

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE**

Sede Amministrativa del Dottorato di Ricerca

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO**

Sede Convenzionata

XXII CICLO DEL  
DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA MATERNO-  
INFANTILE, PEDIATRIA DELLO SVILUPPO E  
DELL'EDUCAZIONE, PERINATOLOGIA

***“RUOLO DELLA POLIMIOGRAFIA NELLA  
DIAGNOSI DEI DISORDINI DEL MOVIMENTO IN  
ETA' PEDIATRICA”***

Settore scientifico-disciplinare Med39 (Neuropsichiatria Infantile)

*Dottorando:*

*Dott.ssa Carlotta Canavese*

*Responsabile Dottorato di Ricerca:*

*Chiar.mo Prof. Alessandro Ventura*

*Relatore e Tutore:*

*Chiar.ma Prof.ssa Marina Gandione  
(Università degli Studi di Torino)*

**ANNO ACCADEMICO 2008/2009**

# INDICE

INTRODUZIONE.....	pag. 2
- Tecniche neurofisiologiche utilizzate nello studio dei disordini del movimento.....	pag. 3
o Studio polimiografico.....	pag. 5
o Studi riflessologici.....	pag. 8
o Studio delle Risposte long loop.....	pag. 9
- Distonia.....	pag. 13
o Caratteristiche neurofisiologiche della distonia.....	pag. 17
- Mioclono.....	pag. 30
o Caratteristiche neurofisiologiche del mioclono.....	pag. 34
- Tremore.....	pag. 39
o Caratteristiche neurofisiologiche del tremore.....	pag. 42
SCOPO DEL LAVORO.....	pag. 47
MATERIALI E METODI.....	pag. 49
RISULTATI.....	pag. 53
- Risultati Polimiografici.....	pag. 55
- Correlazione Clinico-Polimiografica.....	pag. 62
- Correlazione Eziologico-Polimiografica.....	pag. 64
- Disordini del movimento di origine psicogenetica.....	pag. 64
DISCUSSIONE.....	pag. 68
BIBLIOGRAFIA.....	pag. 73

## ***INTRODUZIONE***

## **TECNICHE NEUROFISIOLOGICHE UTILIZZATE NELLO STUDIO DEI DISORDINI DEL MOVIMENTO**

Gli esami neurofisiologici vengono frequentemente utilizzati nello studio dei disordini del movimento allo scopo di:

- supportare la diagnosi clinica
- facilitare la diagnosi differenziale di quadri complessi con presentazione clinica anomala
- quantificare il disordine del movimento ed eventualmente l'effetto di interventi terapeutici (Hallett M et al. 1994)

Gli studi neurofisiologici possono essere utili strumenti per caratterizzare in modo preciso il tipo di disordine del movimento e la sua relazione con specifiche condizioni (sonno, veglia, stimoli) e per evidenziare la presenza/assenza di attivazione sincrona di muscoli agonisti e antagonisti.

Possono, inoltre, fornire indicazioni sul meccanismo patofisiologico sottostante e quindi attribuire un disordine ad un sistema specifico (midollo, tronco, gangli della base...) e determinare la disfunzione nervosa associata (es. valutazione delle risposte riflesse, stimolazione magnetica).

Come vedremo successivamente l'impiego della neurofisiologia può risultare particolarmente utile nella definizione di disordini del movimento di natura psicogenetica, a volte difficilmente caratterizzabili dal punto di vista clinico.

I test neurofisiologici sono basati su tecniche che seguono in tempo reale eventi che occorrono nel range di millisecondi, valutano relazioni input-output e valutano lo stato funzionale di un circuito. Sono quindi particolarmente

adatte a valutare le caratteristiche di eventi fasici, di breve durata, così come sono i disordini del movimento parossistici e le sottostanti disfunzioni cerebrali.

Le valutazioni neurofisiologiche solitamente effettuate nell'ambito dei disordini del movimento sono:

- Studio polimiografico
- Studi riflessologici (Studio del riflesso H e del ciclo di recupero, Studio del Blink reflex e del ciclo di recupero)
- Studio delle risposte long loop

Applicare test neurofisiologici a soggetti in età pediatrica può, a volte, non essere semplice dal momento che pur non essendo esami invasivi, richiedono tempo e collaborazione attiva da parte del bambino; tuttavia in un setting appropriato tutti i test sopraelencati possono essere applicati all'età pediatrica.

