello del midollo spinale e sono soggette all'influsso del controllo sovrasegmentale discendente.

Il meccanismo del controllo riflesso dell'attività muscolare segmentale è stato approfondito con l'identificazione della struttura sinaptica dell'arco nervoso, e con lo studio del ruolo svolto dai motoneuroni alfa e gamma (si veda Carew 1985) (figura 45). Non è facile, però, estrapolare i dati sperimentali a quanto accade nell'uomo vigile in condizioni di riposo. Esiste una certa somiglianza tra i dati sperimentali e le condizioni di alcuni muscoli impegnati nel mantenimento della postura eretta (ad esempio, gli estensori spinali, l'ileoipoas e il soleo), che sono caratterizzati da un'attività elettrica continua o intermittente (Basmajian 1974). D'altra parte, non è stato dimostrato che l'attività posturale di questi muscoli sia dovuta ad un riflesso segmentale da stiramento (Gurfinkel e coll. 1976; Burke e Eklund 1977), né vi è una dimostrazione che l'afflusso di proiezioni afferenti dai fusi determini il tono muscolare a riposo. Il problema è reso ancora più complesso dalla dimostrazione che i fusi neuromuscolari non presentano alcuna attività tonica sia negli arti a riposo (Vallbo 1974), che nei muscoli della gamba in soggetti che mantengono una posizione ortostatica rilassata (Burke e Eklund 1977). Le variazioni di resistenza allo stiramento passivo dei muscoli inattivi, che compaiono sia in soggetti diversi che in uno stesso individuo in condizioni diverse, non dipendono solo e necessariamente dal riflesso miotatico. Infatti, qualora si escludano o si trascurino variazioni delle caratteristiche intrinseche dei muscoli, è possibile ipotizzare almeno

altri due meccanismi per questo fenomeno: (1) una diversa sensibilità dei fusi neuromuscolari (conseguente a diversi livelli di attività dei neuroni fusimotori), oppure (2) una diversità di risposta dei gruppi di motoneuroni localizzati nel midollo spinale.

La prima descrizione delle componenti a lunga latenza del riflesso miotatico si deve a Hammond (1955), che ha eseguito registrazioni elettromiografiche in muscoli sottoposti a movimenti bruschi. In seguito, Phillips (1969) ha ipotizzato che le componenti tardive siano l'espressione di un arco riflesso polisinfattico che attraversa la corteccia cerebrale. Questa ipotesi è stata poi confermata da Marsden e coll. (1972, 1973, 1976b), che hanno osservato in dettaglio la fenomenologia delle componenti tardive registrate nei muscoli dopo l'attivazione del riflesso da stiramento.³⁴ Le componenti tardive possono essere identificate in base alla latenza di comparsa, che è molto maggiore di quella che caratterizza i riflessi spinali, ma è più breve di quella necessaria per una semplice contrazione volontaria in risposta a un ordine. L'analisi computerizzata, lo studio delle medie ottenute in più registrazioni (Tatton e coll. 1975; Marsden e coll. 1978; Mortimer e Webster 1978) e la stimolazione elettrica dei nervi periferici (Upton e coll. 1971; Milner-Brown e coll. 1975) hanno permesso di individuare la presenza di tre componenti principali di attività riflessa: si tratta delle onde convenzionalmente denominate M1, M2 e M3 (Lee e Tatton 1975), che sono presenti, con un aspetto analogo, sia nell'uomo che nelle scimmie (Tatton e coll. 1978). Vi sono molti dati a favore dell'ipotesi che le componenti con latenza lunga (e, in particolare, le onde M2 e M3) siano l'espressione, almeno in parte, di riflessi polisinfattici che attraversano la corteccia cerebrale (per una discussione di questa e di altre ipotesi interpretative, si veda: Tatton e coll. 1978; Wiesendanger 1978). In particolare, è an-

34. Brooks (1986) ritiene non appropriato l'uso del termine riflesso per indicare le componenti tardive, poiché, per evidenziare queste componenti, è necessario compiere un movimento volontario.

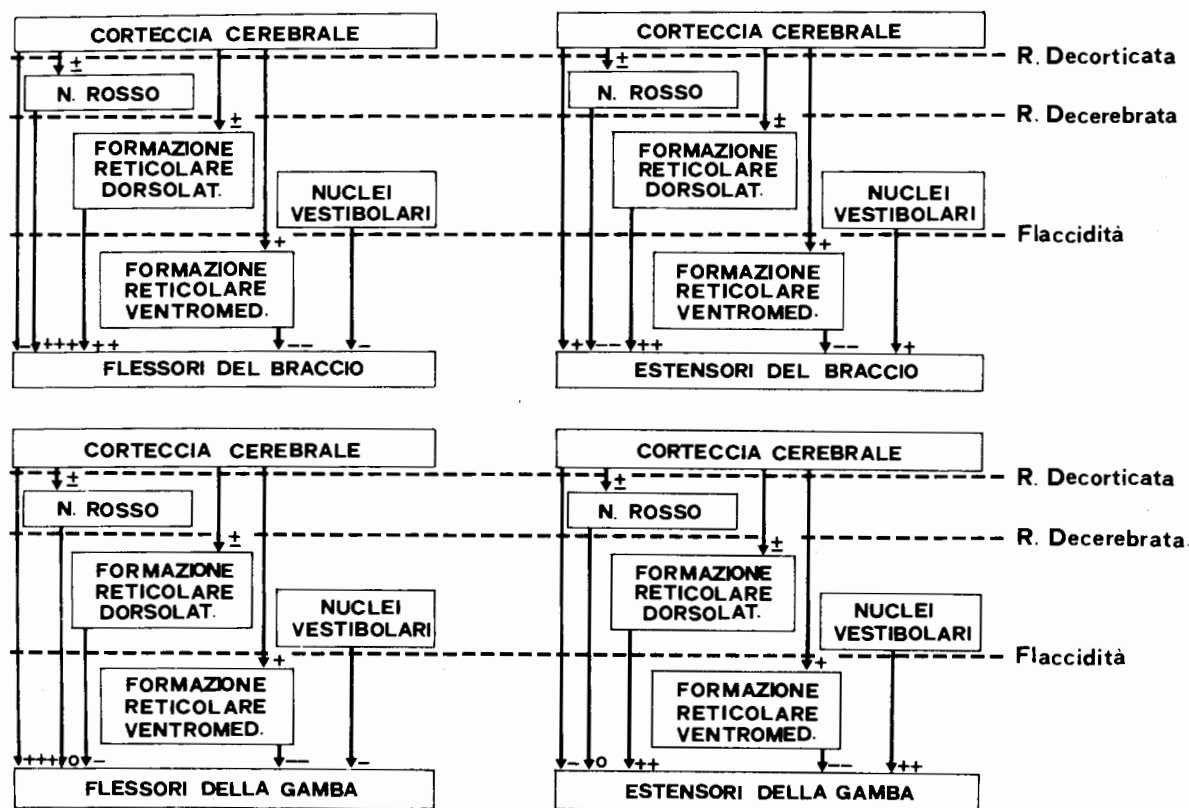


Fig. 46 - Interpretazione schematica degli effetti prodotti sul tono muscolare e sulla postura da sezioni del tronco encefalico eseguite a livelli diversi. Le sezioni del tronco che producono rigidità decorticata, rigidità decerebrata e flaccidità interrompono un numero progressivamente maggiore di proiezioni discendenti. L'azione esercitata da tali proiezioni è indicata da segni positivi (+), che indicano eccitazione, da segni negativi (-), che indicano inibizione, o dal valore zero, che indica nessuna attività. Le conseguenze di ciascuna delle tre lesioni, indicate qui in modo schematico, possono essere interpretate mediante la somma algebrica degli effetti residui. Ad esempio, nei pazienti decerebrati tutte le estremità sono in estensione, in quelli decorticati le gambe sono in estensione e le braccia sono in flessione. La differenza tra queste due condizioni è giustificata essenzialmente dal fatto che il nucleo rosso è dotato prevalentemente di collegamenti con i metameri spinali rostrali; pertanto, nelle sezioni eseguite caudalmente al nucleo rosso viene perduta l'azione esercitata da questa struttura sulla muscolatura dell'arto superiore, e vi è poca o nessuna variazione a carico degli arti inferiori. L'azione qui imputata ai nuclei vestibolari è svolta prevalentemente dal nucleo vestibolare laterale. Da Daube e Sandok (1978).

cora valida l'ipotesi che le componenti con latenza breve corrispondano all'attività riflessa spinale (Hammond 1955), e che le componenti con latenza lunga (in modo particolare la componente M2) siano generate da vie che attraversano la corteccia motoria (riflesso transcorticale) (Marsden e coll. 1972, 1973, 1977; Tatton e coll. 1975; Adam e coll. 1976). Le risposte provocate dal movimento del polso hanno una latenza media di 30 ms (M1, riflesso

spinale), 50 ms (M2, componente con latenza media) e di 80 ms (M3, componente con latenza lunga); le analoghe risposte della gamba hanno una latenza molto più lunga in relazione alla necessità di percorrere quasi tutto il midollo spinale. Le componenti M2 e M3 sono talora fuse in un'onda unica denominata M2-3. Le componenti di lunga latenza costituiscono l'arco riflesso transcorticale, che ha una notevole importanza nella patogenesi di

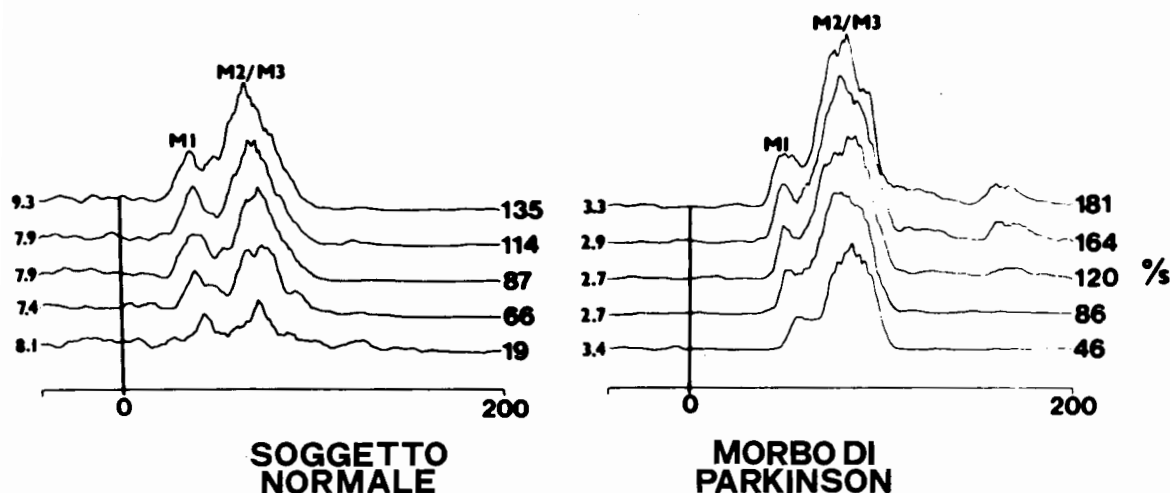


Fig. 47 - I riflessi transcorticali di un soggetto normale e di un paziente con morbo di Parkinson. Ogni traccia rappresenta la media di più tracce elettromiografiche registrate con elettrodi di superficie nei muscoli flessori, in risposta a movimenti passivi del polso, prodotti in sequenze con rapporto cronologico irregolare. I numeri posti a sinistra di ciascuna traccia indicano quale percentuale dell'attività elettromiografica registrata durante una contrazione volontaria massimale sia costituita dall'elettromiografia di base. I numeri posti a destra di ciascuna traccia indicano la velocità media dell'articolazione (in gradi al secondo) durante i primi 30 ms del movimento che evoca la risposta. Da Lee e coll. (1983).

talune alterazioni del movimento e, in particolare, della rigidità (figura 47). In taluni distretti di particolare importanza per la destrezza motoria (ad esempio, nella mano dell'uomo, ma non in quella delle scimmie) il riflesso transcorticale prevale sul quello spinale (Marsden e coll. 1983b).

Spasticità

Le ricerche volte a provocare sindromi piramidali sperimentali (di cui si è già fatto cenno nel primo capitolo; si veda pag. 3) hanno mostrato la difficoltà di riprodurre sperimentalmente la spasticità; da qui sono derivati i tentativi di produrre la sintomatologia clinica completa che caratterizza la sindrome piramidale nell'uomo. Fulton e Kennard (1934; si veda anche: Fulton 1949) hanno osservato nello scimpanzé che l'asportazione isolata dell'area 4 di Brodmann produce flaccidità e il segno di Babinski, mentre l'ablazione combinata del-

le aree 4 e 6 produce una evidente spasticità e la comparsa dei segni di Rossolimo e di Hoffmann. Pertanto essi hanno affermato che la spasticità (o ipertonìa spastica) sia dovuta alla lesione del "sistema extrapiramidale di origine corticale" (Fulton e Kennard 1934), del quale l'area 6 farebbe parte. L'uso di questa definizione, che ricalca comunque l'impostazione anatomoclinica di Vogt e Vogt (1907, 1919), ha portato gli autori ad affermare, con un bisticcio di parole, che la spasticità piramidale sia, in realtà, una spasticità extrapiramidale.

Siccome le piramidotomie (cioè le sezioni delle piramidi bulbari) producono flaccidità (Hines 1943; Tower 1944), è necessario ritenere che il contingente proveniente dall'area 6 (e forse anche da altre regioni della corteccia frontale) sia contenuto nel fascio piramidale a livello della capsula interna (ove può essere lesa dalle lesioni capsulari, che generalmente producono spasticità) e se ne distacchi prima di raggiungere le piramidi bulbari. La

spasticità è probabilmente causata dalla perdita del controllo esercitato da alcune componenti del fascio piramidale sui neuroni reticolospinali situati nel ponte. Da queste considerazioni deriva l'impostazione di Magoun e Rhines (1947), i quali hanno affermato che la spasticità ha un'origine sovrastatale e deriva da un'alterazione dell'equilibrio tra le influenze facilitanti e quelle inibenti dirette al midollo spinale. In seguito, Granit e Kaada (1952) hanno studiato gli effetti prodotti dalla stimolazione di numerose formazioni centrali sull'attività dei motoneuroni spinali gamma e hanno osservato che la via reticolospinale ha, in particolare, un'azione inibente. Da queste e da altre ricerche deriva l'idea che, alla distinzione dualistica, ormai anacronistica, tra la via piramidale (il fascio corticospinale) e le vie extrapiramidali (di cui farebbe parte il fascio reticolospinale), corrisponda la distinzione, anch'essa oggi obsoleta, tra l'ipertonìa piramidale (da innervazione dei motoneuroni gamma) e l'ipertonìa extrapiramidale (da innervazione dei motoneuroni alfa) (Brooks 1986).

Rigidità

I primi studi sulla rigidità hanno tratto spunto dalle tesi sherringtoniane sulla natura riflessa dell'incremento del tono muscolare. Walshe (1924) ha osservato che l'iniezione intramuscolare di procaina in pazienti affetti da morbo di Parkinson è in grado di abolire localmente la rigidità, senza alterare la forza muscolare; siccome questo anestetico agisce essenzialmente sulla funzione afferente di derivazione fusale, Walshe ha ritenuto che la rigidità sia conseguente all'iperattività dei riflessi miotatici. La conclusione è, però, evidentemente viziata dal contesto culturale allora prevalente, poiché, l'esperimento di Walshe indica soltanto che l'integrità dell'arco riflesso è necessaria perché la rigidità parkinsoniana si ma-

nifesti. Gli esperimenti successivi hanno dato vita a tre fondamentali interpretazioni della rigidità, basate sull'attività dell'arco riflesso sherringtoniano. (1) La rigidità dipende da un incremento di risposta delle terminazioni fusali ai movimenti eseguiti dall'esaminatore, che provocano un incremento del flusso di informazioni afferenti eccitanti dirette ai motoneuroni gamma. Vi sono dati pro e contro questa ipotesi: infatti, alcuni ricercatori hanno riscontrato nel morbo di Parkinson un incremento di attività dei motoneuroni gamma (Rushworth 1960; Dietrichson 1971a, b; Wallin e coll. 1973; Wallin e Hagbarth 1978), mentre altri hanno osservato una riduzione (Hassler 1978) o nessuna variazione della loro attività in confronto ai controlli normali (Landau e coll. 1960; Yap 1967; Andrews e coll. 1972). (2) La rigidità dipende da un incremento di eccitabilità dei motoneuroni alfa, conseguente ad un aumento della convergenza su di essi di informazioni eccitanti provenienti da elementi nervosi esterni al circuito riflesso; in questo modo, perciò, si suppone che l'arco afferente sia dotato di una normale soglia di eccitabilità e che la rigidità derivi da un aumento della risposta dei motoneuroni alfa a stimoli afferenti normali, di qualunque origine. Le ricerche che sembrano confermare questa ipotesi suggeriscono, infatti, che la rigidità sia dovuta alla presenza di un incremento prolungato dell'attività sopra-segmentale che eccita i motoneuroni alfa (Landau e coll. 1966; Yap 1967; Zandler e coll. 1967; Fu e coll. 1978). Tuttavia, la dimostrazione che nel morbo di Parkinson esista una iperattività dei motoneuroni spinali (sia dei motoneuroni gamma che di quelli alfa) non spiega la presenza di alterazioni selettive di talune funzioni riflesse che dipendono dalle proiezioni afferenti dai fusi. In questa forma morbosa, infatti, vi è un normale riflesso miotatico fasico (Dietrichson 1971a; McLellan 1973),³⁵ ma il posizionamento dei muscoli in estensione, che evoca il riflesso miotatico to-

35. Questo dato è in accordo con l'esperienza clinica che mostra la presenza di riflessi osteotendinei normali nei pazienti parkinsoniani.

nico, genera una forte rigidità ed è accompagnato da un netto incremento di attività elettromiografica (Denny-Brown 1960; Rushworth 1961; Dietrichson 1971b; Andrews e coll. 1972). La caratteristica selettività della rigidità suggerisce la possibilità che questa sia generata da riflessi polisinnaptici, attivati dalla risposta di stiramento o dal riposizionamento articolare. Da qui deriva l'ipotesi che (3) la rigidità dipenda da una alterazione delle proiezioni afferenti agli interneuroni che connettono l'arco afferente miotatico con i motoneuroni alfa; in questo modo non si realizza un'iperattività generalizzata dei motoneuroni alfa, ma un loro incremento selettivo, conseguente all'attivazione di quei circuiti riflessi contenenti interneuroni divenuti ipereccitabili.

In sintesi, gli esperimenti fisiologici hanno nel loro complesso escluso che la rigidità dipenda da meccanismi riflessi spinali. Alla notazione clinica che i riflessi osteotendinei sono normali fa riscontro la dimostrazione che nei pazienti parkinsoniani l'eccitabilità dei motoneuroni spinali (misurata in base al rapporto tra riflesso H e riflesso M) è normale, oppure è accentuata in modo non significativo (Angel e Hoffmann 1963; Dietrichson 1971b). Il riflesso tonico vibratorio, che è attivato dalle vie afferenti Ia, ha una morfologia sovrapponibile a quella osservata nei soggetti di controllo (Hagbarth e Eklund 1968; Lance e coll. 1973).

La rigidità scompare o si riduce qualora sia lesa l'integrità del fascio corticospinale o delle radici spinali posteriori (Putnam e Herz 1950; Fields 1958): queste osservazioni indicano che il meccanismo patogenetico richiede l'integrità sia del fascio corticospinale che dell'arco riflesso spinale. È possibile ridurre o abolire la rigidità anche mediante l'interruzione dell'ansa lenticolare oppure con una lesione della porzione mediale del globo pallido o del

nucleo lateroventrale del talamo (Fields 1958), cioè del sistema proiettivo pallido-talamo-corticale. Questi dati indicano complessivamente che la rigidità si realizza attraverso un iperafflusso di dati dai gangli motori alla corteccia motoria, con la conseguente alterazione dell'informazione trasmessa lungo il fascio corticospinale.

I dati sperimentali sono in accordo con questa interpretazione. In primo luogo, è stato dimostrato che il nucleo ventrolaterale del talamo esercita un'azione facilitante sui motoneuroni alfa, e inibente sui motoneuroni gamma, probabilmente attraverso il fascio corticospinale. Stern e Ward (1960) hanno studiato per primi gli effetti della stimolazione di questo nucleo talamico nel gatto anestetizzato con barbiturici, e hanno osservato che la stimolazione elettrica produce una inibizione molto caratteristica dell'attività dei fusi neuromuscolari controlaterali; ad esempio, una stimolazione di 5 secondi (50 Hz) è in grado di abolire l'attività fusale per un periodo di 50 secondi. L'integrità della corteccia sensorimotoria è indispensabile perché questo effetto si osservi, il che indica che l'azione si attua attraverso le proiezioni talamocorticali del nucleo stimolato. Gli stessi ricercatori hanno osservato che la stimolazione del globo pallido produce un effetto simile. Shimazu e coll. (1962) hanno osservato che, nel corso di una anestesia profonda, la stimolazione del globo pallido, della capsula interna o del nucleo caudato inducono un aumento dell'attività fusale dei muscoli flessori e una inibizione di quella degli estensori; qualora si pratichi una anestesia leggera, si può invece osservare un'attività facilitante non reciproca sia nei muscoli flessori che in quelli estensori, indipendentemente dalla intensità della stimolazione. Ward e Stern (1963) hanno studiato nell'uomo l'effetto della stimolazione del nucleo ventrolaterale sui riflessi miotatici³⁶ e hanno osservato che, in assenza di anestesia, questa stimolazione inibisce

³⁶ Il riflesso miotatico rappresenta un indice efficace dell'attività dei motoneuroni gamma, a patto che non vi siano variazioni della eccitabilità dei motoneuroni alfa.

o sopprime il riflesso patellare controlaterale, in accordo con quanto osservato sperimentalmente nel gatto. Sia i gangli motori che il nucleo ventrolaterale del talamo esercitano anche un controllo sull'attività alfa. Stern e Ward (1962) hanno osservato che, in gatti curarizzati e non anestetizzati, la stimolazione del globo pallido produce facilitazione nei motoneuroni alfa di entrambi i lati. Quest'azione non è modificata dalla rimozione della corteccia sensorimotoria; pertanto, è probabile che essa non sia mediata dalla via pallido-talamica. La stimolazione del nucleo ventrolaterale del talamo, invece, produce una facilitazione dei motoneuroni alfa controlaterali, che dipende dalla integrità della corteccia sensorimotoria ed è ridotta o abolita dai barbiturici. Sasaki e Tanaka (1964) hanno eseguito registrazioni intracellulari dei motoneuroni alfa e hanno confermato che la stimolazione del nucleo ventrolaterale produce potenziali eccitanti simili a quelli conseguenti a stimolazione della decussazione piramidale, della formazione reticolare bulbopontina e del nucleo dentato. La latenza dell'effetto fisiologico varia, però, in relazione al sito della stimolazione.

I tentativi di riprodurre la rigidità mediante lesioni cerebrali hanno fornito risultati alquanto insoddisfacenti in più di una specie, poiché, nei casi in cui compaiono alterazioni del tono queste sono in genere di tipo spastico (Fulton e Kennard 1934; Granit 1955). D'altra parte, bisogna considerare che le lesioni del tegmento ventromediale, che producono tremore, si associano frequentemente a ipotonia (Poirier 1960; Poirier e coll. 1966, 1969), un dato che è stato anche osservato nei casi di parkinsonismo secondari a lesioni traumatiche del mesencefalo (Kremer e coll. 1947). Nelle scimmie è talora possibile osservare rigidità, ipocinesia e tremore degli arti in seguito ad estese lesioni bilaterali della porzione superiore del ponte e del mesencefalo (Ward e coll. 1948; Poirier 1960). Si tratta, comunque, di lesioni troppo estese perché si possano trarre conclusioni anatomofunzionali specifiche.

Più recentemente è stato osservato che nel morbo di Parkinson le componenti tardive (M2, M3) del riflesso miotatico sono selettivamente ritardate rispetto alle componenti precoci (M1); in particolare, è possibile osservare un significativo allargamento della componente M2-3 generata dal movimento del polso (Lee e coll. 1983). È stato anche osservato che i pazienti parkinsoniani soffrono di una riduzione della capacità di modulare l'attività dei riflessi transcorticali in funzione dei movimenti volontari. Quando il soggetto si oppone attivamente ad uno spostamento articolare la componente M2-3 è indistinguibile da quella misurata durante lo stiramento passivo. È stato perciò ipotizzato che l'incapacità di incrementare volontariamente l'attività riflessa di lunga latenza costituisca il correlato fisiopatologico della rigidità (Lee e Tatton 1975; Tatton e Lee 1975). Questa ipotesi è stata confermata da Mortimer e Webster (1978, 1979), i quali hanno osservato che il ritardo delle componenti tardive del riflesso miotatico è in correlazione diretta con l'intensità della rigidità. Il riflesso transcorticale non attraversa i gangli motori, ma è verosimilmente inibito dalla normale attività di questi. Pertanto, è possibile affermare che il meccanismo della rigidità si basi sulla disinibizione dei riflessi di lunga latenza (Berardelli e coll. 1983; Rothwell e coll. 1983b). Il fenomeno opposto avviene, invece, nella malattia di Huntington, in cui si osserva una riduzione o la scomparsa dei riflessi miotatici di lunga latenza (Lee e Tatton 1975; Noth e coll. 1983, 1985; Thompson e coll. 1988). Pertanto, è possibile affermare che la spasticità è caratterizzata da un'accentuazione dell'arco riflesso spinale conseguente ad un'alterazione del controllo discendente soprasegmentale, la rigidità, invece, è caratterizzata da un'alterazione (un'accentuazione, nel parkinsonismo, o una riduzione, nella corea) dell'arco riflesso transcorticale (figura 48).

Quali sono le cause che producono un'accentuazione dell'arco riflesso transcorticale e quindi la comparsa di rigidità? L'arco riflesso transcorticale non attraversa i gangli mo-

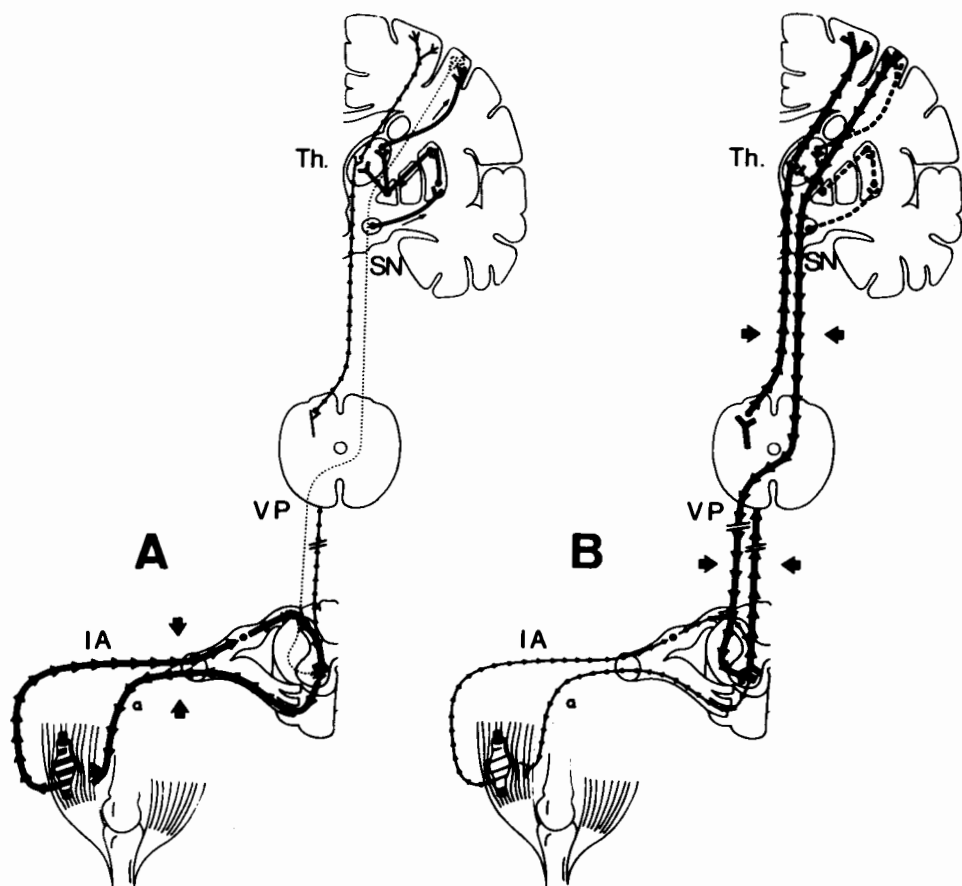


Fig. 48 - Rappresentazione schematica delle alterazioni riflesse che producono la rigidità e la spasticità. **A.** Nella spasticità, c'è un'iperattività dell'arco riflesso miotatico (frecce) causata dalla perdita o da una riduzione del controllo inibente discendente (linea punteggiata). **B.** Nella rigidità, l'arco riflesso spinale funziona in modo normale, ma c'è una ipereccitabilità del riflesso transcorticoale (frecce) causata da una riduzione del controllo esercitato dai gangli motori (linee tratteggiate): **Abbreviazioni:** a, motoneuroni α ; IA, fibre afferenti dai fusi; SN, sostanza nera; Th, talamo; VP, fascio corticospinale. Da Delwaide e coll. (1986).

tori, mentre le alterazioni che producono la rigidità sono certamente localizzate nei gangli motori. Secondo DeLong e coll. (1986) vi sono ormai dati sufficienti per affermare l'esistenza di un rapporto causale diretto tra la modificazione delle informazioni efferenti dai gangli motori e la comparsa di rigidità. Essi ritengono che il meccanismo patogenetico implichi un'alterazione dell'attività tonica dei neuroni localizzati nella parte mediale del globo pallido, che produce un incremento dell'attività riflessa soprasegmentale ed un'attenua-

zione del riflesso tonico da stiramento. La causa principale di questo fenomeno risiede nella perdita di attività dei neuroni nigrostriatali e nelle conseguenti alterazioni dell'attività dei circuiti a retroazione che collegano i gangli motori (si veda pag. 105). In sintesi, quindi, il morbo di Parkinson ed i parkinsonismi sono caratterizzati da un'alterazione del flusso di informazione attraverso i gangli motori, che si associa ad un'alterazione dei meccanismi di programmazione motoria (da cui deriva l'acinesia, come si dirà più avanti) e ad un'iperat-

tività dei riflessi transcorticali (da cui deriva la rigidità).

Fisiopatologia del controllo posturale

Basandosi su ricerche condotte su gatti decerebrati, Sherrington (1898) ha ipotizzato che il riflesso miotatico sia alla base del mantenimento della postura ("tono posturale"). Questa ipotesi oggi non è più accettata, poiché è stato dimostrato che il sistema nervoso centrale dei mammiferi possiede numerosi riflessi posturali statici e di raddrizzamento, che consentono di eseguire adeguamenti automatici del capo e del corpo in risposta a stimoli ambientali e propriocettivi. I **riflessi di raddrizzamento** sono risposte motorie fasiche che riconducono l'organismo nella posizione normale che questo aveva prima che il suo orientamento posturale fosse stato modificato da forze esterne o da movimenti volontari (Magnus 1926). I **riflessi posturali statici** (che comprendono il riflesso tonico del collo, i riflessi lombari e labirintici, il riflesso di estensione crociata e le reazioni di sostegno locale) sono caratterizzati da atteggiamenti posturali fissi che vengono mantenuti per la durata dello stimolo (tattile, propriocettivo o labirintico) che li ha provocati (Magnus 1926). Sia i riflessi di raddrizzamento che quelli posturali statici sono mediati principalmente da vie discendenti che originano nel tronco. A questa regola generale fanno eccezione il riflesso di raddrizzamento visivo, che dipende dalle proiezioni afferenti che giungono alla corteccia visiva, e alcuni riflessi statici segmentali e intersegmentali, che sono integrati interamente a livello spinale. Negli animali adulti in stato di coscienza e, particolarmente, nei primati è possibile osservare che di norma questi riflessi sono aboliti o modificati dall'azione delle vie corticali e sottocorticali discendenti. Anche in presenza di queste influenze inibenti, nelle scimmie è normalmente possibile evocare tutti i riflessi di raddrizzamento (Magnus 1926); nell'uomo sono state osservate caratteristiche analoghe mediante l'uso di registrazioni elettromiografiche,

che hanno permesso di apprezzare l'attività di alcuni riflessi statici posturali (tonico del collo, lombare e labirintico), che in condizioni normali sono in gran parte subliminali (Tokizane e coll. 1951).