In questo lavoro l'attenzione è stata focalizzata sullo studio polimiografico.

## *Studio Polimiografico*

Lo studio polimiografico si basa sulla registrazione dell'attività elettrica del muscolo tramite elettrodi di superficie. La derivazione con elettrodi di superficie è preferibile a quella con elettrodi ad ago in quanto non invasiva e non dolorosa e pertanto utilizzabile anche per registrazioni prolungate e in pazienti in età infantile; permette inoltre di registrare da un'area relativamente ampia di muscolo.

Dal momento che numerosi muscoli agiscono su ogni articolazione è solitamente necessario registrare da almeno due muscoli con azione antagonista.

Lo studio polimiografico viene spesso utilizzato per caratterizzare e/o monitorare i disordini del movimento: sia allo scopo di evidenziare movimenti involontari, che per evidenziare alterazioni del pattern di attivazione muscolare durante l'esecuzione di un movimento volontario.

La valutazione del segnale elettromiografico di un movimento involontario rivela innanzitutto se il movimento è regolare (ritmico) o irregolare.

La durata della attività elettromiografica correlata con il movimento involontario può poi essere misurata: specifici range di durata sono associati con diversi tipi di movimenti involontari.

Lo studio polimiografico permette inoltre di valutare la distribuzione e l'estensione del movimento involontario (coinvolgimento di distretti muscolari distali e/o prossimali degli arti, della muscolatura assiale del tronco..) e, nel segmento colpito, ci fornisce indicazioni sull'attivazione sincrona o alternante

dei muscoli agonisti e antagonisti e sul pattern di attivazione muscolare, con ordine di attivazione e latenze dei vari muscoli coinvolti.

Più canali di registrazione elettromiografica consentono, in taluni casi, di ipotizzare il generatore (corticale, troncoencefalico, spinale) o la natura del movimento anormale (psicogenico, volontario, involontario, riflesso).

Lo studio polimiografico permette di valutare con attenzione le circostanze di occorrenza del movimento involontario (a riposo, nel mantenimento di postura, durante il movimento volontario, durante tasks specifici, spontaneo o indotto da stimoli esogeni di varia natura). Possono inoltre essere valutate le eventuali manovre messe in atto dal soggetto per bloccare o ridurre il movimento involontario.

Hallett et al. (1994) hanno descritto tre pattern elettromiografici normali:

- i movimenti lenti volontari sono caratterizzati da una attività elettromiografica continua che dura per tutta la durata del movimento, prevalentemente localizzata ai muscoli agonisti. Questa *attività* viene definita *tonica*.
- i movimenti volontari, con spostamento di un solo segmento articolare, eseguiti rapidamente, hanno un pattern trifasico con un burst di attività sugli agonisti di durata di 50-100 msec, un burst di attività sugli antagonisti di durata di 50-100 msec e un altro burst di attività sugli agonisti. Questo tipo di *attività* viene definito *ballistica*.
- il terzo pattern è quello che si vede nei riflessi (incluso il riflesso H e il riflesso di stiramento): il burst elettromiografico dura circa 10-30 msec

e può essere sincrono o alternante sugli antagonisti. Questo *pattern* viene definito *riflesso*.

Come vedremo meglio successivamente, con lo studio polimiografico si può evidenziare una serie di attività patologiche:

- attività tonica, con o senza co-contrazione e con o senza diffusione (overflow)
- attività clonica
- attività tremorigena

Al fine di differenziare un disordine del movimento di origine psicogenetica può essere utile effettuare, durante la registrazione, manovre distraenti: quali ad esempio movimenti volontari con l'arto controlaterale o compiti di calcolo mentale. Suggestivi di origine psicogenetica sono movimenti che scompaiono o si riducono con le manovre distraenti, movimenti che modificano le proprie caratteristiche nel tempo (frequenza, ampiezza e distribuzione) e movimenti o posture incongrue o non tipiche.



## *Studi Reflessologici*

Lo studio di riflessi con centro di integrazione sottocorticale, come ad esempio il riflesso di ammiccamento (blink reflex) che ha il suo centro di integrazione a livello del tronco encefalico e il riflesso H che ha il suo centro di integrazione a livello spinale, è un utile strumento per la valutazione dei sistemi di controllo del movimento.