Le lesioni del tronco encefalico sottraggono i riflessi posturali statici al controllo corticale e sottocorticale, il che provoca lo sviluppo di variazioni esagerate del tono e della postura in relazione a minimi stimoli ambientali. Questa condizione è stata descritta in dettaglio all'inizio del secolo da Sherrington (1898, 1909), il quale ha osservato che, sia nei primati che in altre specie di mammiferi, la sezione del mesencefalo a livello intercollicolare produce una condizione che egli ha definito "rigidità decerebrata". Gli animali decerebrati sono caratterizzati da una netta prevalenza dei muscoli estensori, che colpisce il collo e le estremità, sicché la testa e gli arti sono spinti all'indietro e tenuti in estensione forzata contro la gravità, quando il tronco venga sospeso in posizione prona. In seguito è stato osservato che lo stato decerebrato può essere prodotto da una sezione del tronco situata caudalmente al nucleo rosso e rostralmente ai nuclei vestibolari (Magnus 1926). Le sezioni unilaterali producono solo segni ipsilaterali, che possono essere aboliti da lesioni dei nuclei vestibolari dello stesso lato (Magnus 1926). Questi dati indicano il ruolo patogenetico della perdita delle proiezioni rubrospinali nel determinare le variazioni del tono muscolare e della postura osservate nello stato decerebrato (figura 46).

L'attività motoria volontaria coinvolge continuamente i meccanismi di regolazione posturale; ad esempio, il semplice gesto di afferrare un oggetto e di applicare forza alla presa altera l'equilibrio posturale del soggetto. Pertanto, non meraviglia il fatto che l'attività motoria volontaria sia preceduta dall'attivazione dei muscoli posturali necessari a conferire stabilità al movimento (Paltsev e Elner 1967; Marsden e coll. 1978); non deve neppure meravigliare il fatto che i disturbi del movimento si accompagnino ad alterazioni dei ri-

flessi posturali: l'anomalia più comune consiste nella tendenza a cadere dopo una spinta o una trazione decisa esercitate dall'esaminatore, oppure in una perdita dell'equilibrio o del riflesso di raddrizzamento (Brock e Wechsler 1927).

Martin (1967) ha osservato che nelle malattie dei gangli motori vi è un'alterazione sia delle reazioni di ribaltamento che degli altri riflessi posturali. Dopo aver studiato nove cervelli di pazienti con parkinsonismo postencefalitico egli ha ipotizzato che la degenerazione del globo pallido (che, a suo parere, svolge un importante ruolo di integrazione mediante movimenti correttivi degli arti) sia principalmente responsabile della perdita dei riflessi di raddrizzamento e degli altri riflessi posturali. A questo proposito è indicativo anche l'esperimento condotto da Fukuda (1981), che ha addestrato per trenta giorni una gallina a restare in equilibrio ad occhi chiusi su di una altalena dotata di un movimento continuo e regolare. L'ablazione dello striato e dell'iperstriato ha completamente annullato la capacità di equilibrio così acquisita, mentre l'ablazione del verme cerebellare ha influito molto poco su questo peculiare esperimento. Anderson (1977) ha analizzato l'attività elettrica dei neuroni del putamen e del globo pallido in scimmie poste su di una sedia altalenante: la maggior parte dei neuroni del globo pallido e un numero molto esiguo di neuroni del putamen ha subito variazioni di attività durante il ribaltamento della sedia di supporto. Sulla base di questi dati è possibile affermare che il corpo striato svolga un ruolo preminente nel controllo posturale e certamente più importante di quello svolto dal cervelletto. D'altra parte Reichert e coll. (1982) hanno osservato una correlazione tra le anomalie posturali presenti nel morbo di Parkinson e la riduzione o la perdita delle risposte riflesse vestibolari, il che indica l'importanza di queste strutture nel controllo posturale.

Le caratteristiche fisiopatologiche delle alterazioni posturali osservate nel morbo di Parkinson sono state studiate da diversi autori. Traub e coll. (1980) hanno misurato le rispo-

ste posturali negli arti inferiori di pazienti parkinsoniani in posizione ortostatica: dopo aver eseguito una trazione per le braccia, essi non hanno osservato le risposte posturali di anticipazione, che in condizioni normali vengono registrate con l'elettromiografia. Nakano e coll. (1980) hanno misurato la posizione del centro di gravità del corpo e l'attività elettrica dei muscoli della gamba, prima e dopo aver spinto il paziente sul torace: nei pazienti parkinsoniani è stato misurato un intervallo significativamente più lungo del normale tra l'inclinazione all'indietro del centro di gravità e l'insorgenza di attività elettrica nel muscolo tibiale anteriore. Inoltre, negli stessi pazienti è stato osservato un intervallo medio più lungo del normale tra l'inizio del rallentamento dell'inclinazione all'indietro e l'escursione massima del tronco in direzione posteriore. Questi esperimenti permettono di affermare che nei pazienti parkinsoniani non esista un ritardo nell'insorgenza della risposta posturale, ma piuttosto una perdita di efficacia nel recuperare l'equilibrio.

Secondo Marsden (comunicazione personale) l'integrazione dei dati di fisiopatologia sperimentale con la pratica clinica porta a disegnare il diagramma a blocchi di figura 49. Il livello cronologico di intervento posturale è dato dalla sequenza di tre meccanismi di compenso posturale, che intervengono con gradualità in relazione alle esigenze: (1) la reazione di anticipazione, che programma in anticipo gli adeguamenti posturali necessari ad eseguire un movimento volontario (stimolo interno) o conseguenti al movimento ipotizzato sulla base delle informazioni visive e propriocettive (stimolo esterno); (2) i riflessi di raddrizzamento, che intervengono in modo automatico durante il movimento volontario (programmato o evocato) qualora la reazione di anticipazione sia stata inefficace o insufficiente; (3) la reazione di salvataggio, che avviene dopo la esecuzione di movimenti volontari non associati a un compenso posturale, e tende a recuperare l'equilibrio posturale. Nel caso in cui anche la reazione di salvataggio fallisca inter-

viene (4) il riflesso di protezione, che tende ad eseguire gli atti motori necessari a limitare i danni conseguenti alla caduta.

ACINESIA, IPOCINESIA E BRADICINESIA

Dei tre, il termine più antico è acinesia,³⁷ che è stato usato inizialmente come sinonimo di paralisi, per indicare una perdita di forza distrettuale. Questo uso è testimoniato dalle definizioni riportate nei testi neurologici del secolo scorso (Dana 1897) e da talune espressioni ancora citate nel *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* (Friel 1981): acinesia algica (*akinesie algère* o sindrome di Möbius; Roussy 1911), in cui è impossibile eseguire alcun movimento senza provare dolore; acinesia di O'Brien, per indicare la paralisi del muscolo orbicolare dell'occhio causata da iniezione locale di soluzioni anestetiche. Va ricordato, d'altra parte, che oggi è ancora ampiamente utilizzata l'espressione "mutismo acinetico", con la quale Cairns (1952) ha descritto una paziente colpita da un craniofaringioma che comprimeva le pareti del terzo ventricolo. La paziente di Cairns era cosciente, nonostante potesse rispondere verbalmente solo sussurrando monosillabi. In seguito, soprattutto dopo lo studio monografico di Plum e Posner (si veda la terza edizione del 1980), il concetto di mutismo acinetico è stato utilizzato da numerosi autori per descrivere pazienti privi di iniziativa verbale e motoria in seguito a lesioni frontali bilaterali, che risparmiano le vie sensorimotorie. È interessante notare che l'accento sui lobi frontali lega questo termine al meccanismo della programmazione motoria e lo avvicina al concetto di acinesia, quale è descritta nella patologia del movimento.

L'uso attuale del termine risale alle ricerche sulla encefalite letargica. La "mancanza di impulso" (*Mangel an Antrieb*) descritta originariamente in questi pazienti da Economo (1917), è stata interpretata da Hauptmann (1922) come il correlato psichico di un segno motorio elementare, presente anche nel morbo di Parkinson, da lui definito "povertà di movimento" (*Bewegungsarmut*) o, più semplicemente, "acinesia". Gerstmann e Schilder (1923a) hanno osservato la presenza di "attacchi acinetici", durante i quali è perduto l'impulso istintivo della reazione agli stimoli esterni e mancano sia i movimenti di difesa che le espressioni mimiche ad essi correlate. Jakob (1923) ha ritenuto che l'acinesia costituisca una perdita di innervazione nell'inizio dei movimenti attivi, caratterizzata dall'assenza dei movimenti automatici e dall'assenza o dalla comparsa tardiva dei "movimenti reattivi riflessi" suscitati dagli stimoli sensitivi, sensoriali o emotivi. Wilson (1925) ha misurato per primo la durata della esecuzione dei movimenti in pazienti affetti da morbo di Parkinson e da parkinsonismo postencefalitico, per riscontrare che questi sono eseguiti in modo sequenzialmente corretto, ma più lento. Egli ha descritto questo fenomeno come "rallentamento motorio" (*slowness of movement*), ma non lo ha distinto dall'acinesia, che egli ha invece definito come la "perdita o la grave riduzione dei normali impulsi a muoversi, sia di quelli di tipo volontario che di quelli spontanei" (Wilson 1925). In seguito, nel suo trattato Wilson (1940) ha usato il termine acinesia come sinonimo di immobilità, per indicare l'assenza di movimento che caratterizza condizioni patologiche diverse tra loro: alcune encefalopatie tossiche, talune forme epilettiche, il parkinsonismo postencefalitico e il morbo di Parkinson. Secondo lo stesso autore il termi-

37. È stato inizialmente utilizzato nella forma *akinesia* (*akinesia*, nella letteratura in lingua inglese), come composto privativo di *kinesis*. Ora è più comune la forma dotta, che deriva dalla parola greca *ακίνησια*, già usata da Aristotele con il significato di immobilità. Ipocinesia e bradicinesia sono invece composti di *kinesis*, introdotti successivamente nel linguaggio medico con la stessa desinenza di acinesia per semplice assonanza con questa parola. Per rispettare la prassi vigente, in questo testo si rinuncerà ad adottare le forme grammaticalmente corrette ipocinesi e bradicinesi.

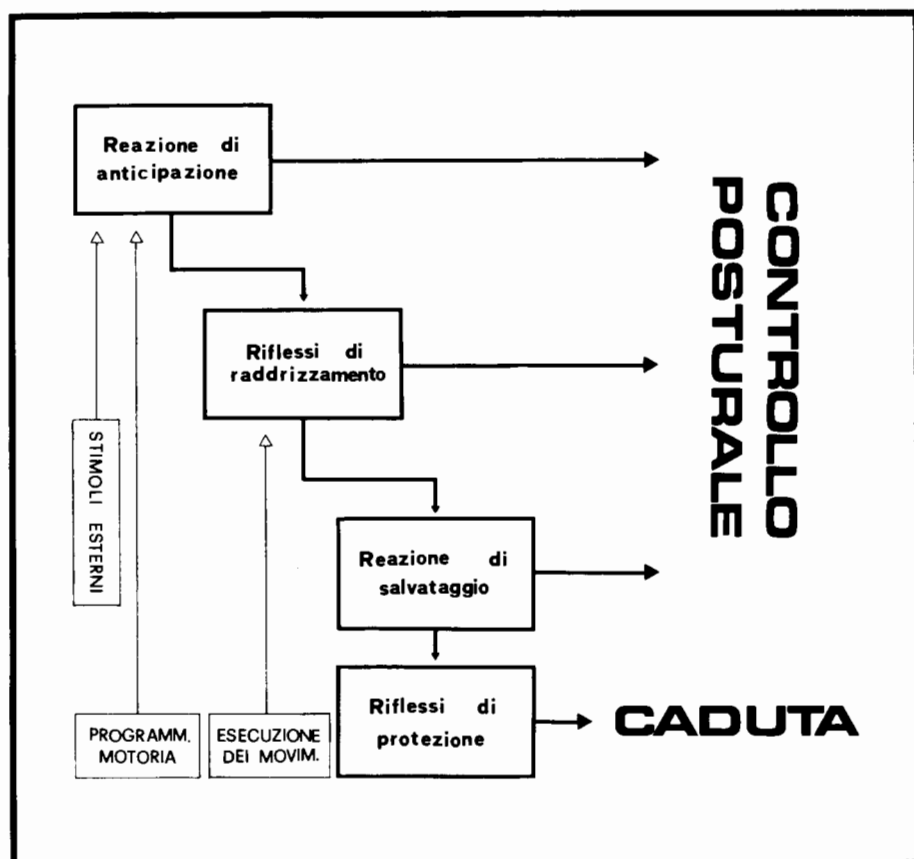


Fig. 49 - I riflessi di raddrizzamento intervengono dopo il fallimento della reazione di anticipazione, che, sotto l'influsso della programmazione motoria e degli stimoli esterni, tende a compensare la comparsa di alterazioni posturali nei movimenti in corso di programmazione. I riflessi di raddrizzamento si attivano durante l'esecuzione dei movimenti e correggono le alterazioni posturali che compaiono in relazione agli atti motori. La loro inefficacia innesca una reazione di salvataggio, che mira a recuperare il controllo posturale mediante l'esecuzione di movimenti successivi a quelli già compiuti. I movimenti attivati dalla reazione di salvataggio sono finalizzati esclusivamente al recupero dell'equilibrio posturale; essi alterano, perciò, la fluidità degli atti motori già in corso. Qualora anche la reazione di salvataggio risulti inefficace, la caduta a terra diviene inevitabile e vengono perciò attivati i riflessi di protezione, che producono movimenti finalizzati a limitare i danni conseguenti all'impatto.

ne bradicinesia va usato per indicare due fenomeni completamente diversi: (1) il rallentamento dei movimenti che si osserva nel morbo di Parkinson; (2) taluni movimenti lenti, presenti nel parkinsonismo postencefalitico, e descritti come "movimenti complessi, distinti dalla corea, che somigliano ai tic, anche se sono più lenti e composti, apparentemente finalizzati" (Wilson 1940).

Nel corso degli anni più recenti, il termine

acinesia è apparso con significati non univoci per descrivere le alterazioni del movimento osservate soprattutto nel morbo di Parkinson. Nelle descrizioni di diversi autori, il termine "è stato usato in modo abbastanza vago per descrivere collettivamente diverse alterazioni del movimento, quali l'amimia facciale, la perdita dell'ammiccamento, la voce monotona con prosodia festinante, la difficoltà e il rallentamento dei movimenti coordinati (osservati, ad esempio, nella prova di supinazione

Tab. 12 - Semeiologia dell'acinesia.

Ipomimia (<i>facies amimica</i>)
Fissità dello sguardo, con riduzione dell'ammiccamento e retrazione palpebrale
Presenza di saccadi ipometriche
Incapacità a far convergere lo sguardo
Incapacità a guardare verso l'alto
Ipofonia
Perdita della prosodia
Palilalia
Scialorrea ¹
Rallentamento nell'iniziare i movimenti a comando
Perdita dei movimenti spontanei (della gesticolazione, dell'accomodarsi in posizione seduta, etc.)
Riduzione dell'ampiezza di movimenti ripetuti
Micrografia
Difficoltà ad alzarsi da un sedia o a girarsi nel letto
Rallentamento nello svolgimento di attività quotidiane, quali tagliare cibo, vestirsi, curare l'igiene personale
Riduzione d'ampiezza dei passi e rallentamento della marcia
Perdita dei movimenti pendolari durante la marcia
Comparsa di acinesia paradossale durante l'esecuzione di movimenti volontari

¹ La scialorrea deriva generalmente da un riduzione della normale attività di deglutizione della saliva, che fa parte dei segni dell'acinesia. Il quadro può anche essere aggravato da un incremento della produzione di saliva.

ed estensione), l'andatura a piccoli passi, il mancato sollevamento del tallone durante la marcia o il cammino, e, infine, la riduzione dei movimenti involontari degli arti, che si accompagnano a gesti naturali, quali il sedersi" (Narabayashi 1983). Secondo Narabayashi (1980), l'acinesia è un segno tipico del morbo di Parkinson che comprende tre principali categorie semeiologiche: (1) il rallentamento dei movimenti o bradicinesia; (2) la povertà di movimento, indipendente dalla presenza di rigidità e dal suo grado, caratteristica dei pazienti parkinsoniani, che possono trascorrere diverse ore seduti senza provare il bisogno di eseguire alcuno dei movimenti tipici degli individui normali (quali, ad esempio, incrociare le gambe); (3) l'acinesia paradossale o "congelamento" (*freezing*), che si osserva tipicamente nel morbo di Parkinson dopo alcuni anni dall'esordio dei sintomi; quest'ultima è costituita da particolari crisi acinetiche, che compaiono in genere all'inizio o durante l'esecuzione di movimenti ritmici e ripetitivi e sono particolarmente evidenti nel cammino, ma colpiscono anche la parola e la scrittura (si veda pag. 192). Secondo questa ed altre definizioni (Adams e Victor 1986) la bradicinesia e l'ipocinesia costituiscono gradi meno accentuati dell'acinesia.

In questo testo verrà, però, utilizzata l'impostazione di Marsden (1986), che corrisponde anche alla mia esperienza clinica, secondo cui i termini usati per descrivere una riduzione della normale espressione motoria sono i seguenti: **acinesia** è l'incapacità di muoversi (con particolare riferimento alla difficoltà nell'iniziare i movimenti), **ipocinesia** la povertà del movimento e **bradicinesia** la sua lentezza. Queste definizioni hanno la peculiarità di interpretare i tre termini come entità parzialmente distinte, invece che come aspetti di diversa gravità di un unico quadro semeiologico. Questa impostazione rende anche più corretto l'uso dell'espressione acinesia paradossale. Questi tre segni si associano ad alterazioni motorie specifiche, che possono essere rivelate dall'esame clinico (tabella 12) e sono presenti in associazione a rigidità nel morbo di Parkinson e in altre forme morbose, che è d'uso indicare con il nome collettivo di **sindromi rigido-acinetiche**. Queste sono elencate in tabella 13 e saranno descritte nel prossimo capitolo.

Dal punto di vista semeiologico, l'acinesia differisce dalla paralisi per l'assenza di una riduzione della forza muscolare e dall'aprassia perché non vi è perdita di dati relativi alla sequenza dei movimenti necessari a compiere

Tab. 13 - Sindromi rigido-acinetiche

<i>Dell'adulto</i>	<i>Giovanili</i>
Parkinsonismi¹	Morbo di Wilson
Morbo di Parkinson	Malattia di Hallervorden-Spatz
Parkinsonismo postencefalitico	Degenerazione pallidale
Parkinsonismo da farmaci	Malattia di Huntington (forma ipocinetica)
Parkinsonismi plus	
Malattia di Steele-Richardson-Olszewski	
Atrofia multisistemica	
Atrofia olivo-ponto-cerebellare	
Degenerazione strionigrica	
Sindrome di Shy-Drager	
Calcificazioni dei gangli motori	
Demenza con parkinsonismo	
Malattia di Alzheimer	
Demenza cerebrovascolare	
multinfartuale	
di Bingswanger	
Traumi cranici	
Anossia	
Idrocefalo	

¹ Per semplicità descrittiva, in questa tabella il morbo di Parkinson è elencato insieme ai parkinsonismi. La classificazione nosografica del morbo di Parkinson e dei parkinsoniani è riassunta nella tabella 33.

l'atto voluto. L'acinesia, in sostanza, non è una incapacità di eseguire i movimenti, ma un'alterazione caratterizzata dalla impossibilità di eseguire i programmi motori in modo corretto.

Patogenesi

Gran parte delle conoscenze sulla patogenesi dell'acinesia deriva dallo studio del morbo di Parkinson. Le ricerche biochimiche su pazienti parkinsoniani hanno dimostrato l'esistenza di uno stretto rapporto tra la deplezione dopaminergica del neostriato e la gravità dell'acinesia (Hornykiewicz 1966; Rinne e Soninen 1972; Bernheimer e coll. 1973). Nel prossimo capitolo (pag. 218) verranno elencate le ragioni per cui è possibile affermare che l'acinesia parkinsoniana rappresenta la diretta conseguenza di una perdita di funzione delle proiezioni dopaminergiche mesencefalostriali. Nei parkinsonismi da neurolettici l'acinesia è causata dall'inibizione farmacologica dei recettori dopaminergici contenuti nel corpo

striato, cioè da un meccanismo diverso, che agisce sullo stesso circuito anatomochimico. Nelle altre forme acinetiche, elencate nella tabella 13, il sito di lesione è probabilmente lo stesso, anche se non è possibile escludere che la lesione di altri gangli motori possa produrre segni acinetici. Nella malattia di Huntington è stato dimostrato che la corea è associata alla presenza di una iperattività dopaminergica, come sarà discusso più avanti. Lo stesso genotipo, però, è in grado di produrre, attraverso meccanismi patogenetici ancora poco chiari, una forma clinica ipocinetica.

L'assenza di alterazioni della via piramidale e dell'innervazione reciproca dei muscoli permettono di affermare che la causa dell'acinesia consista necessariamente in un alterato flusso di informazioni che dai gangli motori giungono alla corteccia motoria supplementare e, da qui, alla corteccia motoria (Marsden 1986). Un ulteriore aspetto è dato dall'associazione praticamente costante tra l'acinesia e la rigidità, che ha suggerito l'ipotesi che la bradicinesia e l'acinesia siano conseguenti alla ri-

gidità. I risultati ottenuti con l'uso della chirurgia stereotassica nel morbo di Parkinson hanno, però, mostrato chiaramente che è possibile abolire selettivamente il tremore e la rigidità, ma non l'acinesia (si veda, ad esempio, Selby 1987). Perciò, nonostante l'associazione clinica tra acinesia e rigidità sia così caratteristica da giustificare l'uso dell'espressione "sindromi rigido-acinetiche", la fisiopatologia dei due segni è certamente distinta.

Gli studi fisiologici dell'acinesia, basati in gran parte su pazienti parkinsoniani, hanno analizzato i due aspetti principali di questo fenomeno, il rallentamento motorio (o bradicinesia) e la difficoltà di iniziare i movimenti, come espressioni dell'alterazione delle funzioni di programmazione motoria.

Marsden (1982) ha imputato l'acinesia dei pazienti parkinsoniani ad un'alterazione delle funzioni di svolgimento automatico dei piani di moto, che sono caratteristiche dei gangli motori (pag. 99). Infatti, è stato dimostrato sperimentalmente che nei pazienti parkinsoniani non vi sono anomalie a carico delle funzioni di pianificazione del movimento, poiché (1) i pazienti parkinsoniani sono in grado di selezionare per tempo i programmi motori appropriati, come dimostrato dal fatto che la differenza tra i tempi di reazione semplici e quelli con scelta (cioè, il tempo di elaborazione centrale) in questi pazienti non è maggiore che nei soggetti normali (Evarts e coll. 1981; Bloxham e coll. 1984); (2) i pazienti parkinsoniani possono accorciare i tempi di reazione in modo simile ai soggetti normali (Heilman e coll. 1976) e possono correggere efficacemente gli errori di scelta (Angel e coll. 1970; Rafal e coll. 1983).

Dopo aver selezionato ed assemblato i programmi motori appropriati, i pazienti parkinsoniani debbono iniziare, svolgere e terminare il piano di moto e debbono poter modificare la strategia motoria ogni volta che ciò sia reso necessario dal sopraggiungere di stimoli esterni (figura 43). Il compito più difficile per i pa-

zienti parkinsoniani consiste nello svolgimento del piano di moto; le difficoltà a questo riguardo sono direttamente proporzionali alla complessità del compito da svolgere. Schwab e coll. (1954, 1959) hanno dimostrato che i pazienti parkinsoniani presentano una particolare difficoltà nell'eseguire movimenti ripetitivi o due compiti contemporaneamente. Queste ricerche hanno richiamato l'attenzione sulla difficoltà che i pazienti parkinsoniani hanno nel cambiare tipo di movimento. In una ricerca di Berardelli e coll. (1986) è stato chiesto ai pazienti di disegnare triangoli di misura e forma differenti. I movimenti sono risultati accurati, ma i pazienti hanno impiegato un tempo più lungo del normale per disegnare le figure ed hanno compiuto pause prolungate negli angoli. La difficoltà di svolgere il piano di moto è stata anche studiata da Benecke e coll. (1986) che hanno misurato il tempo che i pazienti impiegano nello svolgere contemporaneamente o in modo isolato due compiti motori, quali la flessione isotonica del gomito e la stretta isometrica del pugno. I pazienti parkinsoniani hanno impiegato un tempo più lungo del normale nello svolgimento dei due compiti in modo separato, ma hanno impiegato tempi ancora più lunghi quando i due compiti sono stati eseguiti contemporaneamente e con lo stesso arto. Nel morbo di Parkinson esiste perciò una difficoltà specifica a svolgere contemporaneamente due programmi motori, che provoca un'accentuazione della bradicinesia. Inoltre, nonostante in questi pazienti esista un normale apprendimento delle sequenze motorie, non è presente la normale facilitazione conseguente alla conoscenza anticipata delle variazioni di uno stimolo (Day e coll. 1984). I pazienti parkinsoniani, perciò, sono indotti a non utilizzare i benefici dati dalla previsione dell'evento; in questo modo, tutte le volte in cui vi sia una variazione dei compiti motori, essi utilizzano la precisione consentita dall'esecuzione di movimenti correttivi lenti.

La difficoltà nell'iniziare i movimenti rappresenta un'altra caratteristica dell'acinesia

parkinsoniana già descritta in dettaglio da Wilson (1925). Questo fenomeno è connesso con l'acinesia paradossale, che compare spesso all'inizio del movimento. La scoperta del potenziale premotorio negativo (pag. 101) ha stimolato la ricerca delle alterazioni di quest'onda nei pazienti parkinsoniani. Nonostante Shibasaki e coll. (1978) abbiano inizialmente osservato alterazioni del potenziale premotorio nella maggior parte dei pazienti parkinsoniani da essi esaminati, le ricerche successive hanno negato il dato (Barrett e coll. 1985). La patogenesi della difficoltà ad iniziare i movimenti non è stata ancora chiarita in modo definitivo. Hallett e Khoshbin (1980) hanno studiato il quadro elettromiografico dei pazienti parkinsoniani nel corso dell'attuazione di movimenti flessori e estensori del gomito. Essi hanno osservato che, durante l'esecuzione di movimenti rapidi, è possibile osservare normali sequenze trifasiche agonista-antagonista-agonista, ma i pazienti non sono in grado di sviluppare un'attività sufficiente affinché la prima contrazione dell'agonista sia in grado di produrre un movimento di ampiezza sufficiente a raggiungere il bersaglio. Pertanto, nei pazienti parkinsoniani, la componente Ag1 (si veda pag. 156) è suddivisa in più componenti separate e sono necessari più cicli trifasici per completare il movimento. Hallett e Khoshbin (1980) hanno perciò ipotizzato che nel morbo di Parkinson esista una incapacità di selezionare ed attivare in modo appropriato l'attività iniziale nei muscoli agonisti e di inibire i muscoli antagonisti.

TREMORE

Semeiologia

Il tremore costituisce il movimento involontario di più semplice definizione e, certamente, uno dei più facili da riconoscere in clinica.

La definizione proposta da Dejerine (1914) nel suo trattato di semeiotica neurologica è ancora oggi valida: "i tremori sono caratterizzati da oscillazioni ritmiche, involontarie, che il corpo o alcune sue parti compiono intorno a un punto di equilibrio". Il termine ha radici etimologiche antiche, che offrono una chiara indicazione semeiologica poiché associano il tremore alla paura,³⁸ secondo la nozione comune che, in diverse condizioni della vita quotidiana (quali, ad esempio, la paura o un'emozione), può naturalmente svilupparsi il tremore. La prima classificazione dei tremori risale al secondo secolo dopo Cristo, quando Galeno ha definito "tremore" soltanto quello che noi oggi denominiamo tremore d'azione, ed ha usato il termine "palpitazione" per indicare il tremore a riposo. Galeno ha affermato che "nessuno trema se non sceglie di muovere gli arti, ma le parti del corpo che palpitano, lo fanno anche se sono a riposo o se si cerchi di mantenerle immobili" (Sider e McVaugh 1979). Silvio (de la Boë 1663) ha distinto il *motus tremulus*, che è presente durante il movimento e cessa a riposo, dal *tremor coactus*, che è presente solo a riposo. Van Swieten (1754) ha ripreso questa distinzione per modificare solo la denominazione della prima forma in *tremor a debilitate*. Parkinson (1817) ha poi identificato il *tremor coactus* come uno dei segni cardinali del morbo di cui è eponimo. Charcot (1872-1873) ha descritto e registrato graficamente (figura 50) l'andamento ritmico del tremore, e ha tracciato la prima distinzione scientifica tra questo e la corea, che rappresenta invece un movimento irregolare. Charcot (1872-1873) ha anche introdotto una nuova classificazione, basata sulla frequenza: i tremori "a oscillazioni lente", con frequenza di 4-5 oscillazioni al secondo, e i "tremori vibranti", con frequenza di 8-9 oscillazioni al secondo.

La tabella 14 fornisce una classificazione

³⁸. Dalla radice primitiva TER, presente nelle aree indoiranica, greca e celtica, derivano sia il verbo greco *τρέμω* (che significa sia tremare che temere), che i verbi latini *tremere* e *terrere* (Devoto 1968).