Lo studio delle risposte riflesse viene solitamente effettuato mediante la valutazione di parametri quantitativi come latenza, durata e ampiezza; tali valutazioni risultano utili specialmente nello studio di patologie da sofferenza tronculare, nella discriminazione di danni che coinvolgono selettivamente la via afferente od efferente del riflesso, mentre forniscono poche informazioni riguardo la modulazione operata dai centri superiori.

Per lo studio di patologie in cui il danno non è anatomico ma funzionale sono state introdotte tecniche elettrofisiologiche atte a valutare le modificazioni o modulazioni dei riflessi dopo stimoli condizionanti, da parte di strutture spinali o sovraspinali: si effettua lo studio della curva di eccitabilità del riflesso.

Le curve di eccitabilità vengono studiate mediante metodica di doppio stimolo ad intervallo di tempo variabile; vengono costruite rappresentando in ordinata le variazioni percentuali del riflesso condizionato (riflesso test), rispetto al valore del riflesso ottenuto mediante lo stimolo condizionante rappresentativo del 100% della risposta e in ascissa vengono messi i tempi che intercorrono tra le due stimolazioni successive, condizionante e condizionata.

Il principio su cui si basa questa metodica consiste nel considerare le variazioni di ampiezza della risposta condizionata come conseguenza sia

dell'attivazione dell'arco riflesso (da parte del precedente stimolo condizionante) sia dello stato di eccitabilità del circuito che soggiace al controllo di centri superiori. L'analisi dell'andamento temporale delle variazioni registrate permette di attribuirle a meccanismi segmentari locali (spinali o troncoencefalici) o sovrasegmentari.

Una metodologia standardizzata, che utilizzi stimoli il più possibile selettivi e riproducibili, con una precisa misura delle risposte, può essere pertanto utilizzata nella valutazione di diversi comparti dell'organizzazione riflessa della motricità, sia in condizioni fisiologiche che in situazioni patologiche.

### *Studio delle Risposte Long Loop*

Le risposte elettromiografiche riflesse a lunga latenza possono essere evocate: da stimoli meccanici che comportino lo stiramento del muscolo, da stimolazione cutanea e da stimoli elettrici applicati al nervo periferico durante la contrazione del muscolo esplorato.

Lo studio dei riflessi dei muscoli della mano e del braccio è utile per valutare la funzionalità del circuito transcorticale "colonna dorsale-lemnisco mediale-talamo-corteccia-fasci corticospinali". Questi riflessi testano sia l'integrità (riflessi assenti o ritardati) che l'eccitabilità di questo circuito (Hallett M et al. 1994).

Il pattern del riflesso dipende dal modo in cui viene evocato. In seguito a stiramento meccanico del muscolo il pattern consiste nella risposta M1 e nella risposta M2. La M1 è equivalente alla risposta riflessa monosinaptica elicitata dalle fibre afferenti 1A.

La M2 è la risposta a lunga latenza e sembra essere dovuta a fibre afferenti muscolari e cutanee a bassa soglia.

Il pattern riflesso che segue la stimolazione cutanea è caratterizzato da una eccitazione precoce (E1), una inibizione precoce (I1) ed una eccitazione tardiva (E2).

Il pattern riflesso che segue la stimolazione elettrica del nervo dipende dal tipo di nervo che viene stimolato. Quando vengono stimolati nervi misti, a bassa intensità di stimolazione, il pattern è caratterizzato da un'onda M dovuta alla diretta stimolazione dei motoneuroni con latenza di circa 3-10 msec. e poi da una serie di risposte riflesse:

- riflesso di Hoffmann (HR), monosinaptico, mediato dalle afferenti 1A
- risposte a lunga latenza (LLRs) che sono chiamate LLR I, II e III.

Questi riflessi sono stati studiati a livello dei muscoli dell'eminenza tenar in seguito a stimolazione elettrica del nervo mediano al polso, o a livello del primo interosseo dorsale in seguito a stimolazione del nervo ulnare al polso.

Il pattern del riflesso H è facilmente elicetabile in tutti i soggetti normali così come il LLR II. Questa risposta a lunga latenza è mediata dalle afferenti cutanee a veloce conduzione e dalle fibre 1A ed è poi trasmessa, attraverso la colonna dorsale, al nucleo cuneato e, attraverso la via lemniscale, alla corteccia.

Si presume che l'eccitazione passi dalla corteccia sensitiva alla corteccia motoria e da qui, attraverso il tratto corticospinale, torni al motoneurone.