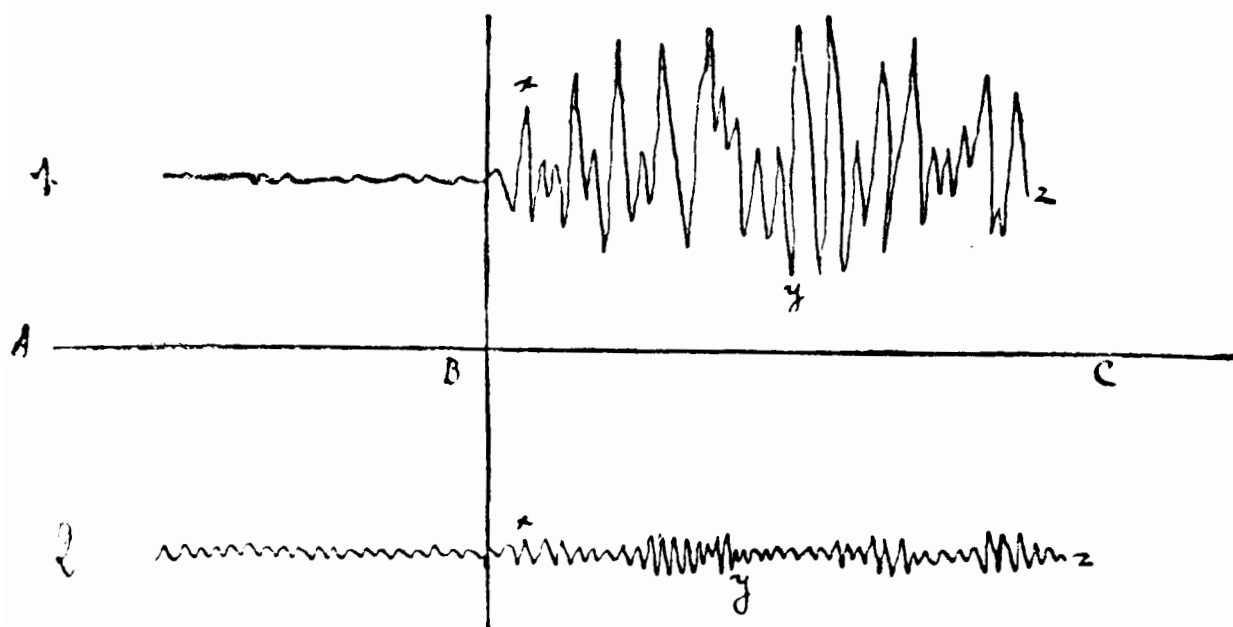


Fig. 50 - Questa è la registrazione del tremore cerebellare di un paziente con sclerosi multipla (traccia superiore) e del tremore di un paziente con morbo di Parkinson (traccia inferiore). È possibile osservare chiaramente il contrasto tra la minor frequenza e la maggiore ampiezza del tremore intenzionale di natura cerebellare e la regolarità periodica del tremore parkinsoniano. Da Charcot (1872-1873).

clinica dei tremori basata su caratteristiche semeiologiche. Il **tremore fisiologico** è presente in modo continuo durante la veglia e compare anche in alcune fasi del sonno. È molto difficile da osservare a occhio nudo, a causa della sua ampiezza molto ridotta, che viene amplificata, come già detto, da vari fattori, quali le emozioni o la paura. La sua frequenza, che può essere misurata con strumenti idonei, è compresa tra 5 e 15 Hz (Halliday e Redfearn 1956); la frequenza dominante varia, invece, con l'età: è di 6 Hz a 9 anni, di 10 Hz dai 16 ai 50 anni circa, per poi ridursi gradualmente fino a raggiungere 6 Hz intorno a 80 anni (Marshall 1959, 1961). Il tremore fisiologico è assente a riposo, compare durante le posture e persiste, senza accentuazioni, durante il movimento. I **tremori patologici**, invece, compaiono in diverse forme morbose e sono presenti a riposo, durante la postura statica o durante i movimenti; come si dirà, esiste una sola forma patologica associata a tremore continuo. I tremori **a riposo** comprendono essen-

zialmente il tremore parkinsoniano; questo compare quando gli arti non siano impegnati in compiti posturali o cinetici. Il tremore parkinsoniano produce generalmente movimenti di flessione-estensione o di adduzione-abduzione delle dita della mano e movimenti di pronazione-supinazione della mano e dell'avambraccio. Ciò non esclude che gli arti (e in particolare quelli superiori) siano soggetti alla postura in flessione così tipica del morbo di Parkinson. La combinazione di questi movimenti produce il tipico aspetto del "contar monete", osservato nel morbo di Parkinson. Negli arti inferiori, invece, vi sono in genere movimenti di flessione-estensione del piede; nel capo, il movimento produce sollevamento e abbassamento della mandibola o delle labbra. Il tremore **posturale** compare quando gli arti o il tronco vengano mantenuti attivamente in talune particolari posizioni (ad esempio, distesi in avanti, oppure flessi e abdotti con le mani puntate in direzioni opposte) e persiste per tutta la durata del movimento volontario. Ai fini di

Tab. 14 - Classificazioni del tremore

Relazione con i movimenti volontari

Tremore fisiologico

a. Posturale

Tremori patologici

a. A riposo (o parkinsoniano): morbo di Parkinson, tremore mesencefalico.

b. Posturale:¹ tireotossicosi, alcolismo, epatopatie, tremore essenziale, tremore ortostatico, sindrome paleocerebellare, morbo di Parkinson², tremore mesencefalico, neuropatie periferiche.c. Cinetico¹ (o intenzionale o atassico): lesioni tegmentali, sindrome neocerebellare, tremore mesencefalico.**Frequenza**

1-4 Hz	tremore cerebellare
4-5 Hz	tremore parkinsoniano
5-8 Hz	tremore essenziale
7-8 Hz	tremore da freddo o da paura
8-12 Hz	tremore fisiologico
8-16 Hz	tremore ortostatico
10-16 Hz	tremore tireotossico

¹ Il termine tremore d'azione è usato per indicare collettivamente i tremori posturale e cinetico.² Il tremore parkinsoniano è generalmente caratterizzato anche da una modesta componente posturale con frequenza di 5-8 Hz.

una corretta valutazione semeiologica va ricordato che il tremore posturale si manifesta soltanto o in prevalenza quando il distretto colpito assuma una posizione opportuna. Pertanto, la mancata osservazione di tremore negli arti distesi in avanti non costituisce un criterio sufficiente per escludere la presenza di tremore posturale. In pratica, il tremore è assente in posizione di riposo muscolare, compare ogniqualvolta i muscoli siano attivati e si accentua quando sia richiesta precisione di esecuzione, pur senza raggiungere l'intensità osservata nel tremore cinetico. A differenza del tremore a riposo, in cui è possibile osservare la contrazione alternante di muscoli tra loro antagonisti, l'aspetto ritmico del tremore posturale è dovuto alla presenza di scariche ritmiche dei motoneuroni alfa. Il tremore essenziale rappresenta la forma paradigmatica di questo gruppo. Il tremore **cinetico**, o intenzionale o atassico, corrisponde al tremore cerebellare, che può essere osservato durante l'esecuzione dei compiti motori più complessi e, in particolare, durante i movimenti ampi che richiedano precisione. È generalmente assente a riposo e nelle fasi iniziali del movimento volontario; esso compare gradualmente man mano che l'azione richieda aggiustamenti mo-

tori progressivi (come accade, ad esempio, nell'eseguire la prova indice-naso). Ha l'aspetto di un'interruzione irregolare di bassa frequenza (2-3 Hz) della progressione motoria, che dura per qualche istante dopo il raggiungimento della mira. Young (1984) ha osservato un'importante differenza semeiologica con il tremore essenziale: a differenza di quest'ultimo, nel tremore cinetico le oscillazioni avvengono su più di un piano geometrico.

L'analisi elettromiografica permette di registrare le modalità di attivazione dei muscoli implicati nel movimento e consente di distinguere i tremori con attivazione alternata dei muscoli antagonisti da quelli con attivazione sincrona. Il tremore parkinsoniano a riposo è sempre caratterizzato da un'attività alternata (Findley e coll. 1981), mentre i tremori posturali e cinetici di frequenza più elevata sono generalmente caratterizzati da un'attività sincrona (Lance e coll. 1963). Il tremore essenziale è generalmente caratterizzato da un'attività sincrona, ma quando vi sono movimenti di notevole ampiezza la modalità di attivazione è in genere alternata (Sabra e Hallett 1984). Se si eseguono registrazioni elettromiografiche prolungate in pazienti con tremore essenzia-

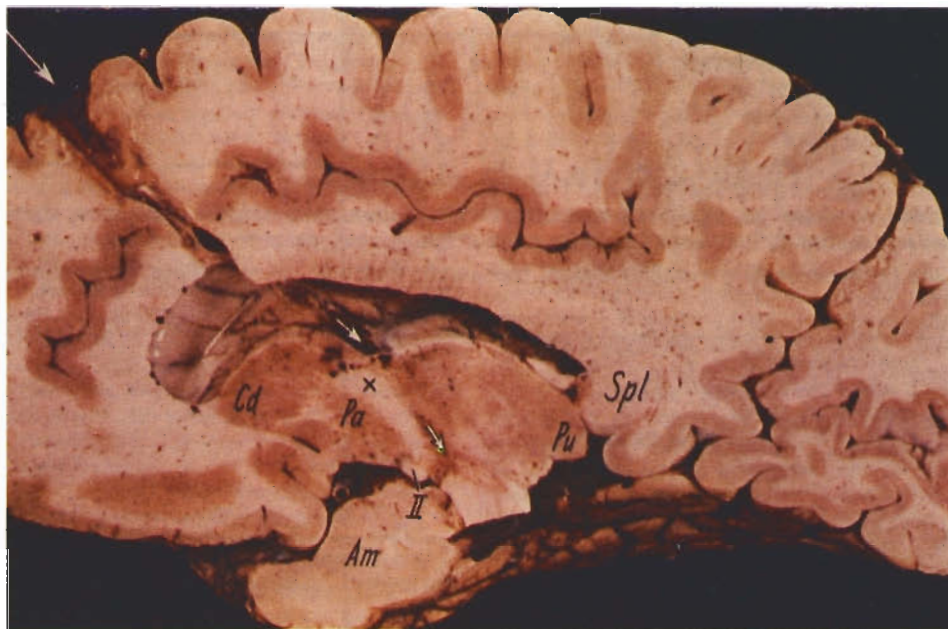


Fig. 51 - Sezione sagittale attraverso l'emisfero destro di un paziente con parkinsonismo postencefalitico, trattato con talamotomia stereotassica e deceduto per cause internistiche cinque anni dopo l'intervento. Le frecce indicano il percorso compiuto dall'elettrodo. A livello della sostanza bianca il tragitto è circondato da tessuto necrotico di colore giallo e marrone; il percorso compiuto dall'elettrodo attraverso il ventricolo laterale è indicato dalla presenza di sanguinamento dell'ependima. Nel diencefalo, il tragitto dell'ago attraversa la superficie caudale della capsula interna e la porzione rostrale del talamo. L'area necrotica situata subito dietro il tratto ottico (II) è stata causata dall'elettrodo laterale. **Abbreviazioni:** Am, amigdala; Cd, nucleo caudato; Pa, globo pallido; Pu, pulvinar; Spl, splenio del corpo calloso; II, nervo ottico. Da Hassler e coll. (1979).

le, è possibile osservare la comparsa di brevi periodi di attivazione alternata senza che vi siano variazioni della frequenza del tremore (Findley e coll. 1984). Il tremore posturale o cinetico dei pazienti con sclerosi multipla o con patologia cerebellare presenta generalmente un'attivazione alternata dei muscoli antagonisti. La registrazione di singole unità motorie ha permesso anche di dimostrare che nel tremore essenziale vi è un ordine di reclutamento delle unità motorie diverso da quello osservato nel morbo di Parkinson o nel tremore fisiologico (Shahani e Young 1978; Young e Shahani 1979). Di norma, questo tipo di valutazione non è, però, eseguita a scopo diagnostico.

La valutazione della risposta ai farmaci ha un certo valore diagnostico. Come si dirà, in un elevato numero di casi il tremore essenziale si attenua dopo somministrazione di alcol

e di farmaci β -bloccanti, per cui la somministrazione di queste sostanze rappresenta un complemento *ex adiuvantibus* per la diagnosi. Si tratta di un effetto farmacologico non patognomonico, che può essere utilizzato anche per attenuare l'ampiezza del tremore fisiologico o del tremore parkinsoniano (si veda pag. 140). Vi sono, poi, numerose altre sostanze capaci di attenuare o di aggravare diverse forme di tremore; la loro azione, però, non è specifica e la loro somministrazione non riveste utilità diagnostica.

Patogenesi

Tremore fisiologico

Un problema interessante, ancora non risolto, riguarda la patogenesi del tremore fisio-

logico. Le teorie proposte finora hanno cercato di interpretare la patogenesi del tremore essenziale con le conoscenze sul sistema motorio (Marshall 1968; Marsden 1978). Vi sono diversi fattori capaci di produrre o di modificare un'attività oscillante nel sistema motorio. La prima variabile da considerare è rappresentata dalle proprietà meccaniche passive del corpo umano, che attribuiscono una frequenza e un'ampiezza caratteristiche a ciascuna sua parte, in relazione alla massa ed alla posizione. Siccome l'azione di qualunque fattore tremorigeno è modificata dall'influenza delle caratteristiche oscillatorie intrinseche della componente interessata, è possibile che il tremore fisiologico sia generato da strutture che oscillano con frequenza diversa da 8-10 Hz, cioè da quella tipica del tremore fisiologico. È possibile sintetizzare nel modo seguente le principali teorie patogenetiche finora proposte.

(1) Una ipotesi attraente ha indicato nel battito cardiaco il principale fattore tremorigeno naturale. Infatti, il battito del cuore produce piccole oscillazioni che possono essere registrate in ogni parte del corpo (il ballistocardiogramma).³⁹ Questo problema è stato analizzato da Marsden e coll. (1969), i quali hanno dimostrato che la frequenza dominante generata dal cuore è di 1 Hz, e che questa contribuisce per non più del 10% dell'entità del tremore fisiologico, la cui frequenza dominante, come già detto, è più elevata.

(2) Un ulteriore fattore da considerare è dato dall'attività elettrica dei motoneuroni. Questa probabilmente svolge un non trascurabile ruolo patogenetico nel tremore fisiologico, poiché la maggior parte delle unità motorie ha una frequenza iniziale di circa 8 Hz, che aumenta progressivamente con l'incremento della tensione muscolare; a questo punto, però, vengono reclutate nuove unità motorie dotate di frequenza iniziale di 8 Hz. L'interazione tra

la frequenza iniziale dei motoneuroni e le caratteristiche di filtro passa-basso del sistema muscolare (che taglia via tutte le frequenze al di sopra dei 10 Hz) possono spiegare lo sviluppo di un tremore ritmico legato al movimento. A ciò si aggiunge l'azione delle proiezioni afferenti dai fusi, che tendono a sincronizzare l'attività dei motoneuroni a 8-12 Hz, a causa dei ritardi provocati dall'arco riflesso spinale. Il tremore generato dalle unità motorie è anche sotto il controllo di strutture soprasegmentali, mediante meccanismi ancora poco conosciuti; l'influenza del controllo visivo ha invece rilievo solo in circostanze specifiche (Marsden 1978).

(3) L'esistenza di un'attività elettroencefalografica alfa di circa 8 Hz ha suggerito l'ipotesi che esista una struttura sincronizzante centrale, un metronomo che conferisce una frequenza comune ai motoneuroni e produce tremore. Lindqvist (1941) ha però dimostrato che non vi è una corrispondenza diretta tra il ritmo alfa e il tremore fisiologico, e Marsden e coll. (1969) hanno anche osservato che il tremore digitale non è sincrono nelle due mani, come ci si attenderebbe nel caso in cui vi sia una struttura sincronizzante centrale. Va infine segnalato che il ruolo svolto dalle catecolamine circolanti, che influenzano significativamente il tremore attraverso un'azione sui recettori β -adrenergici periferici, non è stato ancora valutato appieno (Marsden e coll. 1967, 1968).

(4) Molti dati sperimentali indicano che il tremore fisiologico dipende in parte anche dalle oscillazioni causate dall'instabilità dei servomeccanismi associati con i riflessi spinali da stiramento (Halliday e Redfearn 1956; Hennatsch 1967; Lippold 1970; Joyce e Rack 1974). È noto, infatti, che in un sistema meccanico a retroazione positiva l'introduzione di meccanismi ritardanti produce la comparsa di oscillazioni (Rack 1981). Il tremore fisiologi-

39. Il ballistocardiogramma misura le vibrazioni del corpo legate al battito cardiaco.

co è assente nei pazienti tabetici, in cui la componente afferente dell'arco riflesso è interrotta (Halliday e Redfearn 1958). Bisogna considerare che la deafferentazione influisce anche sull'eccitabilità dei motoneuroni; tuttavia, questa osservazione avvalorava l'idea che l'oscillazione dei circuiti riflessi contribuisca al tremore fisiologico. Lippold (1970) ha raccolto altri dati a favore di questa interpretazione, poiché ha dimostrato che il tremore fisiologico può essere modificato o sincronizzato mediante l'applicazione di stimoli alle dita quando queste siano estese in avanti. In disaccordo con questa interpretazione, però, altri ricercatori hanno osservato che il tremore fisiologico persiste negli arti completamente deafferentati (Marsden e coll. 1967), che la frequenza del tremore è costante anche in territori molto distanti e non è alterata dalle differenze di lunghezza degli archi riflessi (Lance e coll. 1963), e che la frequenza del tremore non varia in seguito all'ischemia di un arto che sia sufficientemente grave da interrompere l'arco riflesso (Lance e coll. 1963; Bawa e coll. 1976).

In diverse condizioni è possibile osservare un'accentuazione del tremore fisiologico caratterizzata da un incremento di ampiezza dei movimenti, che mantengono una frequenza tipica. L'accentuazione del tremore fisiologico deriva dalla sincronizzazione dell'attività di unità motorie causata dall'accentuazione dei meccanismi a retroazione lungo l'arco riflesso periferico. In genere, questo fenomeno deriva da un incremento dell'attività β -adrenergica periferica prodotto da un aumento della quantità di catecolamine circolanti, da alterazioni dell'attività dei recettori, o da entrambi questi fattori. I recettori periferici β_2 sono localizzati sia sulle fibre muscolari extrafusali che sui fusi neuromuscolari. La stimolazione di questi recettori aumenta la velocità di contrazione dei muscoli ed accentua la tendenza alla fusione delle scariche tetaniche. Questo meccanismo produce: (1) un'accentuazione delle oscillazioni anche qualora le unità motorie non varino la frequenza di attività; (2) un'alterazione dell'informazione efferente dai

fusi neuromuscolari. Entrambi i meccanismi accentuano l'ampiezza dell'attività delle fibre la durante la fase di allungamento che intercorre tra le contrazioni (Hagbarth e Young 1979).

Il tremore fisiologico si accentua negli stati d'ansia ed in diverse condizioni caratterizzate da un'incremento dell'attività β -adrenergica periferica (ad esempio, nella tireotossicosi, nell'ipoglicemia da feocromocitoma). Inoltre, diversi agenti farmacologici (ad esempio, le catecolamine e le metilxantine) producono un'accentuazione del tremore fisiologico poiché stimolano direttamente i recettori. La sospensione della somministrazione di farmaci con attività β -bloccante, di morfina o di alcol produce un effetto analogo, poiché incrementa l'attività dei recettori β -adrenergici periferici (Kilfeather e coll. 1984). L'accentuazione del tremore fisiologico può essere controllata dalla somministrazione di farmaci β -bloccanti ad azione non selettiva (ad esempio, il propranololo; Marsden e coll. 1967). L'incremento dell'attività adrenergica β_2 periferica accentua anche tutti i tipi di tremore patologico. Per questa ragione, la somministrazione di farmaci β -bloccanti può essere utile, ad esempio, in quei casi di tremore parkinsoniano in cui vi sia una iperattività β -adrenergica. Lo stesso approccio terapeutico vale per il tremore essenziale che, come si dirà, risponde ai farmaci β -bloccanti in un'elevata percentuale di casi.

Tremore a riposo

Il tremore a riposo del morbo di Parkinson è stato notato fin dalla prima descrizione analitica di questa forma morbosa (Parkinson 1817). La produzione sperimentale di tremore a riposo ha costituito l'obiettivo di molti studi volti a riprodurre sperimentalmente il morbo di Parkinson. Le prime ricerche hanno avuto per obiettivo lo studio del neostriato; in seguito, l'attenzione si è focalizzata sul mesencefalo e sulla sostanza nera; infine, vi sono state le ricerche sul talamo. Oggi si ritiene che il tre-

more a riposo derivi dall'attività di un centro tremorigeno talamico.

Il primo tentativo di provocare un tremore sperimentale simile a quello parkinsoniano è stato eseguito da Schuller (1906), che ha lesionato il nucleo caudato senza ottenere, però, alcun risultato. Negli anni Trenta è stato osservato per la prima volta che le lesioni sperimentali del cervelletto producono tremore posturale nelle scimmie (Ferraro e Barrera 1936; Walker e Botterell 1937; Mettler 1946; Mettler e Whittier 1947). Sulla base dei primi esperimenti di chirurgia stereotassica eseguiti sull'uomo, Meyers (1942) ha sostenuto l'ipotesi che il globo pallido svolga un ruolo fondamentale nella produzione del tremore parkinsoniano. Kennard (1944) ha cercato di produrre sperimentalmente il tremore parkinsoniano mediante la distruzione unilaterale o bilaterale del neostriato e del globo pallido nel macaco; ne è risultato un tremore diverso da quello atteso, più lento, assente a riposo, che compare durante la postura e si accentua con il movimento. Kennard ha anche notato la presenza di coreoatetosi e di bradicinesia, e la mancanza di correlazione tra l'entità della lesione e la sintomatologia tremorigena. Mettler (1945, Mettler e Mettler 1942; Mettler e Whittier 1947) ha praticato lesioni di diversa ampiezza nei nuclei grigi centrali della scimmia senza osservare la comparsa né di tremori, né di altri movimenti involontari; egli è stato invece in grado di produrre ipocinesia, turbe metaboliche e nutrizionali.

Secondo gli stessi ricercatori, la distruzione isolata dalla sostanza nera non dà luogo ad alcun segno. In seguito, Ward e coll. (1948) hanno provocato per la prima volta un tremore molto simile a quello parkinsoniano mediante lesioni elettrolitiche localizzate nella porzione ventrale del mesencefalo, in posizione paramediana, tra la sostanza nera e il nucleo rosso. Questo tremore è caratterizzato da una frequenza superiore a quella osservata nel morbo di Parkinson (7-10 Hz) e non varia dopo lesioni dell'ansa lenticolare. Sulla base di que-

sti dati, l'interesse dei ricercatori si è concentrato sulla possibilità di provocare sindromi tremorigene mediante lesioni della porzione rostrale del mesencefalo. È stato così possibile produrre tremori a riposo degli arti, mediante lesioni del tegmento mesencefalico (Peterson e coll. 1949; Carpenter 1956; Poirier 1960; Lamarre e Cordeau 1963; Cordeau e Lamarre 1966; Poirier e coll. 1966, 1969). Lo studio istologico di questi casi ha permesso di dimostrare la presenza di lesioni della formazione reticolare, della parte compatta della sostanza nera e del nucleo rosso.

In clinica è ancora utilizzata la denominazione "tremore rubrale" per indicare un peculiare disturbo del movimento, caratterizzato dalla presenza di tremore continuo (a riposo, posturale e cinetico) di bassa frequenza (circa 4 Hz), che si osserva in presenza di lesioni circoscritte, situate in prossimità del nucleo rosso. Nella maggior parte dei casi, la lesione è causata da aree di demielinizzazione in pazienti colpiti da sclerosi multipla. La prima associazione del tremore con le lesioni del nucleo rosso si deve a Holmes (1904), che ha descritto alcuni pazienti colpiti da tremore, in cui erano presenti lesioni del mesencefalo. Non vi è perciò alcun dubbio sul fatto che talune lesioni situate in prossimità del nucleo rosso possano produrre tremore, ma è molto probabile che la sintomatologia sia dovuta soprattutto all'interessamento delle vie che attraversano il peduncolo cerebellare superiore, e, in particolare, della proiezione cerebellotalamica (si vedano anche gli esperimenti di Carpenter 1956). D'altra parte, le ricerche di Poirier e coll. (1966, 1969), discusse qui di seguito, hanno mostrato con chiarezza che, per provocare il tremore sperimentale, è necessario eseguire lesioni combinate del nucleo rosso e della sostanza nera. Per questa ragione è più opportuno usare il termine "tremore mesencefalico" per descrivere i casi clinici caratterizzati dalla presenza di tremore misto (a riposo, posturale e cinetico) conseguente a lesioni del tegmento mesencefalico (tabella 14).

Il tremore sperimentale da lesioni del tegmento ventromediale del mesencefalo ha una frequenza di 3-5 Hz e scompare durante il movimento; Carpenter e McMasters (1964) hanno suggerito che esso derivi dalla interruzione delle fibre efferenti dal cervelletto, perché la presenza di lesioni del peduncolo cerebellare superiore è sempre necessaria affinché il tremore si verifichi. Inoltre, al pari del tremore cerebellare, anche questo è abolito da lesioni stereotassiche del globo pallido o del nucleo ventrolaterale del talamo (Carpenter e coll. 1958; Battista e coll. 1969). In seguito alla osservazione che le lesioni tremorigene del tegmento ventromediale, a livello della giunzione pontomesencefalica, interrompono sia la via nigrostriatale che il circuito rubro-olivocerebello-dentato-rubrale, Poirier e coll. (1969) hanno ipotizzato che il tremore sperimentale da lesioni del tegmento ventrale del mesencefalo sia il frutto della lesione combinata di entrambi questi sistemi anatomici. Lamarre e coll. (1975) hanno invece ritenuto che il tremore di tipo parkinsoniano, osservato in questi animali, sia generato da meccanismi talamo-corticali, e che il sistema olivocerebellare sia responsabile delle componenti più rapide ("fisiologiche") osservate negli stessi preparati (figura 52).

Nelle scimmie con tremore da lesione mesencefalica, Lamarre e Cordeau (1963) hanno registrato un'attività elettrica a 5 Hz in diverse formazioni dell'emisfero ipsilaterale alla lesione: nella corteccia sensorimotoria, nel nucleo lenticolare, nel nucleo ventroposterolaterale del talamo, nella porzione posteriore della capsula interna, nelle piramidi bulbari e nel nucleo ventrolaterale del talamo. La paralisi periferica con curaro ha causato la scomparsa dell'attività elettrica nelle formazioni centrali in cui essa era riverberata dalla periferia, ed ha così permesso di identificare le aree tremorigene primarie: la corteccia motoria, il fascio piramidale e il nucleo ventrolaterale del talamo, dove, in particolare, è possibile registrare una frequenza di 4-6 Hz, anche in assenza di tremore periferico. Questa linea di

ricerche ha portato alcuni autori (Cordeau e Lamarre 1966; Cooper 1969) a ipotizzare l'esistenza di un "centro tremorigeno" nel nucleo ventrolaterale del talamo, un'ipotesi che si basa prevalentemente su tre punti: (1) la lesione del nucleo ventrolaterale è più efficace di quella del globo pallido nell'interrompere il tremore; (2) nella scimmia con tremore sperimentale è possibile registrare in questa struttura un ritmo a 5 Hz anche dopo curarizzazione; (3) la stimolazione elettrica del nucleo ventrolaterale è più efficace di quella del globo pallido nel modificare il tremore. Questa impostazione non spiega in modo esauriente tutti gli aspetti della fenomenologia del tremore (ad esempio, la caratteristica differenza di frequenza e di ampiezza tra gli arti, l'esistenza di localizzazioni prevalenti o esclusive in distretti specifici, oppure la sua evoluzione progressiva), ma essa ha avuto il merito di concentrare l'interesse dei ricercatori sul ruolo svolto dal talamo.

Albe-Fessard e coll. (1963) hanno applicato per la prima volta la tecnica di registrazione microelettrodica alla chirurgia stereotassica del talamo. Essi hanno così potuto osservare che nel nucleo ventrale intermedio sono presenti scariche elettriche ritmiche con frequenza simile a quella del tremore parkinsoniano (5 Hz). Queste osservazioni sono state poi confermate da numerosi autori (Gaze e coll. 1964; Jasper e Bertrand 1964, 1966; Hardy 1966; Bates 1967; Bertrand e coll. 1969). Secondo Albe-Fessard (1973) la registrazione mediante microelettrodi consente di identificare con precisione i nuclei talamici, poiché nel nucleo ventrale intermedio vi è un'attività elettrica ritmica composta da sequenze di 3-4 scariche, che è assente nel nucleo ventrale posteriore, nel nucleo ventrale laterale e nel nucleo ventrale anteriore. Secondo Ohye e coll. (1974), l'attività elettrica del talamo può essere classificata in tre categorie: (1) attività regolare e ritmica correlata al tremore, (2) attività regolare e ritmica non correlata al tremore, (3) attività irregolare ed aritmica. Il primo tipo di attività è localizzata nel nucleo ventrale intermedio,

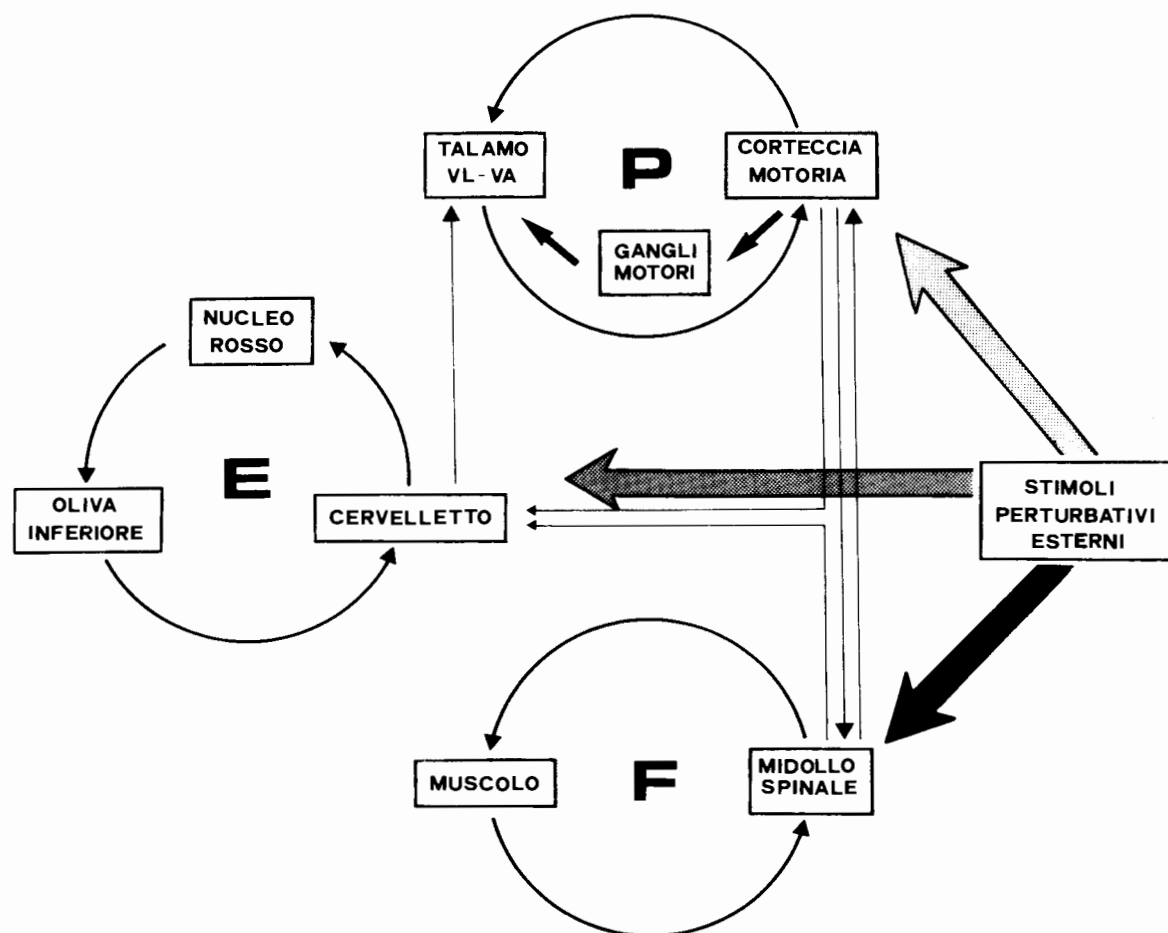


Fig. 52 - Ipotesi sulla patogenesi delle diverse forme di tremore. Sono illustrati tre circuiti nervosi, ciascuno dei quali è potenzialmente in grado di dar luogo ad oscillazioni che producono tremore. Il tremore parkinsoniano (P) deriva dalle oscillazioni del circuito che lega la corteccia cerebrale ai gangli motori ed al talamo; il tremore essenziale (E) deriva dalle oscillazioni del circuito che lega il cervelletto al nucleo rosso ed all'oliva inferiore; il tremore fisiologico (F) deriva dalle oscillazioni del circuito che lega il midollo spinale ai muscoli. Gli stimoli esterni influenzano tutti e tre i circuiti; la possibilità di sincronizzare le oscillazioni mediante stimoli esterni (freccie grandi) è maggiore per il tremore fisiologico e progressivamente minore per il tremore essenziale e per quello parkinsoniano. **Abbreviazioni:** VA, nucleo ventrale anteriore del talamo; VL, nucleo ventrale laterale del talamo. Da Lee e Stein (1981).

che occupa una regione ristretta situata subito al davanti dell'area tattile del nucleo ventrale posteriore, ed è presente solo nelle forme parkinsoniane con tremore. Il nucleo ventrale intermedio, che contiene neuroni dotati di attività spontanea, e il nucleo ventrale posteriore, che contiene neuroni sensibili alla stimolazione tattile, sono separati da una precisa zona di transizione la cui identificazione rappresenta un criterio neurofisiologico molto utile per posizionare gli strumenti con metodica

stereotassica (Bertrand e coll. 1969; Albe-Fessard 1973). Hassler (1964) ha osservato che il tremore può essere interrotto temporaneamente mediante la stimolazione di diverse strutture centrali e, in particolare, del nucleo ventrolaterale e del globo pallido. In pazienti con tremore delle mani, Goto e coll. (1968) hanno osservato che la stimolazione del nervo ulnare al gomito provoca l'attivazione dei neuroni dotati di attività correlata al tremore; questa compare, con una latenza di 10-12

ms, anche nel caso in cui lo stimolo abbia una intensità insufficiente a produrre una contrazione muscolare. Narabayashi (1982a) ha osservato che la stimolazione elettrica ad alta frequenza nell'area del nucleo ventrale intermedio provoca l'immediato aumento o, al contrario, la scomparsa del tremore. Talora basta la semplice inserzione di un microelettrodo in questa regione per produrre la scomparsa del tremore. Una lesione delle dimensioni di 3-4 mm posta in questa regione produce quasi sempre la scomparsa del tremore, senza che vi siano alterazioni motorie o sensitive di rilievo. Lee e Stein (1981) hanno osservato che il tremore a riposo di 5 Hz ha una frequenza molto costante ed è molto difficile da sincronizzare mediante stimoli periferici. Tutti questi dati suggeriscono che nel talamo abbia sede un'attività elettrica ritmica, che le proiezioni talamiche trasmettono alla corteccia cerebrale ed il fascio corticospinale irradia poi ai motoneuroni spinali.