E' possibile, in teoria, misurare un tempo di afferenza dal muscolo alla corteccia sensorimotoria, un tempo di efferenza dalla corteccia motoria fino

al muscolo di origine e un intervallo corticale durante cui l'impulso afferente dal muscolo stimola i centri corticali per indurre la risposta motoria.

Su questa base è stato ipotizzato che il tempo afferente e quello efferente possano essere rispettivamente misurati attraverso i potenziali evocati somatosensoriali (latenza N20) e i potenziali evocati motori. Sottraendo dalla latenza totale del LLR i tempi di afferenza e di efferenza rimane un intervallo corticale di 6-8 msec che corrisponderebbe al tempo necessario per l'integrazione a livello del centro riflesso cortico-corticale sensori-motorio.

M1 è equivalente ad HR. M2 è equivalente a LLR II ed E2.

I riflessi a breve e a lunga latenza vengono registrati con le attrezzature di routine dell'elettromiografia. La registrazione avviene a livello dell'abducente breve del pollice e il nervo mediano viene stimolato a livello del polso con una intensità soglia, tale da attivare le fibre motorie (compare una piccola onda M). In condizioni di rilassamento muscolare nei soggetti normali non si registrano LLR, è necessario quindi far compiere al soggetto un movimento di pre-attivazione (avvicinamento del pollice all'indice).

Il primo riflesso che compare è quello di Hoffmann (HR) a 25-34 msec seguito poi dai tre riflessi a lunga latenza. La latenza media dei LLR I-III dipende dall'altezza. Per gli adulti i valori sono 35-46 msec (LLR I), 45-58 msec (LLR II) e 68 msec LLR III.

Dal momento che le latenze incorporano una componente periferica varieranno in base alla lunghezza del braccio ed alla velocità di conduzione. Non esistono dati normativi per l'età pediatrica. Risposte sovrapponibili a quelle dell'adulto, per quanto riguarda la morfologia delle componenti più

precoci ma non per le latenze, si registrano in neonati alla 38° settimana di età gestazionale. La latenza del picco più precoce diminuisce in maniera lineare con l'aumento delle settimane di età gestazionale. Le componenti a latenza maggiore si sviluppano più tardivamente, in concomitanza con il supposto sviluppo delle connessioni a carattere associativo cortico-corticali transcallose. Un'onda corrispondente alla N20 si deriva solamente a partire dal terzo anno di vita e la morfologia e la latenza tipiche dell'adulto vengono raggiunte solo a partire dall'ottavo anno di vita. Le ampiezze di HR e LLR II diminuiscono poi con l'età.

Come già detto precedentemente il pattern normale del riflesso consiste in: HR e LLR II.

L'assenza di una di queste due componenti è considerata patologica.

In circa il 30% dei soggetti normali è presente una piccola risposta LLR I e in un altro 20% può essere registrata una risposta più tardiva (LLR III).

## ***Distonia***

Il termine distonia fu introdotto da Oppenheim nel 1911 per indicare una alterazione del tono muscolare, fluttuante da una ipotonia a spasmi tonici. Egli introdusse il termine di “distonia musculorum deformans” segnalando la alterazione del tono muscolare come principale caratteristica e la comparsa di deformità fisse nelle fasi avanzate. Dopo la descrizione di Oppenheim vennero riportati numerosi casi di distonia musculorum deformans. Nel 1919 Mendel introdusse il termine di “distonia di torsione”.

Nel 1944 Hertz per primo definì i criteri diagnostici di distonia idiopatica: presenza unicamente di distonia, assenza di segni clinici o anamnestici di danno cerebrale e normalità delle funzioni cognitive.

Nel 1984 è stata formulata, da parte di un comitato internazionale, la seguente definizione di distonia: “la distonia è una sindrome caratterizzata da una contrazione prolungata dei muscoli, che causa frequentemente movimenti ripetitivi e di torsione e/o anomale posture”.

Con il termine distonia si intende pertanto sia una sindrome clinica sia uno specifico disordine del movimento.

La distonia si può classificare in base a diversi criteri: età di esordio, distribuzione ed eziologia (Fahn 1988).

A seconda dell'età di esordio si riconosce:

- distonia ad *esordio infantile* (0-12 anni)
- distonia ad *esordio adolescenziale* (12-20 anni)
- distonia ad *esordio adulto* (>20 anni).

Secondo la distribuzione la distonia si definisce:

- *focale* quando un solo segmento corporeo è affetto
- *multifocale* quando c'è il coinvolgimento di più distretti corporei non contigui
- *segmentaria* quando sono coinvolti due segmenti corporei contigui
- *generalizzata* quando c'è un coinvolgimento degli arti e dell'asse.