La scoperta dell'esistenza di un'attività elettrica fasica nel nucleo ventrale intermedio ha fatto sorgere il quesito se il tremore tragga origine da questa piccola porzione del talamo o se derivi da altre strutture che vi proiettano (Albe-Fessard e coll. 1966). Bates (1969) ha avanzato l'ipotesi che l'attività ritmica possa essere generata da una deafferentazione parziale di questo nucleo. Le principali proiezioni dirette ai nuclei ventrolaterali del talamo derivano dal globo pallido, dal cervelletto e dalla sostanza nera. Pertanto, Narabayashi (1974) ha suggerito la possibilità che il tremore parkinsoniano derivi, almeno in parte, da una deafferentazione delle vie cerebellotalamiche. Ohye (1986) ritiene che il centro tremorigeno sia localizzato nel nucleo ventrale intermedio del talamo, poiché la lesione selettiva di questo nucleo abolisce il tremore parkinsoniano senza alterare la rigidità. È comunque necessario ricordare che non esiste un accordo unanime su quale sia l'obiettivo esatto delle talamotomie stereotassiche. Sia le campotomie (cioè le lesioni dei campi di Forrel), che le lesioni del complesso ventrolatera-

le (l'intervento più diffuso) o le lesioni più ampie eseguite da Narabayashi (Walker 1982) sono in grado di attenuare il tremore. La verifica autoptica dei siti di lesione (figura 51) ha permesso di osservare l'esistenza di casi con buona risposta terapeutica in cui le lesioni erano state poste fuori bersaglio accanto a casi privi di effetti terapeutici in cui le lesioni erano state, invece, ben centrate (Hassler e coll. 1965).

Pertanto, è possibile affermare in modo schematico che il tremore a riposo sia prodotto da un centro tremorigeno talamico (forse il nucleo ventrale intermedio). L'attività di questo centro, ed in particolare la frequenza, è anche influenzata dall'arco riflesso spinale, poiché l'attività elettrica dei neuroni talamici correlati al tremore varia in seguito allo stiramento passivo dei muscoli su cui essi agiscono. La stimolazione tattile o nocicettiva dei dermatomeri cutanei corrispondenti non produce, invece, alcun effetto (Narabayashi 1982a). Rack e Ross (1986) hanno recentemente ristudiato il ruolo svolto dall'arco riflesso miotatico, mediante l'analisi delle variazioni del tremore in seguito a movimenti passivi di flessione e di estensione degli arti. È stato osservato che i movimenti passivi degli arti sono in grado di influenzare il tremore a riposo. Questo dato è in accordo con la possibilità che il centro tremorigeno talamico sia inserito nell'arco riflesso transcorticale attraversato dalle componenti tardive del riflesso miotatico, come già ipotizzato da Marsden (1984a). Nel morbo di Parkinson questo riflesso è accentuato; pertanto, esiste un iperafflusso di informazioni provenienti dai fusi neuromuscolari, che raggiungono il talamo e la corteccia cerebrale, per tornare poi ai muscoli attraverso il fascio piramidale. Questa attività riflessa è quindi in grado di influire sull'attività tremorigena centrale.

Tremore posturale

Gli studi sperimentali hanno indicato in mo-

do unanime il coinvolgimento dei circuiti cerebellari nel determinismo del tremore posturale. Diversi ricercatori (Ferraro e Barrera 1936; Walker e Botterel 1937; Carrea e Mettler 1947; Carpenter 1957) hanno sezionato i peduncoli cerebellari superiori, talora in associazione con lesioni del nucleo rosso; altri ricercatori hanno eseguito lesioni isolate del nucleo rosso (Keller e Hare 1934) o del nucleo dentato (Peterson e coll. 1949). In tutti questi casi compare un tremore posturale associato a dismetria cerebellare. Mettler (1946; Mettler e Whittier 1947) ha osservato che la lesione del fascicolo dentatorubrale è in grado di produrre un tremore posturale, mentre quella delle vie rubrospinali non produce tremore né atassia cerebellare. Secondo Carpenter (1956), il tremore prodotto nella scimmia mediante lesioni del nucleo rosso non sarebbe dovuto alla distruzione delle cellule rubrali, ma piuttosto alla lesione delle fibre provenienti dal peduncolo cerebellare superiore, che lo attraversano (si veda pag. 141). D'altra parte, lo stesso autore ha osservato che una lesione incompleta del peduncolo cerebellare superiore, associata ad una lesione del nucleo rosso, produce un'attività motoria disordinata, di tipo coreico; invece, la sezione bilaterale dei peduncoli cerebellari superiori produce un tremore bilaterale, la cui intensità totale è superiore alla somma degli effetti di due sezioni unilaterali. I dati fin qui riportati indicano chiaramente che quando venga lesa sperimentalmente la via dentatorubrale (e si realizzi, perciò, un'anomalia di comunicazione tra il cervelletto e la corteccia cerebrale), compare un tremore posturale. Le lesioni che interessano gli emisferi cerebellari o le proiezioni che derivano da questi producono tremore degli arti; le lesioni dei circuiti paleocerebellari producono invece un tremore posturale assiale. In entrambi i casi

la frequenza è tipicamente inferiore a 5 Hz (tabella 14).

COREA

La corea (dal greco χορεία, danza corale) è un disturbo motorio conosciuto fin dalla antichità; la sua fenomenologia è legata a valori di comunicazione sociale e taumaturgici presenti in tutte le culture. L'uso scientifico di questo termine è iniziato, non a caso, nel diciassettesimo secolo, dopo la grande epidemia di danza del 1518 e quella più circoscritta del 1564, così ben illustrata nei dipinti di Pieter Bruegel.⁴⁰ Infatti, proprio agli inizi del diciassettesimo secolo si sono sviluppate le prime relazioni analitiche e le riflessioni scientifiche su questi fenomeni: nelle *Observationes*, Schenk à Grafenberg (1609) ha riferito in dettaglio, su base documentale, la grande epidemia di danza del 1374 e, per suffragare la incredibile veridicità di quel fatto antico, ha ripreso i tratti salienti delle epidemie del secolo precedente, allora ancora molto vive nella tradizione popolare. Alcuni anni dopo, nella sua collezione di casi medici memorabili, Camerarius (Kammermeister 1624) ha descritto le epidemie di danza e la fenomenologia del ballo di san Vito, e Horst (Horstius 1660) ha fornito cronache scientifiche di coreomaniaci osservati personalmente. Nel 1686 Sydenham ha osservato l'esplosione di una epidemia circoscritta, caratterizzata dalla comparsa improvvisa in bambini di movimenti involontari, che gli erano parsi simili a quelli già osservati nelle grandi epidemie di danza (*chorea major*). Sydenham ha così descritto la *chorea sancti Viti*, da lui osservata. "Quando le braccia sono appoggiate sul petto, o altrove, il malato dice di non riuscire a trattenerle per un solo momento nella

40. Si rinvia il lettore interessato al volume di Backman (nella traduzione inglese del 1952), in cui si possono trovare i segni documentali dello sviluppo delle danze religiose e taumaturgiche, dalla prima cristianità fino al secolo scorso. Per quanto riguarda in modo più specifico il ballo di san Vito, e il suo uso rituale in Italia meridionale, trovo molto interessante la lettura de "La terra del rimorso" (De Martino 1961). Si tratta di un volume poco conosciuto, perché esaurito da molto tempo, in cui c'è l'abbozzo di un'analisi scientifica interdisciplinare del fenomeno delle danze rituali e del tarantismo.

stessa posizione; nonostante egli compia il massimo sforzo, la distorsione convulsiva obbliga l'arto a cambiare continuamente posizione. Quando il malato vuole portare un bicchiere alla bocca per bere, non può farlo direttamente, ma solo dopo mille gesticolazioni, alla maniera dei giocolieri; poi, quando, per caso, il bicchiere raggiunge la bocca, egli lo vuota rapidamente e lo trangugia tutto d'un tratto: si potrebbe dire che non cerchi altro che di far ridere gli astanti" (Sydenham 1686).

Date le dimensioni circoscritte del fenomeno, questa forma è stata conosciuta con l'espressione *chorea minor*. Sydenham ha ritenuto che questa forma coreica rappresentasse un'epidemia locale del ballo di san Vito; tuttavia, come si nota dal testo qui riportato, egli ha identificato i punti salienti del movimento coreico e ne ha notato la natura involontaria, che contrasta con il desiderio di collaborazione dimostrato dal giovane paziente. Si spiega così la ragione per cui l'espressione "ballo di san Vito" sia stata utilizzata da taluni semplicemente come sinonimo di corea reumatica. La descrizione della corea di Sydenham si intreccia con i resoconti delle descrizioni di altri disturbi del movimento. Nel corso del diciottesimo secolo il nome corea è stato usato per descrivere tutte le principali anomalie motorie, con l'esclusione di alcune forme di tremore. La natura organica del disturbo coreico (ma non la sua definizione semeiologica) è divenuta chiara quando Bouteille (1810) ha riconosciuto l'associazione tra la corea di Sydenham e l'artrite, e poi Bright (1831) ha classificato la corea di Sydenham come una manifestazione reumatica.

Nel 1846, Dubini ha usato il termine "corea elettrica" per descrivere un quadro morboso caratterizzato dalla comparsa di scosse muscolari simili a quelle generate, appunto, da scariche elettriche. La malattia ha un esordio brusco, caratterizzato da cefalea, dolore nucale e lombare, e dalla insorgenza delle scosse muscolari già citate. Queste sono localizzate inizialmente a un braccio o a metà del volto;

ma non tardano a estendersi a numerosi territori somatici, e gradualmente (nell'arco di una o due settimane) possono giungere a interessare una metà del corpo. Nel corso di questa attività motoria possono comparire, con frequenza di più d'una al dì, crisi convulsive generalizzate senza perdita di coscienza, a cui seguono fenomeni paretici. Le crisi di corea elettrica possono essere scatenate da stimoli sensitivi anche minimi e divengono sempre più frequenti, finché, al più tardi nell'arco di qualche mese, giungono il coma e la morte. La corea elettrica di Dubini è stata a lungo riconosciuta come una forma particolare di corea (si vedano, ad esempio, Dejerine 1914; Wilson 1940); ma oggi è chiaro che i trentotto pazienti osservati da Dubini erano affetti da mioclono.

Il termine corea elettrica ha avuto una certa fortuna, poiché è stato usato anche da altri autori. I pazienti con corea elettrica descritti da Bergeron (1880) erano adolescenti (7-14 anni) che accusavano all'improvviso, in genere dopo uno spavento, la comparsa di scatti regolari del collo, delle spalle e delle braccia, che "sembrava fossero prodotti dalle scariche ritmiche di una batteria elettrica". La malattia aveva un andamento benigno e generalmente favorevole. Dejerine (1914) ha ritenuto che questa sindrome fosse da inquadrare tra le forme isteriche. Hennig (1864) ha poi usato l'espressione "corea elettrica" per denominare alcuni casi di corea infantile descritti da Henoch (1861). I segni cardinali della malattia, osservata in 30 adolescenti (9-15 anni) di entrambi i sessi, consistono in guizzi muscolari improvvisi, localizzati soprattutto sul collo e sulle spalle, che somigliano ai movimenti prodotti da stimolazione faradica (Henoch 1861). Questi possono essere distribuiti in territori diversi, non sono necessariamente simmetrici, hanno un'intensità variabile e scompaiono durante il sonno. La malattia è evolutiva, con prognosi sfavorevole. Remak (1881), poi seguito da molti altri, ha ritenuto che la descrizione di Henoch corrispondesse ad una sindrome mioclonica. L'espressione "corea

elettrica di Bergeron-Henoch” è basata sulla presunta identità tra le forme morbose descritte da questi due autori, come ipotizzato dallo stesso Henoch, e si è diffusa soprattutto nella letteratura in lingua francese. Con questo nome, van Bogaert e Sweerts (1931) hanno poi descritto il caso clinico di un bambino di 8 anni che presentava movimenti coreici associati a mioclonie.

Il rapporto eziologico tra la corea di Sydenham e la febbre reumatica è stato chiarito in modo definitivo verso la metà del secolo scorso (Sée 1850; Roger 1866), allorquando la definizione semeiologica della corea era ancora molto vasta. Pochi anni dopo la descrizione della corea familiare (Huntington 1872), Charcot (1872-1873) ha fornito il primo tentativo di classificazione scientifica delle sindromi coreiche, poiché ha identificato con questo nome diverse forme cliniche, che appaiono oggi alquanto eterogenee: (1) *chorea major*, o corea epidemica o ballo di san Vito; (2) *chorea minor*, o corea volgare o di Sydenham; (3) corea pre-empilegica, con o senza atetosi; (4) corea postempilegica di Mitchell, con o senza atetosi; (5) corea ritmica o isterica.

Successivamente, Morvan (1890) ha descritto con il nome “corea fibrillare” una malattia dell’adolescenza (16-20 anni) caratterizzata da “contrazioni fibrillari” diffuse, la cui identità nosografica è oggi generalmente negata. Dei cinque pazienti su cui si basa l’articolo di Morvan, solo il primo è descritto in dettaglio nel modo seguente. Dopo otto giorni di debolezza e astenia, sono comparsi movimenti “fibrillari” continui dei polpacci, visibili solo a pelle nuda perché incapaci di produrre spostamenti articolari (si tratta, quindi, di fascicolazioni), che in pochi giorni si sono estesi gradualmente alle braccia e al tronco. Il distretto orofacciale e i piedi sono rimasti indenni. I movimenti volontari dei muscoli interessati erano in grado di interrompere l’attività motoria involontaria, ma provocavano dolori intensi e sudorazione profusa. In questo paziente, la malattia era accompagnata da iperpiressia e ha

avuto un decorso fatale in meno di un mese. Negli altri quattro pazienti l’andamento è stato invece benigno. In seguito, la corea fibrillare è stata descritta come “un’affezione non grave, che guarisce sempre, ma è soggetta a frequenti ricadute” (Dejerine 1914); la stessa denominazione è ancora mantenuta nella nosografia contemporanea in lingua francese, per indicare “un’affezione rara, caratterizzata dalla coesistenza singolare di un acroeritema doloroso, di fibrillazioni muscolari generalizzate associate a disturbi vegetativi e neuropsichici, che si traducono in una disfunzione a molti livelli dei sistemi nervoso e muscolare, la cui origine tossica è verosimile” (Autret 1987). È certamente opportuno abbandonare oggi la terminologia coniata da Morvan, per ragioni sia di chiarezza che di sistematica, dato che la corea fibrillare è stata oggetto di definizioni troppo diverse tra loro, che non corrispondono ad alcuna sindrome accettata da nosografie in lingua diversa dalla francese.

Brissaud (1896) ha poi descritto un ulteriore movimento involontario, definito “corea variabile e polimorfa dei degenerati”, che si osserva in soggetti dotati di particolari “stigmati” fisiche (infantilismo, malformazioni genitali, microcefalia) e psichiche (insufficienza intellettiva, manie ed allucinazioni) e corrisponde evidentemente ad una serie eterogenea di disturbi del movimento osservati in pazienti encefalopatici.

Da quanto ho riferito è chiaro che il termine corea sia stato usato in modo generico e non appropriato per indicare una gran quantità di disturbi ipercinetici non tremorigeni. È avvenuto, perciò, che in questa categoria siano state annoverate forme, che oggi definiamo a buon diritto coreiche, accanto a sindromi miocloniche, fascicolatorie, distoniche e isteriche. È accaduto, però, anche che i segni coreici siano stati minimizzati. Come riferito nel capitolo sulla malattia di Huntington, la pseudosclerosi descritta da Westphal (1883) era, in realtà, una forma ipocinetica di malattia di Huntington. Westphal (1883) ha correttamente riferito che

il padre e quattro zii paterni del paziente da lui descritto soffrivano del ballo di san Vito, ma non ha attribuito un'importanza adeguata a questo elemento. Un'altra famiglia di coreici è stata descritta più tardi da Unverricht (1895), che ha ritenuto si trattasse di casi clinici di mioclono.⁴¹ In seguito, Landsbergen (1912) ha descritto tre sorelle coreiche a cui ha posto diagnosi di eredoatassia cerebellare di Marie. Altri casi di malattia di Huntington sono stati invece mal diagnosticati da Fossey (1922), come forme di distonia muscolare, e da Rakonitz (1933), che ha ritenuto di aver descritto il primo caso di ballismo eredodegenerativo.

L'identificazione degli elementi semeiologici caratteristici dei disturbi del movimento ha permesso di limitare gradualmente il campo semeiologico della corea e di precisarne le caratteristiche fenomenologiche. Dal punto di vista semeiologico la corea è un movimento involontario irregolare e imprevedibile. Questi due aggettivi possono apparire generici, ma denotano, invece, nel modo più chiaro possibile, le caratteristiche del movimento. La corea interessa in modo irregolare e imprevedibile la muscolatura di tutto il corpo; questa si muove con sequenze variabili e irregolari e produce movimenti di durata variabile e irregolare. I movimenti coreici possono essere, perciò, molto brevi (e somigliano allora alle mioclonie) oppure di durata più lunga, paragonabile a quella dei movimenti distonici. I movimenti coreici sono (e appaiono chiaramente) completamente al di fuori del controllo volontario; d'altra parte, però, nelle forme più lievi essi possono essere soppressi volontariamente per un breve periodo di tempo.

Un aspetto molto caratteristico è dato dal fatto che i movimenti involontari vengono no-

tati da chi osserva il paziente (in genere dai suoi parenti) molto prima che questi si accorga della loro presenza. Ciò è in parte dovuto al fatto che i movimenti involontari, appena generati, vengono comunemente inseriti in modo automatico in una sequenza motoria finalizzata. Vi sono due possibilità. Nel caso in cui siano già in corso atti motori, questi vengono automaticamente arricchiti con i movimenti coreici e danno luogo, così, a gesti complessi dotati di una fluidità irregolare; ad esempio, l'andatura è comunemente alterata dalla comparsa delle ipercinesie e diviene, allora, un passo di danza.⁴² Altre volte, invece, vengono eseguiti movimenti volontari non necessari, con lo scopo di inserire un movimento coreico in un gesto apparentemente finalizzato: allora, la corea di un arto può dar luogo, ad esempio, a uno strano gesto di grattamento del capo. Un interessante aspetto semeiologico è rappresentato dal fatto che, nei coreici, i movimenti volontari non possono essere mantenuti a lungo e vengono, perciò, interrotti per pochi istanti in cui la contrazione muscolare si riduce: si spiegano così le oscillazioni di presa della mano, che diviene la "mano del mungitore", e la protrusione oscillante della lingua denominata "lingua saettante". I movimenti coreici della faccia interessano sia la muscolatura superiore (con ammiccamenti, inarcamenti delle sopracciglia, movimenti oculari improvvisi, etc.) che quella inferiore (con smorfie, boccacce, protrusioni della lingua, etc.); i due distretti possono essere interessati in modo difforme, come accade comunemente nelle discinesie tardive, che colpiscono prevalentemente la metà inferiore del volto. Nelle forme più lievi, i movimenti coreici danno l'impressione che il paziente alluda o mandi messaggi tra le righe; nelle forme gravi, invece, essi costituiscono un reperto molto caratteristico e invalidante.

41. Boettiger (1896) e Facklam (1898) hanno dimostrato in modo dettagliato che i piccoli pazienti in cui Unverricht (1895) aveva ravvisato una sintomatologia mioclonica ad incidenza familiare erano in realtà affetti da malattia di Huntington.

42. Il paragone con la danza deriva, infatti, non tanto dalla semeiologia elementare dei movimenti coreici, quanto dall'aspetto che essi generano quando vengono incorporati nei movimenti volontari.

La corea si associa a ipotonia (il che ne ha fatto ipotizzare una patogenesi cerebellare, come si dirà più avanti), che agisce da fattore aggravante l'intensità del movimento involontario. I movimenti coreici sono il segno dominante in alcune malattie definite semplicemente coree (di Huntington, di Sydenham, gravidica) e compaiono, in forma isolata o in associazione con movimenti atetosici, in altre condizioni morbose elencate in tabella 15.

Patogenesi

Come già riferito nel primo capitolo (si veda la nota 6), i primi studi neuropatologici sulla corea di Sydenham sono stati eseguiti da Meynert (1868) e Broadbent (1869), che hanno osservato la presenza grossi focolai embolici nel neostriato; Anton (1895), invece, ha riportato la presenza di lesioni microscopiche dei gangli motori. Tuttavia, le conoscenze sulla patogenesi del movimento coreico derivano essenzialmente dallo studio della malattia di Huntington. La prima identificazione di anomalie strutturali dei gangli motori in questa malattia si deve a Golgi (1874), che ha descritto il caso di un paziente con malattia di Huntington, morto a 42 anni di polmonite presso l'ospizio degli Incurabili di Abbiategrasso, ove egli era primario. L'articolo è redatto nello stile critico e deciso che caratterizza la prosa dell'autore; l'esame autoptico del paziente ha evidenziato la presenza di gravi alterazioni dei corpi striati soprattutto a sinistra. "In questo [lato] notansi in primo luogo varie chiazze, la più grande delle quali, che trovasi verso il mezzo del corpo striato, del diametro di 6-8 millim. [...]; la modificazione del tessuto consiste nella grande diminuzione di consistenza, di guisa che [... esso assume l'] aspetto gelatinoso quale s'osserva nel tessuto del glioma o meglio nelle neoformazioni o trasformazioni infiammatorie della sostanza grigia degli organi nervosi centrali. [All'esame istologico,] le cellule gangliari [cioè, i neuroni] ben conservate si rinvennero in numero cospicuo soltanto nella parte profonda della sostanza

grigia; in tutta la metà esterna l'alterazione delle cellule gangliari era pressoché generale". In seguito, nonostante alcuni tra i più eminenti ricercatori dell'epoca (Meynert 1877, 1885; Harbinson 1880; Anton 1895) abbiano descritto con chiarezza la presenza di lesioni specifiche dei gangli motori, e ne abbiano ipotizzato il ruolo patogenetico nella corea, questa nozione non è stata accettata dalla dottrina dell'epoca. Ha avuto, anzi, un certo seguito l'ipotesi di Bonhoeffer (1897), che, sulla base di un caso clinico associato a una lesione dei peduncoli cerebellari superiori, ha sostenuto la patogenesi cerebellare della corea. È probabile che il disturbo del movimento osservato da Bonhoeffer fosse in realtà un tremore rubrale (si veda: Martin 1968). Da questa osservazione deriva, però, l'ipotesi che l'ipotonia osservata nella corea sia dovuta alla lesione delle vie cerebellari. Inoltre, la somiglianza clinica con la corea di Sydenham, la cui natura infettiva era nota, ha fatto prevalere la convinzione che la patogenesi della malattia di Huntington fosse anch'essa infettiva (Charcot 1872-1873). Numerosi studi patologici hanno perciò classificato la malattia di Huntington come una forma particolare di encefalite cronica non purulenta disseminata (Golgi 1874; Oppenheim e Hoppe 1893; Kronthal e Kalischer 1895; Facklam 1898; Lannois e Paviot 1898; Kéraval e Raviart 1900; Lannois e coll. 1901; Schulz 1908), ed è stato necessario attendere lo studio anatomoclinico di Alzheimer (1911), per chiarire in modo definitivo il ruolo svolto dal corpo striato in questa forma morbosa ed il suo carattere degenerativo.

Vogt e Vogt (1920) hanno identificato il substrato neuropatologico della malattia di Huntington nella grave perdita cellulare del neostriato, con conseguente prevalenza della componente fibrosa residua ("stato fibroso", si veda pag. 151). In base alla loro teoria generale della organizzazione del corpo striato (si veda pag. 31), i Vogt hanno sostenuto che il movimento coreico derivi dalla perdita del controllo neostriale sul globo pallido. Bielschowsky (1922) ha osservato che nella malat-

tia di Huntington i neuroni neostriati di maggiori dimensioni sono relativamente risparmiati, mentre Jakob (1923) ha riferito che "le piccole cellule gangliari sono quasi completamente assenti".⁴³ Questa notazione è stata ripresa da diversi ricercatori: i primi dati quantitativi si devono a Kiesselbach (1914) e a Dunlap (1927), che ha osservato una riduzione del rapporto tra cellule grandi e piccole da 1:60 (cervello normale) a 1:15. Questo dato neuropatologico, che indica la perdita di neuroni spinosi di secondo tipo (spesso indicati erroneamente come neuroni del secondo tipo di Golgi), è stato sostanzialmente confermato dagli studi successivi. Come già detto nel capitolo precedente, il rapporto quantitativo tra le diverse popolazioni cellulari del neostriato è stato oggetto di numerosi studi, che hanno globalmente fornito risultati poco omogenei. Ciò spiega perché non vi sia accordo generale sull'entità del rapporto normale tra cellule grandi e piccole. Ad esempio, McCaughey (1961), pur confermando i dati di Dunlap, ha riscontrato una riduzione di questo rapporto citoarchitettonico da 1:30, nel normale, a 1:5, nella corea. Le ricerche più recenti indicano che il rapporto di normalità (che varia da 1:145 a 1:175) nella malattia di Huntington è ridotto a valori compresi tra 1:26 e 1:40 (Dom e coll. 1973; Lange e coll. 1976).

Un'importante svolta conoscitiva si deve alle ricerche farmacologiche di Barbeau (1960), che nel plasma di cinque soggetti con malattia di Huntington ha riscontrato un'eccessiva quantità di una sostanza pressogena, che non aveva le caratteristiche della serotonina né dell'acido 5-idrossi-indolacetico. L'anno successivo, lo stesso autore ha ipotizzato (Barbeau 1961) che nella malattia di Huntington avvenga un fenomeno biochimico esattamente opposto a quello che Ehringer e Hornykiewicz (1960)

avevano osservato nel morbo di Parkinson, cioè un accumulo eccessivo di dopamina. L'ipotesi di Barbeau ha dato un nuovo significato alle osservazioni neuropatologiche classiche che avevano chiarito la complementarità delle lesioni osservate nella malattia di Huntington e nel morbo di Parkinson (si vedano, ad esempio: Vogt e Vogt 1920; Jakob 1923). Questa ipotesi ha stimolato molte ricerche sperimentali (si vedano le revisioni di Bruyn 1968; Barbeau 1973) e, tra queste, lo studio biochimico di Bernheimer e Hornykiewicz (1973), i quali hanno affermato che la malattia di Huntington è caratterizzata da una "preponderanza dopaminergica striatale" con un contenuto normale di dopamina. Inoltre, i successi terapeutici ottenuti nel corso degli stessi anni, sia nel morbo di Parkinson mediante l'uso di farmaci dopaminergici (l-DOPA),⁴⁴ che nella malattia di Huntington mediante la somministrazione di farmaci antidopaminergici (reserpina, α -metil-DOPA e fenotiazine), hanno contribuito alla formulazione della teoria di Barbeau, secondo cui l'alterazione dell'equilibrio tra dopamina ed acetilcolina è responsabile della comparsa di acinesia (ridotta attività dopaminergica, incremento dell'attività colinergica) o di corea (l'opposto) (pag. 213; figura 60).

La possibilità che il movimento coreico sia prodotto da alterazioni associate ad una iperattività dopaminergica è avvalorata dall'osservazione che le terapie antidopaminergiche sono in grado di ridurre anche i movimenti coreici indotti da condizioni morbose diverse dalla malattia di Huntington. Inoltre, la somministrazione di terapie dopaminergiche in soggetti con malattia di Huntington prima della comparsa dei sintomi può provocare la comparsa dei movimenti coreici (si veda pag. 330). A differenza che nel morbo di Parkinson, in

43. Nel capitolo precedente si è già detto del graduale sviluppo delle conoscenze sulla citologia striatale e dell'ipotesi dualistica, allora prevalente, che esistano due soli tipi di cellule neostriatali.

44. La scoperta che il morbo di Parkinson può essere curato con l-DOPA si deve a Birkmayer e Hornykiewicz (1961).

cui la lesione dei neuroni dopaminergici costituisce un elemento precoce della malattia (e forse rappresenta proprio il danno causale), nella malattia di Huntington l'iperattività dopaminergica costituisce con ogni probabilità un fenomeno secondario. Infatti, la scoperta che il danno striatale è probabilmente legato all'azione di eccitotossine che ledono selettivamente i neuroni GABAergici (si veda pag. 333) suggerisce l'ipotesi che l'iperattività dei neuroni dopaminergici mesencefalostratiali sia conseguente alla perdita della inibizione GABAergica strionigrica (figura 38). Mediante la tecnica autoradiografica del 2-deossiglucosio, Crossman e coll. (1987) hanno osservato nella scimmia che la corea ed il ballismo sono associati ad una iperattività delle proiezioni subtalampallidale e pallidotalamica; al contrario, nel parkinsonismo da MPTP entrambe queste connessioni anatomiche sono meno attive (si veda anche pag. 155). L'ipotesi più accreditata imputa la comparsa delle ipercinesie coreiche proprio all'alterazione delle proiezioni subtalampallidale e pallidotalamica (pag. 105). In aggiunta, bisogna ricordare che la corea si accompagna ad una riduzione dei riflessi transcorticali, come già riferito (pag. 126).

ATETOSI

Il termine atetosi⁴⁵ è stato coniato da Hammond (1871) per descrivere i movimenti involontari comparsi in due pazienti che avevano ripreso la funzione motoria del lato leso dopo una ischemia cerebrale. In questi soggetti vi era "l'impossibilità di mantenere le dita della mano o del piede in qualunque posizione venissero posti, a causa del loro movimento continuo". In entrambi i pazienti era anche presente un'alterazione del senso somatico nel lato colpito. Lo studio autoptico di un paziente ha rivelato la presenza di lesioni fibrosiche localizzate nel terzo ventrale del nucleo caudato,

nella parte contigua del braccio anteriore della capsula interna, nel globo pallido, nel talamo laterale e nel nucleo subtalamico. L'importanza di questa ipercinesia è stata negata da taluni contemporanei (Charcot 1872-1873; Bernhardt 1876; Bonhoeffer 1897; Rosenbach 1876) ed è stata invece riconosciuta da Gowers (1876, 1878) e da Oulmont (1878). Charcot (1872-1873), in particolare, ha osservato che le emiplegie possono essere seguite sia da atetosi che da corea; a suo parere, l'atetosi differisce dalla corea solo perché produce movimenti meno bruschi, "simili a quelli dei tentacoli di un polipo". Anche Gowers (1876) ha analizzato il rapporto tra l'atetosi e gli altri disturbi del movimento postemiplegici ed ha affermato che i casi osservati da Hammond non differiscono dalle "forme già note di spasmi mobili osservati negli arti parzialmente paralizzati, [...] in cui gli spasmi seguono una paralisi, che inizialmente rappresenta il sintomo predominante". Gowers (1876) ha classificato i disturbi postemiplegici del movimento in quattro gruppi: (1) spasmi clonici, rapidi; (2) spasmi mobili, lenti; (3) spasmi immobili, tonici; (4) rigidità fissa.

Il ruolo dei gangli motori nella patogenesi dell'atetosi è stato identificato per la prima volta da Vogt e Vogt (1920), che hanno riscontrato questo segno nei pazienti con stato marmoreo e con stato dismielinico del corpo striato. Nella monografia sulle malattie dei sistemi striatali, Vogt e Vogt (1920) hanno tentato di tracciare una impostazione sistematica dei casi anatomoclinici di malattie dei gangli motori. Sulla base di valutazioni in parte già riferite nel secondo capitolo, essi hanno distinto cinque principali condizioni patologiche. (1) Lo stato marmoreo (*état marbré*) rappresenta una patologia neostriatale che colpisce prevalentemente la porzione interna del nucleo caudato e la parte dorsale del putamen; il nome indica il particolare aspetto che assume il corpo striato a causa dell'atrofia associata a ri-

45. La parola significa "mancanza di fissità" e deriva dall'aggettivo greco *ἀθετος*, "senza posto o posizione".

Tab. 15 - Forme morbose coreiche

Forme ereditarie

- a) Malattia di Huntington
- b) Neuroacatocitosi
- c) Corea benigna ereditaria
- d) Coreoateosi parossistiche
 - Distonia (o coreoatetosi) parossistica (non cinesigenica)
 - Distonia (o coreoatetosi) cinesigenica parossistica

Forme idiopatiche

- a) Corea di Sydenham
- b) Corea gravidica
- c) Corea indotta da contraccettivi

Forme sintomatiche

- a) Coreoatetosi ischemica
- b) Corea da farmaci
- c) Coreoatetosi tireotossica
- d) Coreoatetosi lupoidi

maneggiamento della componente fibrosa; il corrispettivo clinico consiste in una sintomatologia rigido-iperinetica, con atetosi doppia e movimenti coreici, e talora anche una sintomatologia pseudobulbare con disartria. (2) Lo stato fibroso (*état fibreux*) progressivo è caratterizzato da una distruzione necrobica bilaterale dei neuroni di piccole dimensioni localizzati nel neostriato e da lesioni meno gravi del paleostriato, della regione subtalamica e di altri territori; il nome sottolinea la scomparsa degli elementi cellulari e la prevalenza della componente fibrosa residua; il corrispettivo clinico consiste in una sindrome coreica progressiva (malattia di Huntington). (3) Lo stato dismielinico (*état dysmyélinique*) consiste in un processo di atrofia progressiva del globo pallido che colpisce prevalentemente le fibre mieliniche; ad esso si associa una sintomatologia clinica progressiva caratterizzata da tetraparesi spastica, atetosi, corea e paralisi pseudobulbare. (4) La necrosi striatale totale rappresenta il correlato neuropatologico del morbo di Wilson. (5) Lo stato di disintegrazione (*état de désintégration*) è caratterizzato da un processo di invecchiamento precoce del corpo striato su base malacica, e rappresenta il correlato neuropatologico del morbo di Parkinson.

Pertanto, secondo Vogt e Vogt (1920) l'a-

tetosi compare sia nei casi di stato marmoreo che nei casi di stato dismielinico del corpo striato; essi hanno anche ipotizzato che l'interruzione delle connessioni striopallidali svolga un ruolo primario nella patogenesi dell'atetosi e della corea. Carpenter (1950) ha raccolto i dati riportati in 71 casi di atetosi descritti in letteratura, 32 dei quali erano stati classificati come emiatetosi postemiplegiche. In 17 casi di emiatetosi erano presenti infarti localizzati nel nucleo lenticolare, talora associati a lesioni precedenti o concomitanti della capsula interna o del talamo. In altri pazienti erano presenti invece lesioni del talamo posterolaterale e del braccio posteriore della capsula interna. Solo in tre casi vi erano lesioni corticali. In un solo caso vi erano alterazioni di rilievo nel nucleo subtalamico. Carpenter (1950) ha perciò ritenuto che l'emiatetosi sia generalmente causata da una lesione combinata del corpo striato e della capsula interna, che risparmi parzialmente quest'ultima. In seguito, Oppenheimer (1967) ha osservato il caso di una paziente con un complesso quadro ipercinetico prodotto da un angioma del lobo temporale, che aveva distrutto il corpo striato e provocato lesioni lievi della capsula interna. Più recentemente, Dooling e Adams (1975) hanno studiato quattro pazienti con emiatetosi postemiplegica, in cui hanno osservato la presenza di lesioni distruttive del nucleo caudato e, in particolare,

Tab. 16 - Sindromi atetosiche**Forme perinatali**

- a) Coreoatetosi congenita (atetosi doppia)
- b) Ittero nucleare

Forme ereditarie

- a) Malattia di Hallervorden-Spatz
- b) Sindrome di Lesch-Nyhan
- c) Pseudoipoparatiroidismo con calcificazioni intracerebrali
- d) Atrofia pallidale progressiva (di van Bogaert)
- e) Atassia-teleangiectasia
- f) Morbo di Wilson
- g) Malattia di Huntington

Forme sintomatiche

- a) Calcificazioni dei gangli motori
- b) Coreoatetosi da lesioni cerebrali focali
- c) Intossicazioni (fenotiazine, aloperidolo)
- d) Da farmaci (1-DOPA)
- e) Gravi alterazioni somestetiche (atetosi sensoriale)

del putamen. Essi hanno affermato che tali lesioni sono in grado di produrre movimenti involontari soltanto se vi sia un risparmio, almeno parziale, del fascio corticospinale e delle altre principali vie di moto. In sintesi, è possibile affermare che le osservazioni di Vogt e Vogt (1920), di Carpenter (1950), di Oppenheimer (1967) e di Dooling e Adams (1975) hanno sottolineato l'importanza del ruolo patogenetico delle lesioni dei gangli motori.

La definizione semeiologica di Déjerine (1914) rappresenta ancora oggi una delle descrizioni più chiare di questa ipercinesia: "L'atetosi è caratterizzata da movimenti involontari lenti, aritmici, irregolari, e di modesta ampiezza, che predominano alle estremità e sono particolarmente pronunciati nell'arto superiore. Le dita, ad esempio, sono la sede di movimenti incessanti, che si succedono con lentezza: colpiscono ciascun dito isolatamente e in modo autonomo, realizzano le posture più bizzarre e somigliano ai movimenti striscianti dei tentacoli del polipo. [...] I movimenti atetosici sono incessanti: il riposo diminuisce la loro intensità senza interromperli completamente, e solo il sonno è in grado di farli scomparire. [...] In qualche caso, questi movimenti presentano una tale intensità da simulare i movimenti

coreici (movimenti coreoatetosici)". In un'analisi comparativa tra atetosi e corea, basata su riprese cinematografiche, Herz (1931) ha osservato che i movimenti atetosici sono meno variabili di quelli coreici, ma molto più discontinui, a causa dell'aumento imprevedibile del tono muscolare durante l'esecuzione del movimento. Inoltre, egli ha affermato che i movimenti atetosici sono nettamente più lenti di quelli coreici, e possono essere facilmente distinti da questi. Wilson (1925), però, ha notato che la "corea confluyente" può produrre un rallentamento dei movimenti che somiglia all'atetosi. Pertanto, seguendo i suggerimenti di Charcot (1872-1873), di Wilson (1940) e di Adams e Victor (1986), bisogna ammettere che la distinzione tra corea e atetosi non rappresenti una categorizzazione di primaria importanza, il che è anche indicato dalla facilità con cui entrambe le ipercinesie si sommano per costituire un movimento coreoatetosico (tabelle 15 e 16). La tabella 16 fornisce un elenco delle sindromi atetosiche, con esclusione di quelle già considerate nel paragrafo sulla corea.

Gli studi elettrofisiologici dell'atetosi hanno indicato talune somiglianze con la fisiopatologia della distonia. In entrambe le forme esiste un'attività contrattile contemporanea di

muscoli agonisti e antagonisti (Hoefler e Putnam 1940), che varia continuamente nel tempo. In uno studio dettagliato sulla possibilità di eseguire movimenti del braccio in pazienti affetti da atetosi postemiplegica, Hallett e Alvarez (1983) hanno indicato che la contrazione simultanea di muscoli agonisti ed antagonisti del movimento può essere interpretata come un movimento di iperafflusso verso i muscoli antagonisti. È come se gli antagonisti contrastino (e possano talora invertire) i tentativi dei muscoli agonisti di muovere l'arto. In condizioni rilassate, i pazienti eseguono movimenti più accurati se "lasciano che il movimento accada", piuttosto che quando "tentano di eseguire il movimento". La risposta alla terapia farmacologica differenzia però, in modo evidente, l'atetosi dalla distonia (Sweet 1984).

BALLISMO

Il termine ballismo è stato coniato da Kusmaul (1885) che ha notato la somiglianza di questo movimento involontario (dal greco βάλλω, scagliare) e quello eseguito per lanciar lontano gli oggetti (Barbeau 1981). In clinica viene generalmente usato il termine emiballismo, poiché il disturbo è quasi costantemente unilaterale. In letteratura si trovano anche descrizioni di monoballismo (con interessamento di un solo arto), di diballismo (due arti di un lato, con esclusione del capo), di parabolismo (o ballismo bilaterale).

Non è facile differenziare il ballismo dalla corea: infatti, Bianchi (1886) ha descritto come corea il primo caso di ballismo riportato in letteratura. Lo stesso autore ha poi descritto diversi pazienti, alcuni dei quali erano colpiti da emicoreoatetosi, altri da emiballismo (Bianchi 1909). Secondo la definizione clinica corrente, il ballismo è caratterizzato da movimenti "massivi" (Jakob 1923), che coinvolgono più segmenti in modo coordinato. Si tratta di movimenti "prossimali violenti, che hanno l'aspetto di un lancio [... oppure producono]

un'attività [motoria] involontaria coordinata, violenta e massiva, che interessa la muscolatura assiale e degli arti, così che questi vengono lanciati nell'aria" (Research group on extrapyramidal disorders of the World Federation of Neurology 1981). Vi è stato un ampio dibattito sul rapporto intercorrente tra corea e ballismo. La tradizione di distinguere queste due forme ipercinetiche deriva dall'identificazione di differenze semeiologiche dei movimenti involontari (si veda: Rondot 1983) e dalla tradizione anatomoclinica che ha etichettato il ballismo come il correlato clinico di lesioni del nucleo subtalamico. Conviene subito anticipare che le ricerche più recenti hanno dimostrato in modo convincente che sia il ballismo che la corea sono generati dallo stesso meccanismo patogenetico. Sulla base degli studi di cui si dirà più avanti, oggi è possibile affermare che il ballismo rappresenti soltanto una forma coreica degli arti particolarmente accentuata.

La prima osservazione anatomoclinica si deve a Jakob (1923), che ha commentato così: "l'emiballismo [si manifesta] nei casi di lesioni del corpo di Luys. Non si può in alcun modo ascrivere al caso il fatto che la casistica da noi descritta finora (nonostante si tratti complessivamente di soli tre casi) abbia in comune la grave distruzione focale di questo nucleo grigio. D'altro canto questa constatazione induce a una particolare cautela, poiché [...] non è possibile escludere che siano stati osservati effetti di disinibizione o comunque effetti a distanza sul globo pallido". Da qui deriva l'idea, poi ampiamente confermata, che i movimenti ballici siano prodotti da lesioni del nucleo subtalamico, che provocano un alterato funzionamento delle proiezioni sublamopallidali di ipotetica natura GABAergica e con presunta attività inibente (Buruma e Lakke 1986). La nota di cautela riportata da Jakob è peraltro molto opportuna, poiché il rapporto tra emiballismo e lesioni del nucleo subtalamico non è biunivoco: Martin e Alcock (1934) hanno osservato la comparsa di emicorea dopo lesioni del nucleo subtalamico; inol-

tre, Whittier e Mettler (1949b) hanno affermato che è necessario che si verifichino lesioni di almeno il 20% del volume del nucleo subtalamico perché il ballismo sia clinicamente evidente; infine, Cravioto e Korein (1957) hanno osservato casi di lesione del nucleo subtalamico prive della sintomatologia clinica attesa. D'altra parte sono stati osservati casi di ballismo dovuti a lesione di strutture diverse dal nucleo subtalamico (si veda: Meyers 1968). Secondo Dierssen e Gioino (1961), nella quasi totalità dei casi di emiballismo descritti in letteratura sono presenti lesioni singole o combinate delle seguenti strutture: neostriato, globo pallido, sostanza nera, talamo, nucleo subtalamico, o delle loro vie di connessione reciproca.

Gli esperimenti eseguiti su scimmie (Whittier e Mettler 1949b; Carpenter e coll. 1950; Hammond e coll. 1979) hanno mostrato che le lesioni parcellari del nucleo subtalamico possono produrre una "discinesia subtalamica", che somiglia al ballismo osservato in patologia umana. L'integrità delle aree corticali motorie e premotorie è necessaria perché il fenomeno si verifichi (Carpenter e Mettler 1951). Più recentemente è stata osservata la possibilità di produrre ipercinesie nei primati mediante l'iniezione di farmaci o di tossine nei gangli motori. Crossman e coll. (1980) hanno osservato che è possibile produrre ipercinesie nei macachi mediante l'iniezione di picrotossina (un farmaco antiGABAergico) in diverse regioni dei gangli motori. L'iniezione nel nucleo subtalamico produce una sindrome ipercinetica controlaterale molto simile al ballismo umano. Crossman e coll. (1984) hanno poi osservato che le iniezioni di farmaci antiGABAergici nel nucleo subtalamico producono ipercinesie con una latenza significativamente minore di quella osservata quando le iniezioni siano localizzate in altri gangli motori. Pertanto, Crossman e coll. (1984) hanno ritenuto che l'azione antiGABAergica del farmaco si realizzi a livello del nucleo subtalamico, attraverso l'inibizione dei neuroni subtalampallidali, di cui fino a qualche anno fa era stata

ipotizzata la natura GABAergica. Oggi è noto che i farmaci antiGABAergici agiscono attraverso un'azione di blocco dei terminali GABAergici contenuti nel nucleo subtalamico. Lo studio semeiologico delle ipercinesie causate dall'iniezione di farmaci antiGABAergici nei gangli motori ha mostrato che le iniezioni localizzate in prossimità dell'estremità ventrolaterale della parte laterale del globo pallido producono movimenti indistinguibili dalla corea osservata nell'uomo (Jackson e Crossman 1984). L'uso della metodica del 2-deossiglucosio ha permesso di studiare l'attività funzionale dei gangli motori in animali con ipercinesie generate sperimentalmente. Mitchell e coll. (1985b) hanno osservato che sia negli animali con emicorea (iniezioni nel globo pallido) che in quelli con emiballismo (iniezioni nel nucleo subtalamico) vi è un identico quadro caratterizzato da una ridotta attività funzionale nel nucleo subtalamico e nel globo pallido. Le ricerche successive basate sulla stessa metodica hanno confermato che l'emiballismo e l'emicorea sperimentali configurano un quadro di attività metabolica e funzionale tra loro simili ed opposti a quelli osservati nel parkinsonismo sperimentale da MPTP (Crossman e coll. 1987). Esiste un rapporto di reciprocità tra l'attività dei neuroni contenuti nella parte mediale e quelli contenuti nella parte laterale del globo pallido. Nelle ipercinesie coreoatetotiche e balliche c'è un'iperattività funzionale della parte laterale del globo pallido ed una ridotta attività della parte mediale. Nel parkinsonismo avviene, invece, l'opposto. Questa affermazione deriva sia dalle osservazioni basate sull'uso della metodica del 2-deossiglucosio, che dalle registrazioni elettrofisiologiche dell'attività dei neuroni contenuti nel globo pallido (Crossman e coll. 1987; Miller e DeLong 1987).

In sintesi, le ricerche più recenti hanno sostanzialmente confermato le osservazioni anatomocliniche e sperimentali che legano il ballismo ad un'alterazione del nucleo subtalamico, ma hanno chiarito che lo stesso meccanismo è implicato nella patogenesi della

corea. Uno degli aspetti che hanno reso difficile la soluzione del rebus legato all'anatomia clinica del ballismo è dato dalla convinzione errata che i neuroni del nucleo subtalamico fossero GABAergici. Pertanto, a questo nucleo è stata attribuita un'attività inibente e la comparsa di ipercinesie è stata attribuita alla perdita di tale inibizione. In realtà, come discusso a pag. 65, è ormai accertato che i neuroni del nucleo subtalamico sono glutamatergici, cioè eccitanti. Il GABA è invece contenuto nei terminali pallidosubtalamici e pallidotalamici. Quindi, le iniezioni di farmaci antiGABAergici nel globo pallido (Crossman e coll. 1984) equivalgono ad una inibizione del nucleo subtalamico. La perdita di attività delle proiezioni subtalampallidale e pallidotalamica rappresenta il correlato anatomico delle ipercinesie coreiche e balliche così generate (pag. 105).

Accanto alla definizione clinica si è sviluppata una definizione neurofisiologica dei movimenti ballistici, del tutto diversa dalla precedente, poiché si riferisce alle caratteristiche dei movimenti eseguiti con rapidità. Questo aspetto riveste una certa importanza poiché vi si è già fatto e vi si farà ancora cenno a più riprese. Le prime ricerche sperimentali sull'attività muscolare durante l'esecuzione di movimenti rapidi risalgono a Richer (1895a, b), il quale ha osservato che tali movimenti sono caratterizzati da contrazioni muscolari di durata così breve, che cessano prima che il movimento sia completato. L'interesse per questo tipo di movimenti deriva dal fatto che essi sono così rapidi da non essere influenzati dall'informazione retroattiva proveniente dalla periferia. Siccome sono indipendenti da attività riflesse, tali movimenti sono necessariamente già programmati nel sistema nervoso. Da qui deriva la prima definizione clinica, ripresa da Stetson e McDill (1923), i quali hanno affermato che i movimenti ballistici, una volta iniziati, non possono essere modificati a causa della loro breve durata. Wachholder e Altenburger (1926) hanno osservato per primi che la fase iniziale dei movimenti rapidi è

caratterizzata dalla presenza di un quadro elettromiografico di attivazione trifasica. Vi è prima l'attività del muscolo agonista (denominata Ag1), segue poi l'attività del muscolo antagonista mentre il muscolo agonista è silente (Ag2), infine vi è poi un'altra scarica elettrica del muscolo agonista (Ag3). Nei movimenti molto rapidi, la durata delle componenti Ag1 e Ag2 è costante e non varia in relazione all'ampiezza del movimento quando si eseguono movimenti di ampiezza inferiore a 30 gradi (Freund e Büdingen 1978; Hallett e Marsden 1979); il loro aspetto elettrofisiologico diviene invece più variabile quando si eseguano movimenti con escursione maggiore (Berardelli e coll. 1984). Desmedt e Godaux (1977, 1978) hanno osservato che questi movimenti possiedono un quadro di attivazione significativamente diverso da quello che caratterizza le unità motorie durante i movimenti più lenti. In pratica, i soggetti normali ed i pazienti producono movimenti ballistici con questo meccanismo fisiologico quando cercano di eseguire movimenti il più rapidamente possibile. Perciò, anche nei pazienti in cui vi sia una riduzione di forza dovuta a lesioni piramidali è possibile osservare un'attivazione trifasica se essi cercano di eseguire un movimento il più rapidamente possibile. È naturale, però, che in questi casi il movimento sarà più lento di quello osservato nei soggetti sani.

MIOCLONIA

La prima descrizione di un caso clinico di mioclono si deve, come già detto, a Dubini (1846), che ha usato il termine "corea elettrica" per descrivere questo tipo di contrazioni muscolari rapide. Il termine mioclonia è stato invece coniato da Friedreich (1881a), che ha fornito la descrizione di un paziente affetto da contrazioni diffuse a tutti i muscoli del corpo, con eccezione di quelli della faccia. Queste avevano una frequenza di 10-50 movimenti al minuto, erano più evidenti a riposo, scom-

parivano con i movimenti ed erano indotte da stimoli tattili o propriocettivi. Friedreich ha usato il termine "paramioclono multilaterale" (*Paramyoklonus multiplex*), per indicare la presenza di movimenti rapidi, di natura non epilettica né elettrica⁴⁶ (dal greco *μῦς*, muscolo, e *κλόνος*, movimento veemente), simmetrici (para-) e multilaterali (dal latino *multiplex*). Questa nuova forma clinica ha suscitato molto interesse; negli anni successivi diversi tipi di disturbi del movimento sono stati erroneamente classificati come forme miocloniche. Alcuni anni dopo, in una monografia sulla mioclonia, Unverricht (1891) ha descritto una famiglia di due ragazzi e otto ragazze affetti da contrazioni miocloniche ed epilessia, con esordio tra i 9 e i 15 anni, e ha rintracciato quaranta casi di mioclono descritti in letteratura nell'arco dei dieci anni trascorsi dall'articolo di Friedreich. Secondo Unverricht (1891), oltre trenta di questi casi erano stati denominati in modo non appropriato. Pur con talune limitazioni, questa revisione ha chiarito in modo definitivo l'esistenza di una forma morbosa caratterizzata da contrazioni multifocali in assenza di altri segni patologici a carico del sistema nervoso. La storia del mioclono si incrocia con quelle della corea e dell'epilessia, come descritto da Marsden e coll. (1981a).

La somiglianza con l'epilessia è stata nota fin dal 1861, quando Reynolds ha osservato che 32 su 47 pazienti epilettici da lui studiati presentavano "spasmi clonici" nei periodi intercorrenti tra gli attacchi epilettici. Dawson (1946, 1947) ha studiato in dettaglio i rapporti tra le alterazioni elettroencefalografiche e la comparsa degli scatti mioclonici. In seguito, Symonds (1953) ha affermato che la presenza di mioclonie notturne ricorrenti configura un quadro clinico di passaggio tra le condizioni

normali e l'epilessia. Watson e Denny-Brown (1953) hanno poi sottolineato l'importanza delle mioclonie in relazione alla presenza di processi morbosi che colpiscono il sistema nervoso in modo diffuso, come nel caso delle malattie da accumulo lipidico, della malattia di Jakob-Creutzfeldt o della encefalite subacuta da corpi inclusi. La prima revisione generale sulla fenomenologia del mioclono è stata tracciata da Gastaut e Rémond (1952), i quali hanno affermato la possibilità di distinguere le mioclonie generalizzate in tre tipi sulla base delle registrazioni elettrofisiologiche. Le mioclonie di tipo A sono caratterizzate da scatti muscolari improvvisi ed esplosivi, il cui corrispettivo elettromiografico è costituito da un'onda isolata, che somiglia a quella di un riflesso tendineo; le alterazioni elettroencefalografiche consistono in sequenze di punte ("polipunte") seguite da una o da più onde lente. Le mioclonie di tipo B sono scatti di durata maggiore, che hanno la tendenza ad essere ritmici e possono provocare una flessione generalizzata del corpo; il correlato elettroencefalografico è costituito da un complesso onda lenta-punta; questa forma è più frequente nei primi due anni di vita. Le mioclonie di tipo C sono generalmente ritmiche; il reperto elettromiografico è caratterizzato da sequenze di potenziali di breve durata, che somigliano al comune quadro di interferenza piuttosto che all'attività elettrica osservata nelle mioclonie di tipo A; il correlato elettroencefalografico è caratterizzato da sequenze di onde lente con distribuzione diffusa.

Semeiologia

Le mioclonie⁴⁷ sono movimenti involontari che appaiono come scatti rapidi e di breve du-

46. Infatti, la malattia che più si avvicinava alla descrizione del caso clinico di Friedreich era, per sua stessa ammissione, la corea elettrica di Dubini.

47. Il lettore avrà notato che in questo testo i termini mioclonia e mioclono sono usati con le accezioni ormai consolidate nel linguaggio neurologico. Queste sono esattamente opposte a quelle definite dall'edizione italiana del dizionario medico Dorland (Bologna e coll. 1987), che offre una traduzione letterale dell'uso terminologico

rata. Sono generate da contrazioni muscolari improvvise (mioclonie positive) o da una improvvisa inibizione della contrazione muscolare (mioclonie negative), che originano nel sistema nervoso centrale. La precisazione della natura centrale del movimento, esclude dalla definizione di mioclonia le contrazioni muscolari e le fascicolazioni dovute a lesioni del motoneurone inferiore.⁴⁸ Il concetto di mioclonia negativa deriva da uno studio di Lance e Adams (1963), i quali hanno osservato che gli scatti muscolari riscontrati nel mioclono d'azione postipossico sono associati a periodi di silenzio elettrico dei muscoli. In seguito, Leavitt e Tyler (1964) hanno riferito che lo asterix è caratterizzato da silenzio elettrico muscolare. Pertanto, sulla base di questi dati e degli studi fisiologici di Marsden e coll. (1973), è stato possibile chiarire il meccanismo patogenetico delle mioclonie negative, come si dirà più avanti.

Le mioclonie possono assumere aspetti molto variabili, il che rende talora difficile porre diagnosi solo sulla base dell'esame clinico. Le contrazioni sono talora isolate, altre volte si ripetono; l'ampiezza dell'escursione motoria è anche molto variabile: si osservano contrazioni di ampiezza ridotta e dotate di forza insufficiente a muovere un'articolazione, o altre ben più massicce, che scuotono gli arti, la testa e il tronco. Il movimento può interessare i muscoli singolarmente o in gruppi, con una frequenza che varia da pochi eventi motori isolati ad un numero elevato di contrazioni al minuto. In base alla localizzazione somatica, le mioclonie possono avere una distribuzione focale (se interessano sempre e soltanto una sola regione), multifocale (mioclonie focali che interessano diversi territori non contempora-

Tab. 17 - Classificazione semeiologica delle mioclonie

Distribuzione
Focali, multifocali, generalizzate
Regolarità
Aritmiche, ritmiche, fluttuanti
Sincronismo
Sincrone, asincrone
Rapporto con i fattori d'induzione
Spontanee, d'azione, riflesse
Rapporto con l'attività muscolare
Positive, negative

neamente) o generalizzata (le mioclonie interessanti più territori contemporaneamente). I movimenti mioclonici possono essere bilaterali (simmetrici o asimmetrici) o unilaterali (tabella 17).

Le mioclonie sono spesso sincrone, cioè caratterizzate dalla comparsa quasi simultanea (nell'arco di pochi millisecondi) di movimenti in gruppi muscolari diversi, un aspetto che non deve essere considerato, però, indispensabile per porre diagnosi. Un'altra caratteristica altrettanto specifica delle mioclonie è la possibilità di essere indotte da stimoli. Ad esempio, la comparsa improvvisa o inattesa di un rumore o di una luce, un gesto di minaccia, oppure una stimolazione nocicettiva o proprio-cettiva, possono attivare le scosse miocloniche. In alcuni pazienti l'induzione può essere provocata semplicemente da movimenti ballistici, cioè rapidi (Hallett e coll. 1977b), da movimenti passivi improvvisi o persino dal comando "cerchi di non muoversi" (Fahn 1984b).

In alcuni casi gli scatti mioclonici sono spontanei (mioclonie spontanee), in altri so-

in lingua inglese. La mioclonia è un sintomo, che compare in numerose condizioni fisiologiche e patologiche, la cui fenomenologia sarà descritta qui di seguito. I miocloni sono quadri nosografici caratterizzati da mioclonie, di cui si dirà nell'ultimo capitolo.

⁴⁸ È ormai accertato che scatti muscolari molto simili alle mioclonie possono essere prodotti anche da lesioni periferiche o dei plessi (Marsden e coll. 1984b). Non si conosce, però, il meccanismo con cui le lesioni periferiche possano produrre tali movimenti, ma si ritiene probabile che in questi casi entrino in gioco alterazioni dei circuiti centrali.

no indotti dall'attività motoria volontaria (mioclonie d'azione) oppure compaiono in risposta a stimoli sensitivi specifici (mioclonie riflesse). I pazienti possono presentare un solo tipo di mioclonie oppure tutte e tre le forme in combinazione (Halliday 1967a, 1975; Marsden e coll. 1981a). Le mioclonie spontanee compaiono soprattutto quando il paziente è a riposo, mentre le mioclonie d'azione compaiono durante l'attività motoria, soprattutto quando il paziente cerca di eseguire movimenti precisi (ad esempio, il tentativo di toccare una mira). Il movimento mioclonico può essere regolare nel tempo (ritmico) o, al contrario, irregolare (aritmico). Le mioclonie ritmiche tendono a produrre movimenti uniformi; questa caratteristica le differenzia dalle mioclonie fluttuanti, che in genere compaiono in concomitanza di un movimento volontario, durano pochi secondi, e poi scompaiono gradualmente (Fahn e Singh 1981; Obeso e coll. 1983a). Le mioclonie ritmiche sono frequentemente in relazione con lesioni del tronco cerebrale, ma sono state descritte anche forme morbose con mioclonie ritmiche idiopatiche (Bressman e Fahn 1986).

Le mioclonie possono essere osservate sia nei miocloni (ad esempio, nel mioclono essenziale; si veda pag. 345), che nelle forme miocloniche comiziali ed encefalopatiche, la cui trattazione esula dagli scopi di questo volume. A causa della eterogeneità dei processi morbosi che si associano a mioclonie, in clinica è generalmente utilizzata una classificazione eziologica, che consente di ottenere dati utili a valutare la prognosi e a definire la condotta terapeutica (Aigner e Mulder 1960). Marsden e coll. (1981a) hanno identificato quattro categorie eziologiche di mioclonie, la cui classificazione è riportata in tabella 18 in forma aggiornata (Fahn e coll. 1986). Le mioclonie sono state considerate a lungo un equivalente epilettico, perché compaiono frequentemente

in associazione con epilessie idiopatiche e altre forme comiziali, in cui le mioclonie subentranti possono precedere la comparsa di crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate. D'altra parte, le mioclonie possono comparire anche in forma isolata, senza che vi siano crisi comiziali né anomalie elettroencefalografiche, come nel caso del mioclono essenziale e del mioclono da farmaci.

Lo asterixis è una mioclonia negativa. È caratterizzato da interruzioni brusche e aritmiche della capacità di mantenere la postura. La prima descrizione di questo disturbo risale a uno studio sulla encefalopatia epatica, in cui Adams e Foley (1949) hanno descritto un "tremore a battito d'ala" (*flapping tremor*)⁴⁹ "quasi ritmico", che compare solo durante il mantenimento attivo della postura ed è accompagnato da "scariche occasionali di esacerbazioni e accelerazioni". In seguito, gli stessi autori (Adams e Foley 1953) hanno osservato che questo movimento non è caratterizzato da contrazioni muscolari di breve durata, come già ipotizzato, ma piuttosto da pause intermittenti nell'attività elettrica muscolare degli arti: ad essi si deve il termine asterixis ("mancanza di stabilità", dal greco, solido, stabile). Leavitt e Tyler (1964) hanno poi mostrato che il tremolio, che abitualmente accompagna lo asterixis, è anch'esso caratterizzato da pause di attività elettromiografica, più brevi di quelle che producono lo asterixis, spesso incomplete e asincrone. Ad essi si deve perciò l'uso del termine "tremore metabolico" per indicare questo movimento che è "una manifestazione dello stesso fenomeno che provoca lo asterixis". La prima dimostrazione che lo asterixis non deriva solo da insulti metabolici e tossici, capaci di provocare una sofferenza cerebrale diffusa associata ad alterazioni del livello di coscienza, si deve a Young e Shahan (1973), i quali hanno osservato casi di asterixis dovuti a lesioni cerebrali focali e all'uso

49. Questa espressione è purtroppo utilizzata ancora oggi impropriamente per indicare forme di tremore posturale che "somigliano al battito di un'ala".

Tab. 18 - Classificazione eziologica delle mioclonie (da Fahn e coll. 1986).

- 1. Mioclonie fisiologiche** (si osservano negli individui normali)
 - a) Notturme
 - b) Da ansietà
 - c) Da esercizio fisico
 - d) Singhiozzo
 - e) Mioclonie infantili alimentari benigne (di Lombroso-Fejerman)
- 2. Mioclono essenziale** (l'eziologia è ignota e non vi è alcun altro segno neurologico)
 - a) Ereditario (con trasmissione autosomica dominante)
 - b) Sporadico
- 3. Epilessie miocloniche** (il quadro è dominato da crisi comiziali; non vi è, almeno inizialmente, encefalopatia)
 - a) Forme epilettiche frammentarie
 - Scatti mioclonici epilettici isolati
 - Epilessia parziale continua
 - Mioclono idiopatico sensibile agli stimoli
 - Mioclono fotosensibile
 - Assenze miocloniche nel piccolo male
 - b) Epilessie miocloniche infantili
 - Spasmi infantili
 - Epilessia atatica mioclonica (di Lennox-Gastaut)
 - Epilessia mioclonica criptogenica (di Aicardi)
 - Epilessia mioclonica del risveglio (di Janz)
 - c) Epilessia familiare mioclonica benigna (di Rabot)
 - d) Epilessia mioclonica progressiva
- 4. Mioclonie sintomatiche** (il quadro è dominato da una encefalopatia stazionaria o progressiva)
 - a) Malattie da accumulo
 - Malattia con corpi di Lafora
 - Lipidosi (gangliosidosi GM2, malattie di Tay-Sachs, di Krabbe, etc.)
 - Ceroidolipofusinosi
 - Sialidosi
 - b) Degenerazioni spinocerebellari
 - Sindrome di Hunt
 - Atassia di Friedreich
 - Atassia-teleangiectasia
 - c) Malattie degenerative dei gangli motori
 - Morbo di Wilson
 - Distonia
 - Malattia di Hallervorden-Spatz
 - Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski
 - Malattia di Huntington
 - Morbo di Parkinson
 - d) Demenze
 - Malattia di Creutzfeldt-Jakob
 - Malattia di Alzheimer
 - e) Encefalopatie virali
 - Panencefalite sclerosante subacuta
 - Encefalite letargica
 - Encefalite da arbovirus
 - Encefalite erpetica
 - Encefalite postinfettiva
 - f) Encefalopatie metaboliche
 - Insufficienza epatica
 - Insufficienza renale
 - Sindrome dialitica
 - Iponatriemia
 - Encefalopatia mioclonica infantile (polimioclono, con o senza neuroblastoma)
 - Iperglicemia non chetogena
 - Carenze multiple di carbosilasi
 - Carenza di biotina
 - g) Encefalopatie tossiche
 - Encefalopatie da bismuto

- Avvelenamento da metalli pesanti
- Avvelenamento da metilbromuro, da DDT
- Intossicazione da farmaci (inclusa la L-DOPA)
- h) Encefalopatie da agenti fisici
 - Encefalopatia postipossica
 - Encefalopatia postraumatica
 - Colpo di calore
 - Folgorazione
 - Trauma decompressivo
- i) Danno cerebrale focale
 - Esiti di infarto cerebrale
 - Esiti di talamotomia
 - Tumori
 - Traumi
 - Lesioni olivodentate (mioclonie palatali)

di farmaci anticonvulsivi. Dopo aver chiarito che lo asterix non costituisce un segno generico di intossicazione cerebrale, ma un disturbo del movimento caratterizzato da una fisiopatologia specifica, Shahani e Young (1976) hanno coniato il termine "mioclonia negativa", per indicare la presenza di periodi di silenzio elettromiografico capaci di produrre un movimento anormale che somiglia alla mioclonia (figura 53). In una recente revisione, Young e Shahani (1986) hanno elencato nu-

merose lesioni focali capaci di provocare asterix unilaterale o bilaterale (tabella 19).