La classificazione eziologica inizialmente prevedeva due categorie: la distonia idiopatica e la distonia sintomatica (Fahn 1988). Le acquisizioni genetiche e biochimiche successive hanno tuttavia reso necessario una riformulazione della classificazione eziologica (Fahn et al 1998):

- *distonia primaria*: occorre in pazienti che non hanno segni di anomalie strutturali del sistema nervoso centrale. Quando generalizzata il disordine è sinonimo di distonia di torsione idiopatica. La distonia può anche essere focale come ad esempio nel crampo dello scrivano, nel blefarospasmo e nel torcicollo spasmodico.
- *distonie plus*: quando la distonia è accompagnata da altri segni patologici (distonia dopa-responsiva e distonia mioclonica)
- *distonie secondarie*: quando c'è una causa esogena, strutturale o metabolica
- *distonie erodegenerative*: quando c'è una degenerazione cerebrale sottostante

Esiste poi una classificazione più recente, su basi genetiche, che si sovrappone parzialmente a quella eziologica.

	<b>locus</b>	<b>trasmissione</b>	<b>classificazione</b>
<b>DYT 1</b>	9q34	AD (penetranza 30%)	Primaria
<b>DYT 2</b>	Non mappato	AR	Non classificabile
<b>DYT 3</b>	Xq13.1	X-linked	Eredo-degenerativa
<b>DYT 4</b>	Non mappato	AD	Non classificabile
<b>DYT 5</b>	14q22.1-q22.2	AD	Distonia-plus
<b>DYT 6</b>	8p21	AD (penetranza ridotta)	Primaria
<b>DYT 7</b>	18p	AD	Primaria
<b>DYT 8</b>	2q33-q35	AD	Discinesie parossistiche
<b>DYT 9</b>	1p21	AD	Discinesie parossistiche
<b>DYT 10</b>	16p11.2-q12.1	AD	Discinesie parossistiche
<b>DYT 11</b>	19q13	AD	Distonia-plus
<b>DYT 12</b>	19q13	AD (penetranza ridotta)	Distonia-plus
<b>DYT 13</b>	1p36.13-36.32	AD (penetranza ridotta)	Primaria
<b>DYT 14</b>	14q13	AD	Distonia-plus
<b>DYT 15</b>	18p11	AD	Distonia-plus

Distonia Mioclonica. Obeso, nel 1983, fu il primo a porre l'attenzione sull'associazione tra mioclono e distonia idiomatica. La distonia mioclonica è caratterizzata da movimenti di tipo mioclonico che interessano per lo più il tronco e gli arti superiori, con coinvolgimento prevalentemente prossimale e da distonia focale (cervicale o crampo dello scrivano, più raramente distonia del cammino). La distonia tuttavia può non essere presente e comunque è



raramente disabilitante. L'età di insorgenza è variabile, compresa tra i 2 e i 38 anni, con una media di 5,4 anni. (Asmus et al 2004)

Il mioclono presente nei pazienti affetti da distonia mioclonica è generalmente considerato di tipo sottocorticale, sebbene non sia noto con precisione a che livello del SNC esso venga generato.

## ***Caratteristiche neurofisiologiche della distonia***

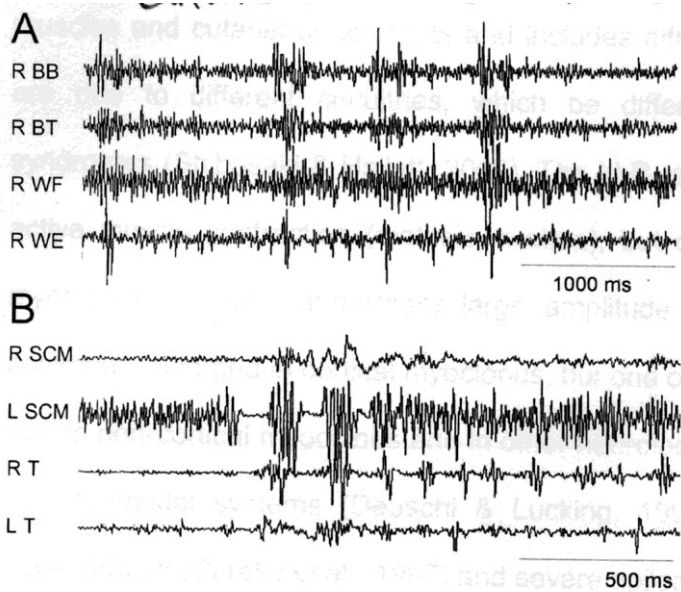
Studi polimiografici. Secondo gli studi di Marsden e Rothwell (1987), in condizioni di riposo nei soggetti con distonia di grado moderato, non si registra attività muscolare involontaria ed il tracciato elettromiografico appare indistinguibile da un tracciato normale. Nei soggetti severamente colpiti, invece, si registra attività muscolare involontaria anche durante il tentativo di ottenere un completo rilassamento, possibile solo durante il sonno profondo. Questa attività EMG non segue il normale pattern di innervazione reciproca. I muscoli antagonisti sono attivati in modo sincrono agli agonisti e questo quadro viene definito come “co-contrazione”.