La precisazione dei caratteri elettromiografici ed elettroencefalografici delle mioclonie ha consentito di identificare alcuni criteri neurofisiologici, che sono indispensabili per differenziare le mioclonie dalle altre ipercinesie, e di distinguere forme diverse di mioclonie. In primo luogo, la registrazione elettromiografica dell'attività dei muscoli colpiti permette di

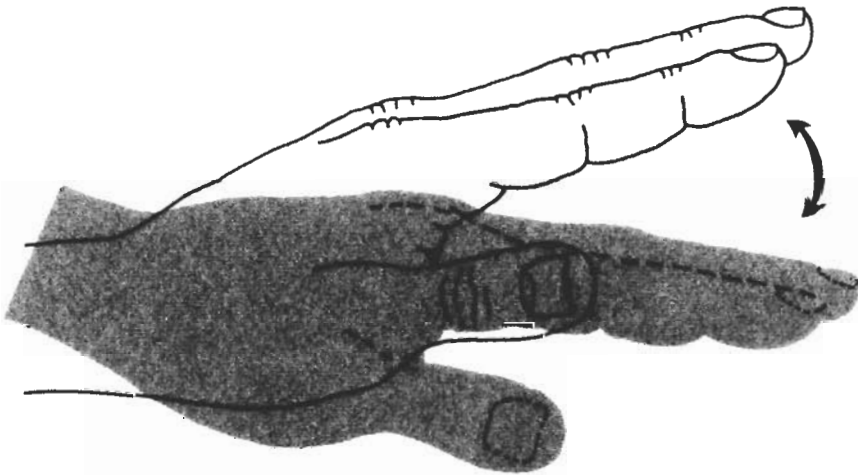


Fig. 53 - Lo asterix può essere dimostrato chiedendo al paziente di stendere le braccia in avanti. In queste condizioni è possibile osservare che la mano si flette improvvisamente a livello del polso e ritorna poi nella posizione originaria. Da Shahani e Young (1976).

Tab. 19 - Eziologia dello asterix

Encefalopatie diffuse (con ipossia, alterazioni dell'equilibrio acido-base, intossicazione, ipertensione endocranica, etc.)
 Insufficienza respiratoria cronica con ipercapnia.

Encefalopatia epatica.

Iperammoniemia.

Encefalopatia uremica.

Encefalopatia (o demenza) dialitica.

Terapia anticomiziale (fenitoina, primidone, valproato, carbamazepina, bromuri)

Alterazioni elettrolitiche (carenza di sodio, potassio, magnesio, etc.).

Intossicazione da salicati.

Lesioni focali (ischemia, emorragie, infezioni, neoplasie, lesioni chirurgiche, etc.).

del talamo¹

del lobo parietale

della capsula interna

della corteccia frontale.

¹ Molte di queste lesioni sono esiti di talamotomia.

analizzare la durata dell'attività muscolare che produce il movimento mioclonico e la relazione tra l'attività dei muscoli agonisti e di quelli antagonisti. Il reperto elettromiografico paradigmatico mostra la presenza di: (1) attività elettrica della durata di 30-60 ms, che raramente raggiunge 100 ms, con attivazione sincrona di muscoli tra loro antagonisti; (2) attività trifasica di 75-125 ms con attivazione reciproca; (3) attività di durata superiore a 150 ms con attivazione sincrona.

In secondo luogo, va osservato che in alcune forme miocloniche la registrazione elettroencefalografica mostra la presenza di reperti elettrici correlati cronologicamente con l'attività muscolare. Sono stati finora identificati diversi tipi di correlazione, che non possono essere evidenziati mediante la semplice registrazione dell'elettroencefalogramma. Per questa ragione, è in genere necessario misurare le medie dell'attività elettrica che precede, accompagna e segue la comparsa delle mioclonie. L'attività che precede l'attività muscolare rappresenta, naturalmente, l'aspetto più importante; questa viene in genere misurata mediante lo studio retrospettivo dei segnali che precedono l'evento motorio (*backaveraging*). Infine, la terza modalità di studio neurofisiologico consiste nella valutazione della possibilità di indurre attività mioclonica riflessa. Viene ge-

neralmente stimolato elettricamente un nervo (ad esempio, il nervo mediano) e si registra poi l'attività elettromiografica correlata cronologicamente con lo stimolo. Questa risposta è stata denominata riflesso C (Sutton e Mayer 1974) ed è equivalente ad uno scatto mioclonico. L'analisi del riflesso C può essere associata allo studio elettroencefalografico ed all'analisi delle risposte cerebrali evocate. La tabella 20 riassume le principali caratteristiche elettrofisiologiche dei diversi tipi di mioclonia.

Fisiopatologia

Le mioclonie non presentano un meccanismo patogenetico unitario né hanno una eziologia comune. Le prime ricerche elettrofisiologiche hanno legato le mioclonie all'epilessia, cioè alla presenza di un'attività bioelettrica corticale di tipo irritativo. Oggi è chiaro che, in un certo numero di casi, le mioclonie dipendono da un meccanismo patogenetico simile a quello delle contrazioni epilettiche, poiché derivano da una depolarizzazione parossistica delle cellule nervose. Questo meccanismo patogenetico è implicato nelle mioclonie corticali dell'uomo e nelle mioclonie da stimolazione luminosa osservate nei babbuini (Naquet e Meldrum 1986). In altri casi, invece, l'epilessia e la mioclonia rappresentano entità pa-

Tab. 20 - Caratteristiche elettrofisiologiche delle diverse forme di mioclonia (da Obeso e coll. 1988)

<i>Mioclonie</i>	<i>Caratteristiche cliniche</i>	<i>Attività elettromiografica</i>	<i>Correlazioni tra elettroencefalogramma ed elettromiografia</i>	<i>Ampiezza del potenziale evocato somestesico</i>
Corticali	a) Focali e distali b) Multifocali c) D'azione, riflesse	10-50 ms Attivazione discendente	Le mioclonie sono precedute da un'attività corticale focale con latenza breve	Aumentata ($> 12 \mu V$)
Sottocorticali	a) Generalizzate b) Spontanee, generalizzate, riflesse (reticolari)	> 100 ms Ascendenti lungo il tronco e discendenti lungo il midollo spinale (10-50 ms)	Nessun potenziale elettroencefalografico precede le mioclonie	Normale
Cortico-sottocorticali	Multifocali o generalizzate	10-100 ms. Contrazione simultanea di muscoli antagonisti	Vi sono potenziali corticali che precedono le mioclonie di parecchi millisecondi (> 50 ms)	Normale o aumentata bilateralmente
Spinali	Segmentali o focali, spontanee, ritmiche	> 100 ms. Sincrone	Nessun correlato	
Periferiche	Segmentali o focali, spontanee, ritmiche	> 100 ms. Sincrone	Nessun correlato	Normale

togenetiche distinte. Come si dirà, la maggior parte delle mioclonie costituisce un fenomeno riflesso, che impegna circuiti corticali o sottocorticali e assume l'aspetto di un movimento spontaneo, quando la presenza dello stimolo attivante non sia evidente. Ad esempio, nel caso delle mioclonie d'azione il movimento volontario costituisce lo stimolo.

Fin dai primi studi di elettroencefalografia è stata notata la presenza di un'associazione tra i movimenti mioclonici e l'attività elettrica registrata mediante elettroencefalogramma (Gibbs e coll. 1935; Jasper e Andrews 1938). La prima registrazione di scariche di polipunte correlate con scatti mioclonici è stata eseguita da Grinker e coll. (1938) in una famiglia colpita da epilessia mioclonica progressiva. Gli studi di Adrian e Moruzzi (1939), sulle mioclonie indotte da cloralosio nel gatto, hanno poi segnato l'inizio di una lunga fase di ricerche neurofisiologiche sperimentali (si veda la revisione di Halliday 1986). La prima impostazione teorica generale sulla fisiopatologia delle mioclonie risale a Halliday (1967a), il

quale, sulla base dei correlati elettrofisiologici, ha distinto le mioclonie in tre categorie principali: piramidali, extrapiramidali e segmentali. Si tratta di una classificazione di valore ormai soltanto storico, che è opportuno ricordare. Le mioclonie piramidali sono caratterizzate da scatti che compaiono in sincronia con brevi scariche di potenziali d'azione nei muscoli attivi. In relazione alla brevità della latenza (circa 15-40 ms), che intercorre tra l'attività corticale (registrata con l'elettroencefalogramma) e l'attività elettromiografica del muscolo interessato, Halliday (1967a, b) ha ritenuto che le mioclonie piramidali (o rapide) siano causate da una scarica elettrica generata nella corteccia cerebrale, che si propaga ai muscoli attraverso il fascio piramidale. Nelle mioclonie extrapiramidali, invece, la caratteristica principale consiste in una maggior durata dell'attività elettromiografica nel muscolo interessato; inoltre, il correlato elettroencefalografico dell'attività corticale non mostra un rapporto temporale costante con l'attività muscolare, per cui Halliday ha ritenuto che queste forme di mioclonia derivino da un sito

“extrapiramidale”. La panencefalite sclerosante subacuta costituisce un tipico esempio di mioclonia extrapiramidale, con movimenti involontari la cui durata è sufficientemente lunga da essere valutata anche nel corso dell’osservazione clinica. Il terzo tipo di mioclonia è stato definito da Halliday segmentale, perché rappresenta una forma mioclonica locale, secondaria a lesioni del midollo spinale o del tronco encefalico. Sono forme segmentali gli scatti mioclonici ripetitivi degli arti, provocati da lesioni traumatiche, tumorali o virali del midollo spinale.

Marsden e coll. (1981a) hanno proposto una classificazione fisiologica più aggiornata, in cui le mioclonie corticali vengono distinte dalle mioclonie sottocorticali. Obeso e coll. (1988) hanno distinto quattro principali categorie fisiologiche di mioclonie. Nelle **mioclonie corticali** l’attività anormale trae origine dalla corteccia sensorimotoria ed è trasmessa al midollo spinale attraverso il fascio piramidale. Le **mioclonie sottocorticali** derivano da strutture situate tra la corteccia cerebrale ed il midollo spinale; questa forma comprende anche le mioclonie reticolari riflesse, che traggono origine dal tronco encefalico e sono indotte da stimoli esterni. Le **mioclonie cortico-sottocorticali** comprendono le forme in cui una scarica elettrica corticale anormale si diffonde lungo le vie cortico-reticolo-spinali e produce mioclonie generalizzate, oppure le forme in cui un’attività elettrica sottocorticale produce i suoi effetti attraverso la corteccia cerebrale ed il fascio piramidale. Le **mioclonie spinali** sono generate da una iperattività dei neuroni spinali. Le cosiddette **mioclonie periferiche** derivano da lesioni che colpiscono le radici spinali, i plessi o i tronchi nervosi e producono, con meccanismi ancora sconosciuti, un’attivazione dei neuroni spinali o sovraspinali (tabella 20).

Mioclonie corticali

Nelle mioclonie corticali lo scatto musco-

lare è causato da una scarica elettrica generata nella corteccia sensorimotoria. Le mioclonie corticali derivano probabilmente da una accresciuta eccitabilità della corteccia sensorimotoria, che provoca un’ampia scarica elettrica sincrona che si manifesta con lo scatto muscolare. È possibile che vi sia una peculiare eccitabilità dei motoneuroni corticali o di altri territori corticali che proiettano alla corteccia motoria. Questa può essere scatenata da stimoli esterni (mioclonia corticale riflessa), può avvenire spontaneamente (mioclonia corticale spontanea) oppure in modo ripetitivo (epilessia parziale continua). Le relazioni esistenti tra questi fenomeni e l’epilessia sono illustrate nella figura 54. L’epilessia e le mioclonie corticali derivano probabilmente dalla stessa alterazione cellulare, cioè da una depolarizzazione parossistica, che provoca la comparsa di un’attività sincrona delle cellule nervose. Questa considerazione permette di considerare le mioclonie corticali una forma “frammentaria” di epilessia.

Le mioclonie corticali interessano generalmente un ristretto numero di muscoli, hanno topografia prevalentemente distale e prediligono i muscoli flessori. Di norma, le mioclonie corticali hanno una topografia focale o, più frequentemente, multifocale. Esse hanno generalmente l’aspetto clinico di mioclonie d’azione o riflesse. In quest’ultimo caso, un esame clinico accurato permette spesso di osservare che le mioclonie sono indotte da specifiche modalità di stimolazione (Obeso e coll. 1985). La comparsa di frequenti mioclonie corticali spontanee, in particolare se ritmiche, configura un quadro di transizione verso l’epilessia parziale continua. Vi sono numerose lesioni che possono provocare la comparsa di mioclonie corticali, ad esempio processi espansivi o encefaliti. È da notare, però, che in molti casi di epilessia parziale continua lo studio neuropatologico non rivela la presenza di lesioni corticali (Kugelberg e Widen 1954; Obeso e coll. 1985); talora è possibile osservare soltanto lesioni di strutture sottocorticali, come nel caso di pazienti con degenerazione spinocerebella-

re o dentatorubrale (Obeso e coll. 1985, 1986a). D'altra parte, nell'atrofia multisistemica è possibile osservare soltanto mioclonie riflesse indotte da stimoli nocicettivi o tattili (Obeso e coll. 1986a).

Le mioclonie multifocali rappresentano la forma più comune di mioclonia corticale e derivano probabilmente da un'accentuazione della eccitabilità della corteccia sensorimotoria. Nei pazienti con forme miocloniche riflesse e con potenziali evocati somestesici di ampie dimensioni è logico supporre che vi sia un'altezzazione dell'arco riflesso transcorticale. Altre forme di mioclonie corticali consistono in scatti focali di ampiezza ridotta, che spesso interessano soltanto le dita. Questi hanno l'aspetto di mioclonie multifocali, ma costituiscono in realtà frammenti di mioclonie generalizzate e sincrone e sono state anche definite "minipolimioclonie" (Wilkins e coll. 1985). Anche le mioclonie epilettiche generalizzate possono avere un'origine corticale; queste sono caratterizzate da movimenti generalizzati e sincroni di interi segmenti del corpo. Le minipolimioclonie e le mioclonie epilettiche generalizzate derivano probabilmente da un'attività della corteccia sensorimotoria indotta in modo sincrono da impulsi sottocorticali ascendenti (Hallett 1985; Wilkins e coll. 1985). Infatti, gli scatti mioclonici si verificano con perfetta sincronia nei due lati del corpo. Nel caso di mioclonie di una certa ampiezza questo fatto può essere facilmente osservato durante l'esame clinico; nel caso di scatti mioclonici di entità ridotta, è necessario invece eseguire registrazioni elettromiografiche. In entrambi i casi, le mioclonie sono l'espressione di un'attività generalizzata del sistema nervoso centrale, che in talune circostanze (ad esempio, nel caso delle mioclonie di intensità ridotta) si manifesta in forma frammentaria.

In una ricerca condotta su di un paziente con mioclono essenziale sensibile agli stimoli, Dawson (1947) ha descritto per la prima volta la presenza di potenziali d'azione corticali giganti in risposta a stimoli periferici. In segui-

to, i primi studi sulle **mioclonie corticali riflesse** sono stati condotti da Chadwick e coll. (1977) in pazienti con mioclono d'azione postipossico; i dati sono stati poi ampliati da Hallett e coll. (1979). La mioclonia corticale riflessa è caratterizzata da: (1) esistenza di un territorio sensitivo focale, in genere sulla mano o sull'avambraccio, la cui stimolazione tattile o propriocettiva provoca la comparsa di mioclonie; (2) comparsa di scosse miocloniche focali, che sono in genere limitate a un numero ristretto di muscoli della stessa regione del corpo e sono caratterizzate da (3) scariche di attività elettromiografica di breve durata (10-30 ms); (4) nel caso in cui le scosse miocloniche interessino più distretti, questi sono attivati in sequenza lungo il tronco encefalico e il midollo spinale; (5) nella corteccia cerebrale controlaterale al lato sensibile agli stimoli è quasi sempre possibile osservare un potenziale evocato somestesico di ampie dimensioni; (6) la latenza del potenziale evocato (18-25 ms per l'arto superiore, 30-35 ms per l'arto inferiore) è all'incirca la metà della latenza del riflesso miotatico (36-50 ms, per l'arto superiore, 60-70 ms, per l'arto inferiore); (7) se sono presenti anche mioclonie spontanee o d'azione, queste sono precedute, con un rapporto cronologico costante, da un potenziale corticale che ha le caratteristiche di un potenziale evocato somestesico di ampie dimensioni.

Le **mioclonie corticali spontanee** hanno una fenomenologia del tutto simile a quella della mioclonia riflessa, da cui differiscono per la impossibilità di identificare stimoli inducenti (figura 54). Non esistono differenze fisiopatologiche che giustifichino la distinzione delle mioclonie spontanee da quelle riflesse. Inoltre, queste due forme coesistono frequentemente negli stessi pazienti. L'**epilessia parziale continua** è caratterizzata da scosse muscolari cloniche ripetitive, che compaiono in un territorio somatico specifico e possono durare giorni o settimane. In genere, c'è sempre un potenziale elettrico corticale che precede l'attività elettrica muscolare con un preciso rapporto cronologico. È stato anche osservato che

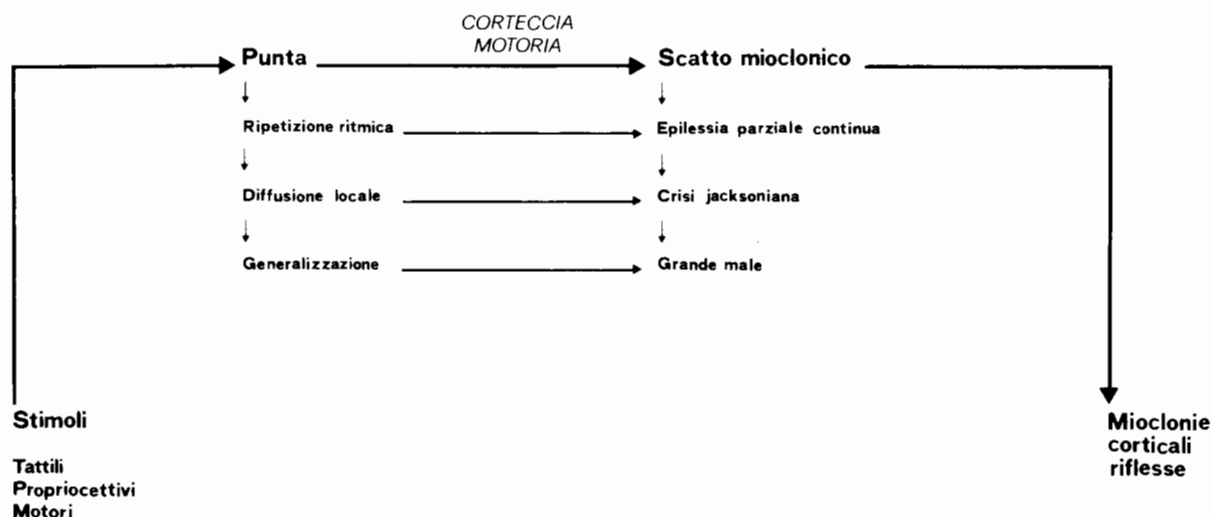


Fig. 54 - Gli studi elettrofisiologici sull'epilessia suggeriscono di tracciare una interpretazione unitaria della patogenesi delle mioclonie corticali riflesse ed epilettiche. Le punte interittali sono la rappresentazione, a livello di superficie, di una variazione parossistica dell'attività elettrica cellulare. Gli studi sperimentali suggeriscono che si tratti, in pratica, di un potenziale postsinaptico eccitante gigante. Questa scarica elettrica può dar luogo ad un'attività ripetitiva; le punte interittali locali, ritmiche e ripetitive, possono poi diffondersi e divenire generalizzate. Quando la punta spontanea interittale è localizzata nella corteccia motoria (se la localizzazione è diversa, è necessario considerare anche altri parametri) si ha un movimento clonico della faccia o degli arti controlaterali. Le punte ripetitive producono l'epilessia parziale continua oppure, se si diffondono alle aree motorie circostanti, un attacco jacksoniano. La generalizzazione produce un attacco di grande male. Da Marsden e coll. (1981a), con modifiche.

l'epilessia parziale continua scompare dopo la rimozione della corteccia cerebrale colpita (Kugelberg e Widen 1954).

In sintesi, lo studio elettrofisiologico dei pazienti con mioclonie corticali permette di osservare la presenza di scariche elettromiografiche sincrone, della durata di 30-60 ms, nei muscoli agonisti e antagonisti (Hallett e coll. 1979; Shibasaki e coll. 1981; Obeso e coll. 1985; Shibasaki e coll. 1985). L'elettroencefalogramma generalmente mostra una variazione di potenziale positiva-negativa transitoria, con distribuzione focale sulla corteccia sensorimotoria controlaterale alla mioclonia. La variazione di potenziale ha una precisa correlazione cronologica con lo scatto mioclonico. Nelle forme sensibili a stimoli è possibile evocare il riflesso C, che è correlato con la comparsa di un potenziale evocato somestesico di grandi dimensioni. L'onda P₁-N₂ del potenziale evocato ha con il riflesso C la stessa relazione

cronologica che il potenziale elettroencefalografico ha con la mioclonia. Infine, è stato osservato che, nel caso in cui il paziente usi i muscoli innervati dai nervi cranici, questi si attivano nell'ordine rostrocaudale di origine dei nervi. Ad esempio, il massetere (quinto nervo) si attiva prima dell'orbicolare dell'occhio (settimo nervo), che a sua volta si attiva prima dello sternocleidomastoideo (undicesimo nervo).

Mioclonie sottocorticali

Al pari delle mioclonie corticali, anche le forme sottocorticali possono essere spontanee o indotte da stimoli. Le mioclonie sottocorticali sono meno frequenti di quelle corticali (circa il 10-15%). Le cause più frequenti di mioclonie sottocorticali sono l'anossia cerebrale, encefaliti virali acute (in particolare, erpetiche), encefalopatie metaboliche (ad esempio, uremia o insufficienza epatica) oppure ence-

falomieliti (Hallett e coll. 1977a; Chadwick e French 1979; Leigh e coll. 1980).

Il meccanismo delle **mioclonie reticolari riflesse** è stato individuato per la prima volta da Hallett e coll. (1977a). È caratterizzato da: (1) presenza di mioclonie generalizzate; (2) attività elettromiografica con scariche di durata superiore a quella delle mioclonie corticali; (3) attivazione del movimento da parte di stimoli sensitivi periferici (tattili o propriocettivi) o dalla attività muscolare volontaria; (4) nelle mioclonie riflesse non è possibile evidenziare un ampliamento del potenziale evocato somestesico (5) nelle mioclonie d'azione non è possibile osservare potenziali elettroencefalografici che precedono le mioclonie con una latenza costante; (6) vi è un'attivazione sequenziale dei muscoli, in ordine caudorostrale lungo il tronco encefalico (nervi cranici) e rostrocaudale lungo il midollo spinale (nervi spinali). Questa forma di mioclonia, inizialmente osservata in un paziente con mioclono d'azione postipossico (Hallett e coll. 1977a), è stata poi descritta in pazienti uremici (Chadwick e French 1979). Zuckerman e Glaser (1972) hanno dimostrato che le mioclonie indotte sperimentalmente nel gatto da infusioni di urea sono generate dall'attività dei neuroni localizzati nel nucleo gigantocellulare del bulbo (si veda pag. 350). Secondo Marsden e coll. (1981a) le mioclonie reticolari riflesse rappresentano la forma più comune di mioclonie sintomatiche osservate nelle patologie metaboliche: l'attività elettrica generata nel tronco si diffonde caudalmente, scatenando movimenti clonici nei muscoli innervati dai nervi spinali, e rostralmente, con la produzione di movimenti nei distretti dei nervi cranici e di anomalie elettrocorticali diffuse. Le **mioclonie reticolari spontanee** sono del tutto simili alle mioclonie riflesse dalle quali differiscono soltanto per l'assenza di stimoli inducenti.

A differenza delle mioclonie corticali, le mioclonie reticolari sono di norma generalizzate, colpiscono prevalentemente i distretti prossimali e prediligono i muscoli flessori ri-

spetto agli estensori (Hallett e coll. 1977a). In alcuni pazienti è colpito un solo segmento somatico (ad esempio, i due arti inferiori); di norma sono interessati tutti i muscoli del segmento colpito. Così come per le mioclonie corticali, nelle mioclonie reticolari è possibile osservare l'esistenza di stimoli specifici. Diversi dati sperimentali suggeriscono che le mioclonie derivino da un'attività dei neuroni localizzati nel nucleo reticolare gigantocellulare. In primo luogo, il quadro di attivazione muscolare (con distribuzione generalizzata e prevalenza nei muscoli prossimali e flessori) è compatibile con l'ipotesi che vi sia un'attivazione della formazione reticolare e del fascio reticolospinale. L'origine bulbare delle mioclonie è anche indicata dall'attività dei nervi cranici, che interessa prima l'undicesimo nervo cranico e poi tutti gli altri in ordine caudorostrale. Spesso le mioclonie sono accompagnate dalla presenza di un potenziale elettroencefalografico, che ha una distribuzione generalizzata ed un'ampiezza massima al vertice, e generalmente non precede, ma segue la comparsa dell'attività elettromiografica correlata con la mioclonia. Inoltre, l'osservazione che il potenziale elettroencefalografico non è correlato cronologicamente con la mioclonia rappresenta un ulteriore dato indicativo del fatto che il reperto elettroencefalografico non è un correlato diretto dell'attività mioclonica, ma un fenomeno di diffusione. La normalità del potenziale evocato somestesico indica l'assenza di una ipereccitabilità corticale.

Hallett e coll. (1977b) hanno studiato due pazienti con mioclono essenziale, in cui erano presenti mioclonie generalizzate ed era possibile registrare il quadro elettromiografico di attivazione trifasica caratteristico dei movimenti ballistici (e di cui si è detto a pag. 156). Le mioclonie comparivano all'inizio del movimento, quando nei distretti interessati ai movimenti volontari è normalmente possibile osservare un quadro di attivazione ballistica dei muscoli antagonisti, ed interessavano anche distretti muscolari la cui attività non era necessaria per eseguire i movimenti. Ad esem-

pio, nei pazienti descritti da Hallett e coll. (1977b) la semplice flessione rapida del pollice sinistro era in grado di provocare la contrazione dei muscoli del braccio destro o, perfino, degli arti inferiori. Sembrava, perciò, che il difetto strutturale consistesse nell'impossibilità di limitare l'esecuzione di un'attività motoria rapida ai muscoli interessati; da qui deriva il conio dell'espressione "mioclonia da iperafflusso di movimenti ballistici".

Altre forme miocloniche

Le mioclonie corticali e quelle sottocorticali possono coesistere in uno stesso paziente (**mioclonie cortico-sottocorticali**). In questi casi è generalmente possibile osservare sia mioclonie multifocali, di origine corticale, che mioclonie generalizzate, di origine reticolare. L'analisi neurofisiologica permette di evidenziare le caratteristiche di entrambe le forme (Hallett e coll. 1979).

È molto probabile che esistano **altre forme di mioclonie sottocorticali**. Infatti, nelle epilessie miocloniche generalizzate (spasmi infantili, epilessia atatica mioclonica e epilessia mioclonica criptogenetica) il rapporto tra le scosse cloniche e i complessi irritativi elettroencefalografici è molto variabile: gli eventi corticali possono comparire in assenza di mioclonie (il che suggerisce che le scariche elettriche non interessino necessariamente i motoneuroni corticali), oppure le scosse cloniche possono essere precedute da punte o da complessi punta-onda (con latenze molto variabili, che non permettono di chiarire se siano interessate o meno le vie corticospinali a conduzione rapida), oppure, infine, è possibile osservare un'attività mioclonica molto abbondante con un elettroencefalogramma silente oppure caratterizzato soltanto da attività rapida e di ampiezza ridotta. In sintesi, l'assenza di chiari correlati morfologici e di precisi rapporti cronologici induce a ritenere che nelle epilessie miocloniche generalizzate le scosse cloniche abbiano una origine sottocorticale.

È possibile che anche nella panencefalite sclerosante subacuta si verifichi una tale condizione, poiché (1) le scariche elettromiografiche prolungate (che durano circa 500 ms) spesso precedono i correlati elettroencefalografici, e (2) le scosse possono continuare anche quando l'attività elettroencefalografica periodica non sia più evidente (Petsche e coll. 1961).

Le **mioclonie spinali** (o mioclonie segmentali) sono generalmente ritmiche e spontanee; nella maggior parte dei casi persistono durante il sonno. Le mioclonie spinali danno raramente origine a forme generalizzate. Si tratta in genere di forme focali, che colpiscono un arto, talora in associazione con il tronco, oppure i due arti inferiori. Le cause principali sono rappresentate da infezioni, da malattie degenerative, da tumori, da mielopatia cervicale, da malattie demielinizzanti; sono state anche osservate forme secondarie ad anestesia spinale o all'introduzione di mezzo di contrasto endorachideo (Jankovic e Pardo 1986; Silfverskiöld 1986). D'altra parte, va sottolineato che la presenza di mioclonie focali e ritmiche non indica necessariamente un'origine spinale, poiché forme del tutto simili possono comparire in associazione a lesioni della corteccia sensorimotoria, del nucleo subtalamico, del nucleo dentato, del peduncolo cerebellare superiore o dei tronchi nervosi periferici. D'altra parte, esistono anche forme di mioclonie spinali aritmiche indotte da stimoli (Davis e coll. 1981).

DISTONIA

Le osservazioni cliniche che hanno portato alla definizione semeiologica della distonia ed alla sua distinzione dagli altri movimenti involontari risalgono all'inizio del secolo. Destarac (1901) ha descritto come movimenti di natura funzionale gli spasmi di torsione generalizzati osservati in una giovinetta di 17 anni. Nella sua tesi di dottorato in psichiatria, Schwalbe (1908) ha descritto una famiglia in cui tre fratelli erano affetti da un quadro cli-

nico che egli ha definito “sindrome crampiforme cronica con sintomi isterici”, poiché ne ha ipotizzato un’eziologia psicogena. Oppenheim (1911) ha raccolto altri sei nuovi casi clinici, caratterizzati dalle stesse alterazioni del tono muscolare già descritte da Schwalbe, ed ha utilizzato per la prima volta il termine *distonia* per indicare che “il tono muscolare è in alcuni momenti ipototonico e in altri momenti soggetto a spasmi muscolari, generalmente (ma non esclusivamente) indotti da movimenti volontari”. In disaccordo con Schwalbe, Oppenheim ha ritenuto che si trattasse di una patologia organica e ne ha arricchito la descrizione semeiologica con altri segni caratteristici: posture in torsione degli arti e del tronco associate a spasmi muscolari; andatura bizzarra, con flessione e torsione del torso; scatti rapidi, talora ritmici; progressione dei sintomi fino alla comparsa di deformità posturali fisse. Oppenheim ha utilizzato due termini, che sottolineano due importanti aspetti di questa malattia: *dysbasia*⁵⁰ *lordotica progressiva* indica la natura evolutiva della malattia e la presenza di un’alterazione del cammino (l’andatura “a dromedario”) con anomalie posturali del tronco; *dystonia musculorum deformans*, che indica un’alterazione del tono muscolare e l’evoluzione con comparsa di deformità posturali. Quest’ultima dizione è stata utilizzata dalla comunità neurologica fino ai nostri giorni. Nello stesso periodo, Flatau e Sterling (1911), nel descrivere la malattia in due giovani, hanno sottolineato non solo la natura organica del disturbo, ma anche la possibilità che si tratti di una sindrome ereditaria. Essi hanno rifiutato di utilizzare il termine *distonia*, poiché hanno ritenuto che l’alterazione del tono muscolare non fosse il segno clinico più caratteristico di questo quadro, e hanno proposto di utilizzare invece la locuzione “spasmo di torsione progressivo”, che non ha avuto molta fortuna.

Come verrà discusso in seguito, la malat-

tia descritta da Oppenheim (1911) e da Flatau e Sterling (1911) oggi viene semplicemente definita *distonia*. Questo termine, perciò, è utilizzato oggi per indicare sia l’entità nosografica che la discinesia (i movimenti distonici). Le distonie sono presenti anche in forme morbose diverse dalla *distonia* (quali, ad esempio, il morbo di Wilson e il morbo di Parkinson) e sono dotati di peculiari caratteristiche semeiologiche, che verranno riassunte qui di seguito. La *distonia*, invece, rappresenta un’entità nosografica caratterizzata da segni distonici e da disturbi del movimento di carattere non distonico (quali, ad esempio, le mioclonie), come si dirà in un capitolo successivo.

Semeiologia

L’aspetto semeiologico della *distonia* è stato definito in modo ufficiale solo pochi anni fa da un comitato *ad hoc*, costituito dai consulenti scientifici della *Dystonia Medical Research Foundation*, riunitosi nel febbraio 1984. Il comitato ha proposto di definire la *distonia* “una sindrome caratterizzata da contrazioni muscolari prolungate, che producono frequentemente torsioni, movimenti ripetitivi o posture anomale” (Fahn e coll. 1987). È interessante notare quanto sia stato lungo e laborioso il processo di definizione semeiologica della *distonia* (tabella 21), soprattutto per la difficoltà di identificare gli elementi associati in modo costante con questo movimento involontario. La definizione del comitato *ad hoc* attribuisce al termine *distonia* un significato diverso da quello di alterazione del tono muscolare, originariamente proposto da Oppenheim (1911), e del tutto slegato dalla radice etimologica del termine. D’altra parte, già Flatau e Sterling (1911) avevano sostenuto che l’alteranza del tono muscolare non rappresenti il segno caratteristico della malattia, che a loro parere è caratterizzata soprattutto da movimenti di torsione prolungati. Herz (1944) ha

50. Dal greco: *δυσ-* (prefisso peggiorativo, opposto ad *ευ-*), *βάσις* (andatura).

Tab. 21 - Definizioni cliniche della distonia.

Anno	Autori	Caratteristica semeiologica
1911	Oppenheim	Tono muscolare alternante.
1911	Flatau e Sterling	Spasmo di torsione progressivo.
1922	Wechsler e Brock	Forme ipercinetiche e toniche.
1944	Herz	Movimenti rotatori lenti e prolungati.
1962	Denny-Brown	Atteggiamenti fissi o relativamente fissi.
1976	Fahn e Eldridge	Movimenti involontari di torsione prolungata, lenti o rapidi.
1981	Gruppo FMN ¹	Posture anormali causate da contrazioni muscolari lente o protratte, che distorcono gli arti, il tronco, il collo, la faccia o la bocca in posture caratteristiche.
1982b	Fahn	Movimenti involontari anormali, in genere di torsione; l'apice del movimento dura almeno un secondo.
1984a	Fahn	Movimenti anormali, generalmente con carattere di torsione, con velocità variabile, lenta o rapida, che in genere durano, all'apice della contrazione, per almeno un secondo.
1984	Comitato <i>ad hoc</i> ²	Sindrome caratterizzata da contrazioni muscolari prolungate, che causano frequentemente torsioni, movimenti ripetitivi o posture anormali.

1 Gruppo di ricerca sui disturbi extrapiramidali della federazione mondiale di neurologia composto da A. Barbeau, R.C. Duvoisin, F. Gesterbrand, J.P.W.F. Lakke, C.D. Mardsen, G. Stern (Research group on extrapyramidal disorders of the World Federation of Neurology 1981).

2 Comitato *ad hoc* della fondazione medica per la ricerca sulla distonia, composto da A. Barbeau, D.B. Calne, S. Fahn, C.D. Mardsen, J. Menkes, G.F. Wooten (Fahn e coll. 1987b).

osservato al rallentatore le riprese cinematografiche ed elettromiografiche eseguite su pazienti distonici e ha ritenuto che la principale caratteristica di questa discinesia fosse costituita dalla presenza di "posture prolungate". Denny-Brown (1962) ha ampliato questa definizione con l'indicazione di "atteggiamenti posturali fissi o relativamente fissi in associazione con altri disturbi extrapiramidali del movimento". Lo studio di scimmie con lesioni della "corteccia extrapiramidale" ha indotto, poi, Denny-Brown (1966) ad estendere ulteriormente la definizione di distonia per "indicare la presenza di posture persistenti sostenute da contratture muscolari in assenza di segni indicativi di spasticità (fenomeno del coltello a serramanico o iperreflessia osteotendinea)". In questo modo vengono praticamente incluse tutte le forme di rigidità in cui non siano presenti segni piramidali. Le scimmie di Denny-Brown, in cui era stata asportata bilateralmente una parte più o meno estesa di corteccia ce-

rebrale, con l'assoluto risparmio della corteccia motoria primaria, presentavano, infatti, posture fisse, invincibili, con la conservazione di alcuni riflessi posturali. L'entità della rigidità, che Denny-Brown aveva definito "distonia corticale", era in rapporto diretto con l'estensione delle lesioni corticali.

Uno dei problemi posti nell'ambito del comitato *ad hoc* è stato quello della definizione di una caratterizzazione semeiologica della distonia che escluda altri quadri con anomalie posturali non distoniche e invece includa i movimenti involontari associati alla distonia. Questi movimenti ritmici e rapidi, che si associano alle posture distoniche, erano stati già definiti da Herz (1944) con il termine "mioritmia"⁵¹ e ora sono inclusi nella definizione generale del movimento distonico.

In base alla definizione elaborata dal comitato *ad hoc* (Fahn e coll. 1987), è possibile

51. Come verrà discusso più avanti, la definizione di mioritmia corrisponde a un quadro elettromiografico caratteristico, il cui correlato clinico è abbastanza tipico.

affermare che la distonia è un movimento involontario caratterizzato da posture distoniche e da movimenti distonici, che si combinano in modo variabile e possono colpire qualunque distretto somatico.

Le **posture distoniche** rappresentano spesso il primo segno della distonia e si associano ad una sensazione di trazione e di rigidità. Compaiono in genere agli arti, dove hanno una distribuzione prevalentemente prossimale, e interessano, poi, anche il tronco. Vi può essere la rotazione di un piede, la flessione o l'estensione delle dita di una mano, oppure anche la torsione del tronco: si tratta di movimenti involontari che obbligano taluni distretti corporei ad assumere posizioni forzate e durature. Le posture distoniche sono scatenate o aggravate dai movimenti volontari, hanno un carattere transitorio con durata molto variabile (da pochi minuti a una giornata intera) e scompaiono durante il sonno.

I **movimenti distonici** hanno una velocità molto variabile; sono talora lenti e altre volte rapidi; possono essere ritmici o irregolari, ma mostrano sempre una certa ripetitività; generalmente variano quando venga modificata la posizione della regione colpita; tendono ad aggravarsi con l'affaticamento e con l'emozione ed a ridursi con il rilassamento, l'ipnosi e il riposo. I movimenti distonici possono essere indotti dai movimenti volontari (spesso anche dai movimenti passivi), ed hanno la caratteristica di aumentare in intensità e di interessare gradualmente i muscoli adiacenti a quelli colpiti inizialmente, per assumere, così, l'aspetto di movimenti di torsione. Nelle forme lievi o iniziali della malattia i movimenti generalmente compaiono in modo incostante, in particolare quando si eseguano talune attività specifiche. Questa condizione viene spesso descritta con l'espressione "distonia d'azione". In altri casi e, in particolare, nelle distonie professionali i movimenti distonici compaiono esclusivamente in relazione ad attività specifiche. Il blefarospasmo e pochi altri casi fanno eccezione a questa regola

generale; infatti, nel 60% dei casi di blefarospasmo le contratture facciali sono alleviate dai movimenti volontari, ad esempio dal parlare, dal fischiare, dal mugugnare (Fahn e coll. 1985a). In genere, con l'aggravamento del quadro, la distonia d'azione si estende ad altre parti del corpo. Inizialmente è generalmente possibile osservare che le ipercinesie sono scatenate dai movimenti della parte colpita per prima; in seguito, i movimenti distonici compaiono anche dopo la contrazione di gruppi muscolari in territori non colpiti dalla distonia. È possibile notare che, anche in fasi avanzate della malattia, molti pazienti affermano che i sintomi sono aggravati da attività specifiche, ad esempio dal camminare, dallo scrivere, dal mangiare, dal guardare la televisione. L'evoluzione del quadro clinico permette di tracciare alcune differenze semeiologiche tra le forme distoniche idiopatiche e quelle secondarie: le prime in genere progrediscono gradualmente da quadri di distonia d'azione a quadri di distonia a riposo; nelle forme secondarie, invece, è possibile osservare più precocemente quadri di distonia a riposo.

I movimenti distonici sono generalmente attenuati da "trucchi sensoriali", in genere tattili o propriocettivi, a cui il paziente ricorre spontaneamente. Nei pazienti con torcicollo è possibile osservare un esempio molto caratteristico a questo riguardo, poiché questi soggetti si toccano frequentemente il mento, la faccia o il collo per attenuare l'intensità dei movimenti distonici. La peculiare fenomenologia di questi movimenti ha suggerito l'uso dell'espressione "gesti antagonisti", di tradizione francese. In realtà, questi movimenti volontari non hanno lo scopo di opporsi ai movimenti distonici, né di produrre stimoli somestesici; essi sono efficaci poiché la loro programmazione interferisce con l'esecuzione dei movimenti distonici. I pazienti selezionano, perciò, automaticamente quei movimenti la cui programmazione è in grado di produrre beneficio. Ne risultano talora comportamenti bizzarri, che è difficile classificare come trucchi sensoriali o movimenti antagonisti. Ad

esempio, Riley e Lang (1988) hanno descritto il caso di un paziente con blefarospasmo che traeva beneficio dall'eseguire attività che richiedano concentrazione, ad esempio la lettura. Costui normalmente non era in grado di camminare, a causa dell'impossibilità di tenere gli occhi aperti; tuttavia, quest'attività diventava possibile se egli teneva un giornale aperto davanti a sé mentre camminava. In un paziente con torcicollo spasmodico osservato da Y. Agid (comunicazione personale) i movimenti distonici sparivano completamente quando questi eseguiva il gesto di infilarsi un maglione.

La possibilità che i movimenti distonici possano essere anche molto rapidi è spesso poco considerata. Infatti, fino agli anni Settanta la distonia è stata inquadrata tra i movimenti involontari lenti (tabella 21) ed il criterio della rapidità del movimento è stato utilizzato per porre diagnosi differenziale con la corea e con le mioclonie. Il superamento di questa impostazione ha consentito di inquadrare correttamente un elevato numero di casi clinici prima mal diagnosticati (si veda, ad esempio, l'impostazione di Hunt 1908, 1916). Una caratteristica clinica, utile a distinguere i movimenti distonici da altre ipercinesie, consiste nel fatto che i movimenti distonici (sia lenti che rapidi) sono sempre ripetitivi e strutturati. Questi aspetti non sono presenti nei movimenti coreici, che sono più irregolari e danno l'impressione di fluire da un muscolo a quelli contigui. Le mioclonie, invece, hanno la rapidità di una scossa fulminea, possono essere ripetitive, intermittenti o ritmiche, ma non producono mai torsioni. I tic sono movimenti complessi e ben coordinati, che compongono sequenze strutturate; il loro aspetto è molto variabile: possono essere brevi e rapidi come scosse miocloniche (tic clonici o "mioclonici"), oppure possono dar luogo a contrazioni prolungate (tic tonici o "distonici"). Questi ultimi possono essere indistinguibili dai movimenti distonici, per cui la diagnosi di tic può essere posta quando si osservi: (1) che il paziente può controllare volontariamente i movimenti, (2)

che i movimenti sono presenti anche durante il sonno, (3) la presenza di tic rapidi o di altri segni della malattia di Gilles de la Tourette (si veda pag. 396).

La diagnosi di distonia è resa talora più difficile dalla coesistenza di tremore. Infatti, in un terzo dei pazienti distonici è presente anche un tremore essenziale (Couch 1976). In altri casi, è possibile osservare tremori cerebellari o parkinsoniani. Se la distonia rappresenta il sintomo di esordio di un morbo di Parkinson, il tremore può comparire dopo la distonia (Klawans e Paleologos 1986; LeWitt e coll. 1986). Oltre alle forme con tremore associate a distonia, bisogna considerare la presenza del tremore distonico, che è parte integrante della semeiologia della distonia. Questo si manifesta generalmente quando il paziente cerchi di compiere movimenti volontari nella direzione opposta a quella dei movimenti distonici. Ad esempio, se un paziente ha un torcicollo spasmodico con torsione verso destra è possibile che, quando egli cerchi di tenere il capo diritto in avanti, compaiano oscillazioni ritmiche del capo in direzione laterale (il tremore distonico). Invece, quando il paziente rinuncia ad assumere la posizione voluta, il tremore cessa mentre il capo si posiziona in relazione alla postura distonica. Questo fenomeno naturalmente è assente nel caso in cui il tremore del capo sia di natura essenziale e non distonica, poiché il tremore essenziale del capo è indipendente dal tipo di movimenti volontari eseguiti.

La topografia delle posture e dei movimenti distonici è alla base di uno dei principali criteri di classificazione di questa ipercinesia (tabella 22). La tabella 23 riassume i nomi nosografici caratteristici di forme distoniche che colpiscono parti specifiche del corpo. La distonia è un segno neurologico presente in un gran numero di forme morbose; come indicato in tabella 24, le distonie idiopatiche rappresentano soltanto una parte delle forme morbose caratterizzate da distonia. Pertanto, in tutti i casi clinici in cui la sintomatologia non possa essere chiaramente inquadrata in una

Tab. 22 - Classificazione topografica dei movimenti distonici

Distonie focali. È interessata una sola parte del corpo: le palpebre (blefarospasmo), la bocca (distonia oromandibolare), la laringe (disfonia spasmodica), il collo (torcicollo), il braccio (crampo dello scrivano).

Distonie segmentali.

- (a) Craniocervicali: sono colpiti due o più territori muscolari del cranio o del collo.
- (b) Assiali: sono colpiti il collo e il tronco.
- (c) Brachiali: sono colpiti un solo braccio e la muscolatura assiale, oppure entrambe le braccia con o senza interessamento del collo e con o senza interessamento del tronco.
- (d) Crurali: sono colpiti una gamba e il tronco, oppure entrambe le gambe con o senza interessamento del tronco.

Distonie generalizzate. Consistono nella combinazione di una distonia segmentale crurale con segni distonici di qualunque altro segmento.

Distonie multifocali. Sono colpite due o più parti non contigue del corpo.

Emidistonia. Sono colpiti due arti ipsilaterali

delle forme distoniche idiopatiche (in base ai criteri descritti nell'ultimo capitolo), è opportuno eseguire ricerche di laboratorio volte ad identificare la natura della forma morbosa osservata. La tabella 25 riassume un protocollo di indagini utile per cercare di individuare la causa delle distonie secondarie.

Anatomia

Le anomalie posturali di natura distonica possono essere osservate in molte malattie ca-

atterizzate da disturbi del movimento. Un esempio è dato dalla postura in flessione del tronco che è caratteristica del morbo di Parkinson. Vi sono poi i pazienti con parkinsonismo postencefalitico, alcuni dei quali assumono posture con gravi flessioni del capo e del tronco, che ricordano la "postura a capriola" (Carpenter e coll. 1950) osservata in una scimmia con lesioni bilaterali del fascicolo lenticolare, oppure la "postura pallidale" (Richter 1945) osservata in scimmie con lesioni pallidali bilaterali causate da intossicazione con disolfuro di carbonio. L'espressione

Tab. 23 - Terminologia comune per indicare forme distoniche non generalizzate

<i>Nome comune</i>	<i>Muscolatura colpita</i>
Distonie craniche	
Blefarospasmo ¹	Orbicolare dell'occhio e muscoli facciali limitrofi
Distonia oromandibolare	Muscoli innervati dal V, dal VII, dal X e dal XII nervo cranico
Distonie cervicali	
Distonia laringea ²	Muscoli laringei
Distonia faringea ³	Muscoli faringei
Distonia linguale	Muscolatura della lingua
Torcicollo	Sternocleidomastoideo, trapezio, splenio e altri muscoli della nuca
Altre forme distoniche non generalizzate	
Crampo dello scrivano ⁴	Muscoli della mano, dell'avambraccio e del braccio
Scoliosi, lordosi, cifosi, tortipelvi	Muscolatura dorsolombare
Distonia della gamba	Muscoli del piede, della gamba e della coscia

¹ La sindrome di Meige corrisponde all'associazione di blefarospasmo con una distonia oromandibolare o cervicale.

² Questa forma è anche denominata disfonia spasmodica o distonica.

³ Questa forma è anche denominata disfagia spasmodica o distonica.

⁴ Questa dizione è comunemente utilizzata anche per altre forme distoniche professionali dell'arto superiore: il crampo del dattilografo ed il crampo del musicista.

Tab. 24 - Classificazione eziologica delle distonie

Forme idiopatiche

Familiari

- Distonia generalizzata con ereditarietà autosomica dominante
- Distonia generalizzata con ereditarietà autosomica recessiva
- Distonia generalizzata con ereditarietà eterosomica X recessiva

Familiari o sporadiche

- Distonia sensibile alla L-DOPA
- Distonia parossistica cinesigenica
- Distonia parossistica (non cinesigenica)
- Parkinsonismo distonico

Sporadiche

- Distonie generalizzate, segmentali o focali non ereditarie

Forme sintomatiche

Nel corso di malattie neurologiche degenerative

- Morbo di Wilson
- Malattia di Huntington
- Malattia di Steele-Richardson-Olszewski
- Degenerazione pallido-luysio-nigrica
- Malattia dei Joseph
- Atassia-teleangiectasia
- Neuroacantocitosi
- Sindrome di Rett
- Malattia da inclusioni intraneurali
- Necrosi striatale bilaterale infantile
- Calcificazioni familiari dei gangli motori

Nel corso di malattie metaboliche

Alterazioni del metabolismo proteico

- Acidemia glutarica
- Aciduria metilmalonica
- Omocistinuria
- Malattia di Hartnup
- Tirosinosi

Alterazioni del metabolismo lipidico

- Leucodistrofia metacromatica
- Lipofucinosi ceroidi
- Lipidosi distonica giovanile (istiocitosi blu mare)
- Gangliosidosi GM1 e GM2

Altre alterazioni metaboliche

- Sindrome di Leigh
- Malattia di Leber ed encefalopatie mitocondriali
- Sindrome di Lesch-Nyhan
- Carenza di triosofosfato isomerasi
- Carenza di vitamina E

Da cause specifiche

- Danno cerebrale perinatale (ipossia, ittero nucleare)
- Encefaliti e lesioni postinfettive (encefaliti virali, encefalite letargica, tubercolosi, sindrome di Reye, leucoencefalopatia sclerosante subacuta, malattia di Jakob-Creutzfeldt, sindrome da immunodeficienza acquisita, tubercolosi, sifilide, torcicollo infettivo acuto)
- Encefaliti paraneoplastiche del tronco encefalico
- Traumi cranici
- Traumi periferici
- Dislocazione atlanto-epistrofica, sublussazione, plagiocefalia
- Ischemie cerebrali focali
- Tumori cerebrali
- Malformazioni arterovenose
- Mielinolisi pontina centrale
- Farmaci (neurolettici, L-DOPA, ergotamine, anticonvulsivi)
- Sostanze tossiche (manganese, ossido di carbonio, disolfuro di carbonio, metanolo)

Forme psicogene

“postura pallidale” è certamente un modo improprio di definire una forma distonica generalizzata. Infatti, Yanagisawa (1974) ha osservato tre casi di parkinsonismo giovanile con paraplegia spastica e postura pallidale, ma quest’ultima non è mai stata osservata in pazienti con degenerazione pallido-lusio-nigrica (Hunt 1917; van Bogaert 1946; Jellinger 1968), con atrofia dentato-rubro-pallido-lusiana (Smith 1975; Iizuka e coll. 1984) o con intossicazione da ossido di carbonio e lesioni del globo pallido (Brierley e Graham 1984).

L’anatomia clinica della distonia rappresenta un capitolo ricco di delusioni. Gli studi basati su metodiche morfologiche classiche non hanno individuato alterazioni significative nel cervello dei pazienti con forme distoniche idiopatiche generalizzate (Zeman e Dyken 1968). Al contrario, nelle forme distoniche secondarie (ad esempio, nel morbo di Wilson e nello *état marbré* da anossia perinatale o da intossicazione con monossido di carbonio) è possibile osservare lesioni specifiche, ma certamente non limitate ai gangli motori. Pertanto, questi casi non possono essere utilizzati per identificare in modo certo il coinvolgimento di strutture cerebrali specifiche nella genesi dei segni distonici. In letteratura sono descritti pochissimi casi di distonia focale idiopatica. Garcia-Albea e coll. (1981) hanno osservato un reperto neuropatologico normale in un paziente con distonia craniale (sindrome di Meige). Invece, in un paziente colpito da segni analoghi, Altrocchi e Forno (1983) hanno osservato lesioni bilaterali distribuite esclusivamente nella metà dorsale del nucleo caudato e del putamen; queste consistevano in una massiccia perdita di neuroni con aree di gliosi disposte a mosaico. Infine, in un caso di distonia focale della mano a carattere ereditario non è stata osservata alcuna anomalia morfologica (Rothwell e Obeso 1987). Marsden e coll.

(1985) hanno studiato ventotto pazienti con emidistonie focali del braccio o della gamba dovute a tumori, a malformazioni artero-venose, ad infarti, ad emorragie o ad emiatrofie. Lo studio con radiotomografia computerizzata ha permesso di scoprire lesioni focali localizzate nell’emisfero cerebrale opposto al lato colpito. Queste erano presenti nel nucleo caudato, nel nucleo lenticolare⁵² (in particolare nel putamen), nel talamo o in più d’una di queste strutture, mentre in nessun paziente sono state riscontrate lesioni del tronco, della capsula interna o della corteccia cerebrale. Rothwell e Obeso (1987) hanno riepilogato i casi di emidistonia secondaria descritti in letteratura: in più della metà dei pazienti era presente una lesione del nucleo lenticolare, con prevalente o esclusivo coinvolgimento del putamen. L’importanza del ruolo svolto dai gangli motori nella patogenesi della distonia è indicata anche dal fatto che in letteratura non è presente un singolo caso di distonia generalizzata o degli arti secondaria a lesioni corticali isolate; esiste solo un caso clinico di torcicollo comparso dopo un trauma cranico, in cui la sintomatologia è scomparsa dopo resezione di una cicatrice localizzata nella corteccia frontale (David e coll. 1952). Anche nel caso di lesioni focali del tronco normalmente non c’è distonia; ma in letteratura è stata segnalata l’esistenza di pazienti con lesioni mesencefaliche, che presentavano blefarospasmo bilaterale ed altri segni distonici (Jankovic e Patel 1983). Secondo Marsden e coll. (1985) la possibilità che le lesioni isolate del talamo, del nucleo caudato o del nucleo lenticolare, producano distonia deriva dalla loro capacità di alterare il flusso di informazioni che dal talamo affluisce alla corteccia frontale. In questa ipotesi, la distonia sarebbe la conseguenza dell’invio di comandi non appropriati alla corteccia premotoria e motoria e, in ultima analisi, della sottrazione dell’attività corticale premotoria al controllo talamico.

⁵² L’uso del termine nucleo lenticolare, alquanto impreciso, deriva dalla difficoltà di distinguere il putamen dal globo pallido mediante la radiotomografia computerizzata.

Tab. 25 - Esami di laboratorio utili per individuare la causa di quadri distonici secondari (da Jankovic e Fahn 1988, con modifiche)**Ricerche sul sangue**

Dosaggio di: ceruloplasmina, rame, creatinina fosfochinasi, mioglobina, glucosio, lattato, piruvato, acido urico, creatinina

Esami indicativi della presenza di malattie autoimmuni

Studio degli eritrociti per identificare la presenza di acantocitosi o di anemia falciforme

Studio dei linfociti in microscopia ottica per la ricerca di vacuolizzazioni o di autofluorescenza e in microscopia elettronica per la ricerca di inclusioni

Studio dei leucociti per valutare gli enzimi lisosomiali e la ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi

Ricerche sulle urine

Dosaggio di: aminoacidi, rame escreto in 24 ore, oligosaccaridi e mucopolisaccaridi (con cromatografia su colonna)

Ricerche sul liquor

Dosaggio di: lattato, piruvato

Studi biotici

Fegato: studio morfologico e dosaggio del rame

Midollo osseo: ricerca degli istociti blu mare e di vacuolizzazioni

Cute: studio degli enzimi lisosomiali nei fibroblasti

Congiuntiva: ricerca di inclusioni neurali

Mucosa rettale: ricerca di inclusioni neurali

Muscolo: valutazione per alterazioni mitocondriali

Cervello: ricerca di inclusioni neurali e di fenomeni di accumulo

Altre ricerche

Studio oftalmico con lampada a fessura: ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer e di cataratte

Studio tomografico dell'encefalo (radiotomografia, risonanza magnetica): ricerca di calcificazioni, di aree di necrosi o di altre alterazioni morfologiche

Tomografia ad emissione di positroni: valutazione del metabolismo glucidico, del flusso ematico, della distribuzione di ^{18}F -DOPA, studio dei recettori

Radiografia della colonna (o mielografia): ricerca di sublussazione atlanto-epistrofica, dell'anomalia di Klippel-Feil

Valutazione quantitativa della distonia e documentazione polielettromiografica con ripresa video

Studio neurofisiologico: elettrocardiogramma, elettroretinogramma, potenziali evocati, poligrafia notturna, elettromiografia, valutazione della velocità di conduzione nervosa

Biochimica

Le ricerche biochimiche hanno tratto soste-gno dagli studi clinici, che hanno gradualmente identificato farmaci capaci di attenuare i sintomi distonici. Come si dirà in un capitolo successivo, il trattamento farmacologico più efficace per la distonia generalizzata si basa sulla somministrazione di farmaci anticolinergici. Siccome le ricerche biochimiche non hanno finora evidenziato alcuna alterazione dei sistemi di trasmissione colinergica, è lecito ritenere che l'inibizione dell'attività colinergica causata da questa categoria di farmaci serva a compensare l'alterazione di altri sistemi di neurotrasmissione all'interno dei gangli motori.

Le prime ricerche biochimiche hanno indicato la presenza di alterazioni del metabolismo delle catecolamine. Wooten e coll. (1973) hanno osservato per primi che alcune forme distoniche sono caratterizzate dalla presenza di valori plasmatici elevati di dopamina- β -idrossilasi (un enzima responsabile della sintesi delle catecolamine, con funzione di controllo). La conferma di questo dato da parte di Ziegler e coll. (1976) ha generato un certo entusiasmo; in seguito, però, è stato osservato che lo studio di questo enzima non è di grande utilità diagnostica (Ebstein e coll. 1974; Korczyn e coll. 1982). Inoltre, le ricerche eseguite sul liquor non hanno fornito risultati conclusivi. Tabaddor e coll. (1978) hanno osservato una riduzione della concentrazione di acido omo-

vanillico (il principale metabolita della dopamina) nel liquor di pazienti con distonia insorta in età adulta. Ouvrier (1978) ha anche osservato che nelle forme di distonia sensibile alla L-DOPA c'è una ridotta concentrazione di acido omovanillico nel liquor. Williams e coll. (1979a) hanno poi trovato una ridotta concentrazione di tetraidrobiopterina (BH4, un cofattore dell'idrossilasi di tirosina, fenilalanina e triptofano) nel liquor prelevato a livello lombare, il che ha suggerito la possibilità di somministrare questa sostanza a scopo terapeutico (LeWitt e coll. 1983a). Altri ricercatori (Wolfson e coll. 1983; Thal e coll. 1983), invece, hanno osservato che nei pazienti con distonia insorta in età infantile c'è una riduzione di 3-metossi-4-idrossifenilglicole (il principale metabolita della noradrenalina) e di somatostatina nel liquor prelevato a livello dei ventricoli.

Più recentemente, Hornykiewicz e coll. (1986) hanno eseguito il primo studio biochimico dettagliato su due pazienti con distonia generalizzata idiopatica insorta in età infantile. Entrambi i pazienti erano stati sottoposti a talamotomia stereotassica. Oltre le lesioni chirurgiche non è stato osservato alcun reperto neuropatologico di rilievo. L'analisi biochimica dei principali neurotrasmettitori contenuti in diverse regioni dell'encefalo ha mostrato che soltanto le concentrazioni di noradrenalina e di serotonina differiscono rispetto a quanto osservato nei cervelli di controllo. Nei pazienti distonici vi è una riduzione del contenuto di noradrenalina nell'ipotalamo posteriore e laterale, nel locus coeruleus e nel nucleo subtalamico; vi è, invece, un incremento dello stesso trasmettitore nel setto, nel nucleo rosso e nel collicolo superiore. La concentrazione di serotonina è invece ridotta nei nuclei del rafe ed è aumentata nel globo pallido. Nonostante sia stata osservata una riduzione della concentrazione di dopamina nel corpo striato di uno dei pazienti, questo studio non ha mostrato alterazioni significative delle concentrazioni di dopamina, di acido omovanillico, di acido glutammico, di GABA. Inoltre, nonostante que-

sti pazienti avessero risposto favorevolmente alla terapia anticolinergica, vi era una concentrazione normale di acetilcolina nel neostriato e nella corteccia cerebrale. In sintesi, secondo Hornykiewicz e coll. (1986) il risultato significativo di questo lavoro consiste nella scoperta di alterazioni del sistema di trasmissione noradrenergico. Jankovic e coll. (1987) hanno confermato l'osservazione delle alterazioni del sistema noradrenergico in pazienti con sindromi distoniche insorte in età adulta.

Fisiopatologia

Fin dagli anni Quaranta gli studi elettromiografici hanno confermato che le posture distoniche sono la conseguenza di contrazioni toniche non appropriate di muscoli o di gruppi muscolari tra loro antagonisti (Rothwell e coll. 1983a). Uno degli studi elettromiografici più recenti è stato pubblicato da Yanagisawa e Goto (1971), che hanno eseguito registrazioni di superficie con un elettromiografo a più canali. Essi hanno osservato che i movimenti distonici corrispondono a scariche fasiche in un muscolo antagonista e che i movimenti tremorigeni corrispondono a scariche irregolari in più muscoli. Lo sforzo volontario non modifica l'attività involontaria dei muscoli colpiti, ma scatena la contrazione muscolare nei territori limitrofi a quello colpito, il che corrisponde a quanto osservato clinicamente nella distonia d'azione. Del resto, nella distonia idiopatica, gli studi elettrofisiologici convenzionali (elettromiografia, conduzione nervosa, elettroencefalografia, potenziali evocati) mostrano reperti normali. Anche la stimolazione corticale ad alto voltaggio attraverso lo scalpo ha prodotto risultati normali nei soggetti distonici (si veda: Rothwell e Obeso 1987), il che indica la presenza di una normale velocità di conduzione lungo le fibre corticospinali di maggior diametro.

Secondo Rothwell e coll. (1983a), nei pazienti con distonia generalizzata, l'attività mu-

scolare involontaria a riposo può essere distinta in tre quadri fondamentali: (1) attività muscolare continua o subcontinua, che dura da 2 a 30 secondi, ed è interrotta da brevi periodi di inattività; (2) attività più breve, osservata con elettromiografia, che dura fino a 2 secondi ed è talvolta ripetitiva e ritmica, separata da intervalli simili ai precedenti (questa attività è stata definita mioritmia da Herz 1944); (3) attività di breve durata (in genere 100 ms; mai superiore a 500 ms), che somiglia a quella osservata nelle mioclonie. Quest'ultimo reperto può coesistere con un'attività muscolare più prolungata presente in altri muscoli dello stesso distretto e realizzare così il quadro della distonia mioclonica. Nei casi clinici non gravi l'attività muscolare volontaria è caratterizzata da un quadro di contrazione simultanea dei muscoli agonisti e antagonisti, che in genere compare quando il paziente compie movimenti fini, e coinvolge anche muscoli non impegnati direttamente nel movimento. Nel corso dei movimenti più grossolani, l'attivazione reciproca è in genere conservata. Questi dati indicano che nel paziente distonico, a fronte di una normale programmazione motoria, vi è un'alterata esecuzione dei movimenti dovuta ad una errata scelta o realizzazione dei programmi motori, oppure ad un'alterazione dei meccanismi fisiologici responsabili della esecuzione dei movimenti.

Matsuoka e coll. (1966) hanno osservato un'anomalia del riflesso H. Questa consiste in una facilitazione della curva di recupero oltre i 100 ms (fasi IV e V), simile a quella osservata nel morbo di Parkinson e nella spasticità. Questo dato non è di facile interpretazione, poiché si può affermare con Delwaide (1984) che "le variazioni nelle curve di eccitabilità significano soltanto che esiste un'alterata reattività dei circuiti interneuronici". Nonostante questa anomalia del riflesso H, il riflesso da stiramento è sostanzialmente normale nei pazienti affetti da distonia (Rothwell e coll. 1983a; Tatton e coll. 1984b). Secondo Rothwell e coll. (1983a), a differenza che nei sog-

getti normali, l'attività riflessa non è limitata ai muscoli agonisti e sinergici al movimento, poiché esiste anche un significativo "iperafflusso di attività riflessa" in muscoli distanti dall'articolazione studiata. Infine, nei pazienti distonici spesso mancano la contrazione passiva e la riduzione di attività del muscolo antagonista a quello stirato; al contrario, il muscolo antagonista subisce talora un'attivazione. Lo studio della inibizione reciproca, secondo lo schema proposto da Day e coll. (1984), ha mostrato che nella distonia vi è una normale organizzazione delle fasi precoci di inibizione disinaptica, mentre vi è una significativa inibizione delle fasi tardive; è possibile osservare anche un periodo di chiara eccitazione intorno a 50 ms dallo stimolo (Rothwell e Obeso 1987). Queste ricerche hanno consentito di ipotizzare una riduzione di efficacia dei meccanismi presinaptici inibenti a livello del midollo spinale. Più recentemente, gli stessi autori hanno eseguito uno studio elettrofisiologico del riflesso H durante stimolazione corticale, che ha confermato l'esistenza di un'alterazione di attivazione degli interneuroni inibenti Ia nel midollo spinale.

Nei pazienti con distonie craniali sono state osservate alterazioni delle attività riflesse integrate nel tronco encefalico. Feldman e coll. (1984) hanno osservato alterazioni dei riflessi vagali in pazienti con disfonia spasmodica. In seguito, nei pazienti con blefarospasmo è stata dimostrata una iperattività degli interneuroni del tronco encefalico. Infatti, Berardelli e coll. (1985) hanno osservato che in questa forma morbosa la risposta R2 del riflesso di ammiccamento ha ampiezza e durata superiori alla norma e che, dopo un condizionamento, nei pazienti con distonie craniali (anche se prive di blefarospasmo) il riflesso di ammiccamento torna alla normalità più rapidamente che nei controlli. Le conoscenze attuali sono ancora insufficienti per spiegare in che modo i gangli motori possano influenzare l'attività degli interneuroni contenuti nel tronco dell'encefalo.

TIC

La parola *ticque*, di derivazione onomatopeica, è stata usata in Francia fin dal diciassettesimo secolo per descrivere alcuni vizi di comportamento dei cavalli. Corrisponde al termine italiano ticchio, correntemente utilizzato per indicare vizi d'abitudine per cui un animale, specialmente il cavallo, assume atteggiamenti anormali. I più comuni ticchi del cavallo sono: il ticchio d'appoggio, se il cavallo afferra con i denti il margine libero della mangiatoia inghiottendo aria, il ticchio dell'orso, se il cavallo si dondola sulle spalle alla maniera dell'orso, il ticchio volante, se, spingendosi all'indietro e flettendo la testa, aspira l'aria con violenza.

La stessa parola è poi comparsa, anche nell'adattamento più semplice *tic*, nella letteratura in lingua francese del diciottesimo secolo, per indicare "taluni atti sgradevoli" comunemente ricorrenti nel comportamento di individui eccentrici (Lees 1985). Durante il diciottesimo e il diciannovesimo secolo le discinesie erano in genere diagnosticate come corea. La prima distinzione semeiologica dei tic si deve a Bouteille (1810) che ha usato il termine "pseudocorea o falsa corea, per distinguere quelle diverse patologie nervose, spasmodiche, convulsive o isteriche che non mostrano gli aspetti caratteristici della vera corea, e che ad essa somigliano solo perché sono caratterizzati da smorfie del viso e da movimenti involontari". Bell (1830) ha descritto i tic con il termine "contratture spasmodiche", mentre Hall (1852) ha descritto la natura clonica di tic muscolari caratterizzati da aggrottamenti violenti, distorsioni facciali e scuotimenti del capo.

La prima descrizione dettagliata dei tic risale, però, a Trousseau (1873): "I tic non dolorosi consistono in contrazioni muscolari brusche e momentanee, generalmente limitate, che interessano prevalentemente la faccia, ma possono colpire anche il collo, il tronco e gli arti. La loro osservazione è una nozione co-

mune della vita quotidiana: in un caso è possibile osservare un ammiccamento ed una contrattura spasmodica delle guance, del naso o delle labbra; in un altro vi può essere uno scuotimento del capo e una improvvisa torsione del collo, transitoria ma recidivante; in un terzo caso c'è un innalzamento delle spalle e un movimento convulso del diaframma o dei muscoli addominali. In realtà questo termine include una varietà infinita di gesti bizzarri che sfuggono all'analisi. Non di rado questi tic sono associati a grida o ad emissioni vocali molto caratteristiche (una sorta di corea laringea o diaframmatica che può di per sé caratterizzare il disturbo), o vi può essere un sintomo più elaborato, caratterizzato da un curioso impulso a ripetere una stessa parola o esclamazione. Talora il paziente è indotto a sbottare ad alta voce cose che desidererebbe tacere".

Friedreich (1881b) ha ritenuto che i tic rappresentino "spasmi di ricordo", in pazienti che abbiano reagito con contrazioni e movimenti muscolari in occasione di traumi infantili; la ricomparsa del movimento originale avverrebbe in modo spontaneo quando gli eventi esterni abbiano riprodotto l'esperienza traumatica originaria, per poi divenire un fenomeno indipendente da ogni stimolo. Charcot (1872-1873) ha notato per primo che accanto ai tic somatici esistono idee compulsive involontarie, o tic psichici. La prima descrizione sistematica di malattie caratterizzate da tic risale a Gilles de la Tourette (1885), che, nel descrivere la malattia di cui è eponimo, ha così definito le caratteristiche semeiologiche dei tic. "Nonostante la fenomenologia del movimento possa variare da un paziente all'altro, esistono alcune caratteristiche generali costanti. Una di queste consiste nella repentinità con cui il movimento compare e l'altra nella sua rapidità. Si tratta di smorfie o contorsioni che compaiono una, due o più volte improvvisamente e senza segni premonitori. Poi tutto tace fino alla comparsa di nuove contrazioni, che in genere non si fanno attendere a lungo. È importante sottolineare che questi movimenti sono in genere limitati al viso, ad un'estremità o alla combi-

Tab. 26 - Classificazione delle espressioni motorie culturali e psicopatologiche

Gesticolazioni:	Movimenti del corpo determinati dalla tradizione culturale, che incrementano, elaborano o modificano il linguaggio, oppure sono utilizzati come forme di espressione non verbale.
Manierismi:	Modalità alquanto bizzarre di eseguire movimenti finalizzati, che derivano generalmente dall'incorporazione di movimenti stereotipati in movimenti finalizzati.
Stereotipie:	Atti volontari non finalizzati di interesse parti del corpo, che compiono movimenti uniformi e ripetitivi, che hanno scarsa relazione con la situazione esterna. I movimenti stereotipati durano in genere a lungo ed interrompono le attività motorie legate al contesto esterno.
Rituali:	Atti volontari ripetitivi apparentemente senza significato, che vengono eseguiti sulla spinta di un'irresistibile necessità non razionale, che interferisce temporaneamente con le attività normali, ma generalmente ottiene lo scopo di alleviare l'ansia interna.
Manipolazioni abituali del corpo:	Movimenti compulsivi coordinati ed autograticanti, in genere socialmente poco accettati, che vengono compiuti nei momenti di ansietà, noia o stanchezza.

nazione di questi due territori. In quest'ultimo caso i movimenti sono in genere più frequenti e intensi". Railton (1886) ha ipotizzato che i tic possano derivare dall'attività occasionale di cellule nervose situate in prossimità delle aree motoria e del linguaggio. Hammond (1892) ha sviluppato questa idea formulando l'ipotesi che i tic siano prodotti da lesioni irritative corticali e sottocorticali.

Nonostante i tentativi di inquadrare i tic in una patologia organica del sistema nervoso, l'interpretazione prevalente a cavallo dei due secoli ne sottolineava la natura psicogena e puntualizzava la difficoltà di distinguerli dai sintomi isterici. È questa l'impostazione di Meige e Feindel (1902) che, nella loro monografia, hanno così definito i tic: "Un atto coordinato e finalizzato, prodotto in prima istanza da una causa esterna o da un'idea. La ripetitività lo rende abituale e fa sì che venga poi riprodotto involontariamente, senza causa o scopo, e che il suo aspetto, l'intensità e la frequenza si accentuino. Assume così i caratteri di un movimento convulsivo, inopportuno ed eccessivo: la sua esecuzione è spesso preceduta da un impulso irresistibile, la cui soppressione si associa a malessere. L'attività motoria involontaria può essere ridotta con la distrazione o con uno sforzo di volontà, e scomparire durante il sonno. Il disturbo si manifesta in individui predisposti che in genere mostra-

no altri segni di instabilità mentale". È necessario ricordare che ancora oggi la natura organica dei tic, ormai dimostrata sulla base della incidenza ereditaria e della risposta positiva a farmaci antidopaminergici (tabella 29), non è accettata universalmente. Più recentemente, Brain (1948), il più eminente neurologo inglese di quegli anni, si è basato sul fatto che Samuel Johnson (un famoso medico e letterato inglese del Settecento, affetto da sindrome di Gilles de la Tourette) potesse talora sopprimere i suoi tic con la forza di volontà per affermare con decisione la natura psicogena del disturbo. È evidente che questa argomentazione, che taluni ritengono ancora attuale, non abbia alcun valore, poiché oggi è noto che la presenza di un certo controllo volontario fa parte della fenomenologia dei tic. Chi voglia analizzare il modo in cui le idee scientifiche su questi fenomeni siano evolute con il tempo, può paragonare l'articolo di Brain (1948) a quello più recente di McHenry (1967) entrambi dedicati a Samuel Johnson.

In sintesi, la tendenza a negare la natura organica dei tic deriva da due caratteristiche che distinguono i tic dagli altri movimenti involontari: (1) la possibilità di essere temporaneamente controllati dalla volontà, il che è generalmente impossibile, ad esempio, per la corea, per la distonia o per le mioclonie; (2) la durata analoga a quella dei movimenti vo-

Tab. 27 - Caratteristiche dei tic gestuali

1	Costituiscono una sequenza strutturata di movimenti coordinati.
2	Hanno un'organizzazione molto variabile: da molto semplice (scatto clonico) a molto complessa.
3	Sono intermittenti e discontinui.
4	Mostrano variabilità temporale (presenza di remissioni).
5	Mostrano variabilità nella frequenza di ciascun tic.
6	Mostrano variabilità topografica (migrazioni).
7	Mostrano variabilità in ampiezza.
8	Hanno una durata preferenziale: Tic clonici: durata breve, transitori Tic tonici (distonici): mantenimento della postura.
9	Hanno una topografia preferenziale; in ordine decrescente: faccia, testa, collo, braccia, gambe.
10	Sono insensibili a stimoli scatenanti.
11	Sono preceduti da una sensazione di necessità impellente e sono seguiti da sollievo
12	Possono essere temporaneamente soppressi con la volontà.

lontari (in media 100 ms). Inoltre, i tic (soprattutto nelle forme semplici) hanno l'aspetto di movimenti che si ripetono nell'ambito di uno stesso territorio. Queste caratteristiche accomunano i tic ad altri movimenti comunemente inquadrati come espressioni culturali o psicopatologiche di natura non organica: le gesticolazioni, i manierismi, le stereotipie, i rituali, le manipolazioni abituali del corpo. Le definizioni di questi movimenti sono riassunte nella tabella 26.

Semeiologia

È d'uso distinguere i tic **gestuali** dai tic **vocali** (Fahn 1982a). Sia gli uni che gli altri possono essere schematicamente distinti in forme **semplici e complesse**. I più frequenti tic gestuali semplici si manifestano con ammiccamenti, scatti della testa, innalzamento delle spalle, scatti delle mani o smorfie del viso. I tic complessi producono movimenti più elaborati, ad esempio toccamenti, annusate, saltelli, scalciate, colpi. I tic vocali semplici sono molto variabili, poiché possono manifestarsi con rumori inarticolati di vario genere (ad esempio, sibili, fischi, grugniti, schiarite di gola, tiri del naso). I tic vocali complessi, invece, si accompagnano frequentemente a produzione verbale sotto forma di ecolalia (ripetizione dell'ultima frase o parola udite), palilalia (ripetizione dell'ultima parola o frase pronunciate), coprolalia (espressioni oscene).

I tic gestuali sono il disturbo motorio dotato di maggiore variabilità di espressione fenomenologica, sia tra pazienti diversi, che in uno stesso paziente. Consistono essenzialmente in sequenze caratteristiche di movimenti involontari coordinati: in genere si tratta di sequenze motorie complesse, quali, ad esempio, lo scuotimento del capo con uno scossone della spalla, l'atto di portare un oggetto al naso per annusarlo, il fare gesti osceni; può invece trattarsi di sequenze più semplici, ad esempio di contrazioni cloniche ripetitive, di ammiccamenti, di espressioni facciali. I tic, sia semplici che complessi, rappresentano movimenti involontari discontinui, ma ben coordinati, che compaiono improvvisamente sullo sfondo di un atteggiamento motorio normale. Nella maggior parte dei casi essi possono essere distinti dalle altre ipercinesie (quali l'atetosi, la corea, il tremore e le discinesie tardive) perché sono sia intermittenti che irregolari. Inoltre, come già detto, i tic sono molto variabili, sia per la frequenza che per l'ampiezza del movimento, e migrano facilmente da un distretto all'altro: prediligono nettamente la faccia, la testa e il collo, ma possono interessare anche gli arti superiori e, con incidenza minore, anche quelli inferiori (tabella 27).

L'identificazione dei tic (così come la diagnosi delle sindromi sussultorie, di cui si dirà più avanti) avviene in genere nell'ambito familiare o scolastico, il che porta comunemente a minimizzare o a socializzare il disturbo.

L'accettazione rassegnata delle sindromi ticose non rappresenta sempre una scelta felice; infatti, Goetz e Klawans (1980) hanno riferito dell'alta incidenza di neuropatie e di radicolopatie compressive conseguenti ai movimenti ripetitivi e violenti che possono caratterizzare i tic. Jankovic (1987) ha osservato un paziente di 43 anni, con scatti violenti e repentini del capo associati a tic vocali, in cui si era sviluppata una mielopatia cervicale con tetraparesi: la diagnosi e il trattamento tempestivi di questo soggetto avrebbero potuto evitare questa complicazione invalidante e certamente eccezionale. Altre volte, invece, la presenza di tic deve essere sospettata da specialisti di altre branche a cui il paziente si rivolge per primi: da oculisti, che osservano pazienti che ammiccano troppo frequentemente o ruotano gli occhi in modo non appropriato; da otorinolaringoiatri, di fronte a pazienti che raschiano la gola troppo frequentemente; da allergologi, se il paziente annusa in continuazione; da psichiatri, che notino i tratti peculiari di una personalità ossessivo-compulsiva, l'impulsività o le alterazioni dell'attenzione che caratterizzano la sindrome di Gilles de la Tourette. Anche la coprolalia può essere inserita in un contesto di accettazione ambientale e sfuggire, così, alla osservazione medica; oppure può manifestarsi in forma più lieve come coprolalia mentale, caratterizzata dal pensiero di parole o di dialoghi osceni, che non vengono verbalizzati.

Molti pazienti riferiscono che i tic sono immediatamente preceduti dalla necessità irresistibile di eseguire un atto gestuale o vocale e sono seguiti da una sensazione di sollievo. La presenza di un impulso irresistibile a muoversi, già notata da Wilson (1940), ricorda in una certa misura altre due manifestazioni caratterizzate dalla stessa sensazione soggettiva: l'acatisia e la sindrome delle gambe senza riposo (Ekblom 1960). Siccome non si conosce il correlato strutturale di questa particolare sensazione, non è possibile dire se esista un tratto fisiopatologico che accomuni queste tre sindromi. Tuttavia, la sensazione della necessità di

muoversi può essere controllata volontariamente, e così i tic possono essere soppressi temporaneamente. Il controllo volontario deve essere però presto interrotto; appena ciò accade, i tic compaiono a cascata, come se si fossero accumulati in ordine sequenziale. Il fenomeno della soppressione permette in genere al paziente di evitare di manifestare in pubblico i tic più fastidiosi.

Come già detto, i tic rappresentano in genere movimenti molto rapidi e transitori, ma a volte hanno durata maggiore e producono posture prolungate; questo fenomeno è stato notato da Meige e Feindel (1902), che hanno usato l'espressione "tic tonici", per differenziare questi movimenti dai più comuni "tic clonici". I tic prolungati possono anche provocare torsioni del corpo in posture distoniche, e pertanto Fahn (1982a) ha proposto di utilizzare il termine "tic distonici". Va segnalato, però, che i tic distonici non rappresentano una forma di distonia, poiché possono essere inibiti volontariamente (con lo sviluppo di una crescente tensione interna) e sono in genere presenti in pazienti senza altri segni distonici. A differenza di molti altri disturbi del movimento, tra cui la distonia e la mioclonia d'azione, i tic normalmente non sono aggravati da stimoli scatenanti. I tic differiscono da ogni altra ipercinesia poiché compaiono anche durante il sonno. In uno studio poligrafico notturno associato a riprese video, Glaze e coll. (1983) hanno, infatti, osservato che in tutti gli stadi del sonno compaiono tic gestuali e vocali del tutto simili a quelli che i pazienti hanno durante la veglia.

I tic molto semplici possono porre problemi di diagnosi differenziale con altre discinesie, e in particolare con gli scatti mioclonici: è questo il caso, ad esempio, di uno scrollone isolato della spalla o di uno stiramento del collo. I movimenti più complessi devono invece essere distinti dai movimenti involontari osservati nell'acatisia ed eseguiti per alleviare la impossibilità di stare a riposo. Un movimento di questo tipo può essere rappresentato, ad esem-

Tab. 28 - Classificazione eziologica dei tic.**Tic fisiologici**

Manierismi (vezzi)

Tic patologici**Idiopatici**

Sindrome di Gilles de la Tourette

Malattia di Huntington

Secondari

Postencefalitici

Postraumatici

Da farmaci

Stimolanti (amfetamine, metilfenidato, pemolina, l-DOPA)

Antiepilettici (carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina)

Neurolettici (tic tardivi)

Da intossicazione con monossido di carbonio

Nelle malattie degenerative

altri segni caratteristici: nelle prime coesistono spasmi di torsione, movimenti distonici e posture distoniche, nelle seconde è possibile osservare (come si dirà più avanti) la tipica reazione da soprassalto.

I tic rappresentano il segno clinico principale della sindrome di Gilles de la Tourette (si veda pag. 396), in cui questi movimenti sono presenti nella loro fenomenologia più ricca. Essi compaiono, però, anche nel corso di altre condizioni morbose elencate in tabella 28.

Patogenesi

La natura organica dei tic è stata chiarita più recentemente che per gli altri disturbi del movimento; i dati su cui si basa la dimostrazione di organicità sono riassunti in tabella 29. La presupposizione della natura psicogena dei tic trova riscontro, oltre che nel senso comune, anche nella variabilità fenomenologica dei movimenti e nella loro dipendenza dalle condizioni emotive del soggetto.⁵³ Questa inter-

pio, dalla tendenza a grattarsi il capo. In questi casi, la diagnosi è generalmente possibile sulla base di due elementi che di norma sono assenti nei tic: la ripetizione costante del movimento acatisico e la sensazione soggettiva della impossibilità di riposarsi. La diagnosi differenziale con le sindromi distoniche e con le ipereclessie non rappresenta un problema, poiché in queste forme vi è l'associazione di

Tab. 29 - Dati a favore dell'origine organica dei tic.

1	Esistenza di una prevalenza tra uomo e donna (3:1).
2	Familiarità, dimostrabile nella maggior parte dei pazienti.
3	Insorgenza della sindrome di Gilles de la Tourette in modo concorde nei gemelli omozigoti.
4	Scarsità di sintomi neurologici associati.
5	Presenza di una risposta di tipo organico nei test neuropsicologici.
6	Coincidenza con mancino e ambidestria.
7	Esistenza di alterazioni dell'apprendimento e dell'attenzione.
8	Presenza di una maggior frequenza di ammiccamento sia nei pazienti che nei loro familiari.
9	Presenza di una maggior incidenza di disturbi ossessivi nei pazienti e nei loro familiari.
10	Le anomalie motorie e comportamentali caratteristiche della sindrome di Gilles de la Tourette possono anche essere osservate in forme patologiche specifiche dei gangli motori (tourettismo secondario).
11	Presenza dei tic anche durante il sonno.
12	I tic non sono preceduti dal potenziale premotorio negativo, che caratterizza i movimenti volontari.
13	I tic migliorano dopo trattamento con farmaci antidopaminergici e peggiorano dopo la assunzione di farmaci dopaminergici o stimolanti.
14	La stimolazione della corteccia cingolare anteriore o del grigio periacqueduttale produce movimenti simili ai tic.

⁵³. Questo fenomeno costituisce un tema comune a tutti i disturbi del movimento, e rappresenta uno degli argomenti più frequentemente addotti per giustificare la supposta natura funzionale dei disturbi motori osservati in clinica. Tutti i movimenti involontari sono accentuati dalle emozioni e dalla fatica; questo aspetto è anche giustificato dall'esistenza di rapporti privilegiati tra il sistema motorio e il sistema limbico, come descritto nel capitolo precedente.

pretazione ha importanti radici culturali: fa capo alla impostazione di Charcot sulla natura psicogena di molti disturbi del movimento, ed alla sintesi teorica operata da Meige e Feindel (1902), in linea con la scuola della Salpêtrière.

I primi tentativi di curare le sindromi ticcosse con terapie organiche hanno utilizzato metodiche psichirurgiche. Baker (1962) e Stevens (1964) hanno osservato effetti benefici prolungati dopo l'esecuzione di lobotomie frontali. In seguito, la scoperta dei farmaci neurolettici ha fornito la chiave di volta per inquadrare i tic tra i disturbi dopaminergici centrali. I primi trattamenti di sindromi ticcosse con aloperidolo, eseguiti prima in Francia e poi in Italia (Seignot 1961; Caprini e Melotti 1962), hanno chiarito che i farmaci neurolettici non agiscono come semplici sedativi, ma intervengono a livello del meccanismo endogeno che genera i tic. Hassler e Dieckmann (1970) hanno ottenuto un evidente miglioramento dei sintomi comportamentali e dei tic dopo coagulazioni stereotassiche bilaterali dei nuclei intralaminari rostrali e mediali. Obeso e coll. (1981) hanno sostenuto che i tic sono prodotti a livello sottocorticale, poiché nelle sindromi ticcosse non è possibile osservare i potenziali negativi premotori corticali che caratterizzano il movimento volontario. Invece, quando si chiede a un soggetto normale di imitare un movimento ticcosso, è sempre possibile registrare un tipico potenziale negativo lento che compare 500-800 ms prima del movimento. L'aspetto semeiologico dei tic e, in particolare, la loro caratteristica natura stereotipata e la possibilità che essi vengano soppressi per un periodo di tempo variabile, suggeriscono l'ipotesi che essi derivino da un alterato funzionamento dei meccanismi di programmazione motoria. Io credo che i tic siano l'espressione di un'alterazione dello svolgimento dei pro-

grammi motori caratterizzata dal fatto che, durante lo svolgimento di programmi motori normali, vengono inseriti programmi motori aggiuntivi già immagazzinati in memoria. L'affacciarsi improvviso e involontario di programmi motori già organizzati spiega sia la natura stereotipata e la caratteristica facilità d'imitazione dei tic, che la possibilità di sopprimere i movimenti indesiderati. Un meccanismo analogo può spiegare anche la comparsa di coprolalia, che deriva probabilmente dall'inserimento impellente di parole non accettate dalle convenzioni sociali prese dal repertorio immagazzinato in memoria. A questo proposito è interessante notare che la coprolalia dei ticcosi varia significativamente in relazione al contesto linguistico e culturale dei pazienti (Lees e Tolosa 1988).

I dati qui riportati indicano nel loro complesso che i tic sono generati da strutture sottocorticali mediante un meccanismo che utilizza i recettori dopaminergici. Nonostante siano state avanzate diverse ipotesi biochimiche sulla patogenesi dei tic, questa è ancora in gran parte sconosciuta. Sono stati finora pubblicati solo pochissimi studi autoptici, e pertanto i dati biochimici si basano prevalentemente su dosaggi eseguiti nel liquido cerebrospinale.⁵⁴ Un'ipotesi ancora non smentita si basa sul reperto di una riduzione del dosaggio liquorale di acido omovanillico in pazienti non trattati (Cohen e coll. 1979b; Singer e coll. 1982). Si tratta di risultati simili a quelli osservati nel morbo di Parkinson; tuttavia, data l'assenza di segni parkinsoniani e, al contrario, l'azione benefica della terapia antidopaminergica, è stato ipotizzato che questi dati indichino la presenza di una ipersensibilità dei recettori dopaminergici associata a un alterato sviluppo ontogenetico dei neuroni (Butler 1984). La ipersensibilità recettoriale attiva i meccanismi a retroazione negativa, che inibiscono la sin-

54. La validità dei dati biochimici raccolti dallo studio del liquido cerebrospinale è notoriamente molto discutibile. Koslow e Cross (1982) hanno avanzato critiche specifiche agli studi riportati qui di seguito, che si basano anche sulla constatazione che non vi è unanimità di risultati.

tesi presinaptica di dopamina, a sua volta causa della riduzione dei valori di acido omovanillico riscontrati nel liquido cerebrospinale. In uno studio autoptico su di un paziente affetto da sindrome di Gilles de la Tourette, Haber e coll. (1986) hanno, invece, osservato una significativa riduzione di dinorfina nelle fibre striopallidali, ma nessuna alterazione dei sistemi contenenti encefaline e sostanza P. Più recentemente, Lichter e coll. (1988) hanno osservato una donna di 18 anni con una forma ticcosa lieve, in cui la sospensione improvvisa di pentazocina ha provocato una immediata esacerbazione della sintomatologia. Questo caso clinico indica la possibilità che i sistemi oppiacei endogeni svolgano un ruolo importante, ma ancora sconosciuto, nella patogenesi della sindrome di Gilles de la Tourette.

SOPRASSALTO

La reazione di soprassalto (*startle response*, nella letteratura inglese) rappresenta un riflesso polisintattico di allertamento, presente in tutte le specie di mammiferi. È osservata in risposta a stimoli inattesi, e consiste in un ammiccamento rapido a cui seguono, con una latenza minima di 100 ms, una caratteristica smorfia del viso, la flessione del capo, il sollevamento e l'anteroflessione delle spalle, l'inclinazione del tronco in avanti, e la flessione dei gomiti, delle anche e delle ginocchia. In genere, questa sequenza motoria non è perfettamente simmetrica; molto di rado si associa a brevi emissioni vocali (Strauss 1929; Landis e Hunt 1939; Gogan 1970). Sono anche presenti manifestazioni vegetative di accompagnamento, quali tachicardia, innalzamento della pressione arteriosa sistolica e apnea seguita da iperventilazione; sono state osservate anche modificazioni del riflesso cutaneo psicogalvanico (Gastaut e Villeneuve 1967). Durante il soprassalto (che dura da 0,5 a 0,8 s) viene sospesa qualunque altra attività motoria (Wieser 1958). La reazione di soprassalto corrisponde più dell'isteria convulsiva alla "tempesta motoria violenta" descritta da Kret-

schmer (1924). Questi ha ritenuto che si tratti di una tipica reazione a situazioni che minacciano o ostacolano il corso della vita, e che, a suo parere, ha lo scopo di permettere all'organismo di compiere la scelta rapida di un movimento (tra i molti a sua disposizione) che serva ad affrontare la situazione. La reazione di soprassalto compare intorno ai quattro mesi di vita, all'incirca contemporaneamente al riflesso in estensione di Moro, e, al contrario di questo, diviene progressivamente più evidente con l'accrescimento (Goldstein e coll. 1938). La reazione di soprassalto si attenua gradualmente quando lo stimolo venga ripetuto, perdendo, così, le caratteristiche di stimolo inatteso. Essa è presente anche nei neonati anencefali, il che suggerisce che l'arco riflesso sia integrato nel tronco encefalico. Questa ipotesi è anche confermata dalle ricerche di Busser e coll. (1966), i quali hanno dimostrato nel gatto che i sobbalzi prodotti da stimoli acustici improvvisi derivano da un'attività riflessa, integrata nei collicoli inferiori e sottoposta a controllo corticale.

Wilkins e coll. (1986) hanno recentemente studiato i parametri della normale reazione di soprassalto da stimoli acustici. Vi è sempre una contrazione bilaterale dei muscoli facciali, che si accompagna ad ammiccamento; di norma vi è anche l'attivazione degli altri muscoli cranici e del collo, mentre gli arti sono interessati in modo incostante. Lo studio elettromiografico delle latenze di contrazione muscolare permette di identificare la reazione da soprassalto da stimoli acustici e di distinguerla, ad esempio, dalle mioclonie. Il muscolo orbicolare dell'occhio si contrae 30-40 ms dopo lo stimolo, il massetere e lo sternocleidomastoideo 55-85 ms dopo lo stimolo, il bicipite brachiale 85-100 ms dopo lo stimolo, il quadricipite e il bicipite della coscia 100-125 ms dopo lo stimolo, infine, il tibiale anteriore 130-140 ms dopo lo stimolo. È possibile osservare l'attivazione contemporanea di muscoli tra loro antagonisti, che presentano scariche elettriche della durata di 50-400 ms. La ripetizione della prova induce facilmente un'atte-

nuazione della estensione topografica e dell'intensità della reazione di soprassalto.

Il termine iperecplessia (dal greco *εκπλήσσω*, spaventare, sbigottire), coniato da Suhren e coll. (1966), è oggi usato per identificare le sindromi cliniche caratterizzate da un'accentuazione patologica, generalmente ereditaria, della reazione di soprassalto, a cui si associano altri segni clinici molto tipici: ecolalia ed ecoprassia, obbedienza automatica, coprolalia, assalti riflessi, mioclonie ed epilessia. Dal punto di vista semeiologico bisogna distinguere tre sindromi iperecplessiche: le **sindromi sussultorie** (*jumping*), la **malattia da soprassalto** (*startle disease*) e l'**epilessia da soprassalto** (*startle epilepsy*). Di queste forme si dirà in un capitolo successivo. Tuttavia, conviene sottolineare fin d'ora alcuni aspetti. L'epilessia da soprassalto differisce in parte dalle altre due sindromi sussultorie, perché compare in associazione ad encefalopatie. Le sindromi sussultorie e la malattia da soprassalto, invece, rappresentano gradi diversi di uno stesso fenomeno, noto in molte culture fin dall'antichità, e descritto con espressioni indicative della sua peculiarità. A questo proposito è interessante leggere il resoconto di una lezione tenuta da Charcot (1885) alla Salpêtrière (e redatta da G. Melotti per "La Riforma Medica"), in cui si tracciano i caratteri essenziali

delle iperecplessie e i tratti che queste hanno in comune con le sindromi ticcose. Il rapporto tra tic ed iperecplessie è un argomento dibattuto, ormai, da oltre un secolo. Nonostante esistano alcune significative somiglianze tra i due gruppi di forme morbose (ad esempio, la produzione verbale, la coprolalia, la semeiologia motoria), queste rappresentano categorie nosografiche diverse (tabella 76). *Latah* (che in lingua malese significa "lunatico, imprevedibile") è il termine usato nel manoscritto *Hykayat Koris* del quindicesimo secolo, per descrivere il caso di una regina affetta da sindrome sussultoria (O'Brien 1883; Gilles de la Tourette 1884). *Myriachit* (che nel dialetto locale significa "comportarsi da sciocco") è il termine usato nella Siberia orientale per descrivere il fenomeno che "è alquanto comune nella regione di Yakutsk" (Hammond 1884; si veda anche: Gilles de la Tourette 1884).⁵⁵ I termini *jumpers* e *jumping Frenchmen* (in inglese, rispettivamente, "persone che sussultano" e "francesi che sussultano") erano usati nel Maine per indicare una colonia di origine francese ricca di individui affetti da questa sindrome (Beard 1878, 1880a, b). Altri esempi di espressioni regionali dello stesso disturbo sono: *jaun* a Burma, *bah-tsche* in Thailandia, *mali mali o silok* nelle Filippine, panico lappone in Lapponia (Simons 1980).

55. Goetz (Goetz e Klawans 1982; Goetz 1986) ha distinto il myriachit dalle altre sindromi iperecplessiche, poiché non vi sono dati sufficienti per dimostrare che in questa forma morbosa sia presente un'esagerazione della reazione di soprassalto. È possibile che le ricerche in corso in Siberia indichino che il myriachit non sia una forma di iperecplessia, ma non vi sono ancora dati sufficienti per affermare che esso rappresenti una forma nosografica autonoma.