L'attività polimiografica involontaria riscontrabile nella distonia può essere classificata a seconda della durata dei bursts elettromiografici:

- Spasmi pressoché continui, della durata di molti secondi e che terminano con brevi periodi di silenzio elettrico. (Herz 1944)
- Bursts più brevi (massimo 2 secondi) a volte ripetitivi e ritmici, separati da periodi di silenzio elettrico. Questo pattern veniva definito da Herz “mioritmia”
- Bursts di durata < 500 msecondi di attività simile a quella del mioclono. (Obeso JA 1983) La combinazione di spasmi di lunga

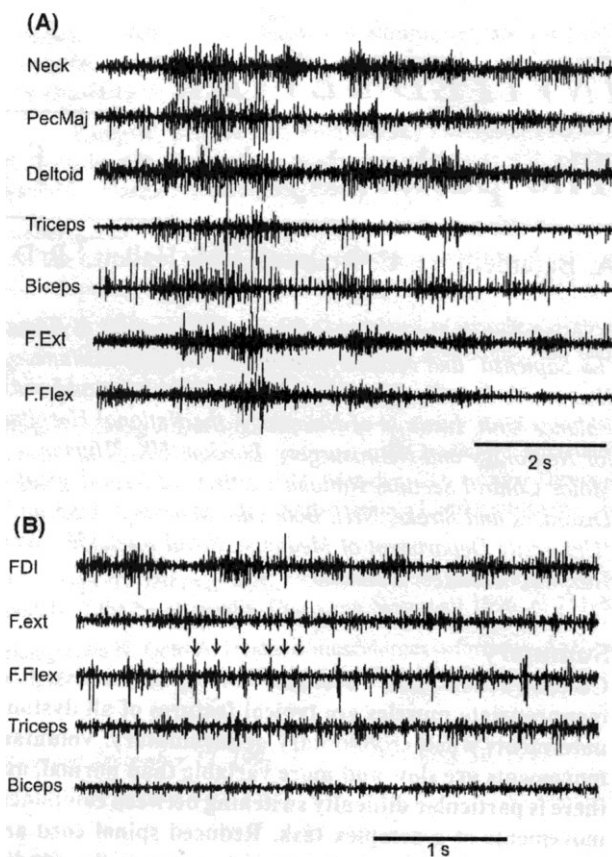
durata in alcuni muscoli e brevi bursts “mioclono-like” in altri muscoli configura il quadro tipico della distonia mioclonica.



**Polimiografia di un soggetto con distonia mioclonica:**

**A:** contrazione tonica irregolare durante il movimento di flessione dorsale della mano, con overflow al bicipite brachiale ed al tricipite. Scosse miocloniche con forma e durata variabili sovrapposte.  
**B:** scosse miocloniche spontanee sui muscoli assiali, sovrapposte ad attività tonica muscolare.  
 BB: bicipite brachiale; BT: tricipite; WF: flessore del polso; WE: estensore del polso; SCM: sternocleidomastoideo; T: trapezio; R: destro; L: sinistro

Possiamo quindi avere un'attività EMG sovrapposta all'attività tonica che a seconda della durata e della ritmicità viene definita tremorigena o di tipo mioclonico. (Jedynack et al. 1991)



**Registrazioni polimiografiche in due pazienti con distonia:**

**A:** bursts prolungati di attività tonica in paziente con distonia segmentarla del collo e del braccio.  
**B:** attività tremorigena sovrapposta (freccie) all'attività tonica in paziente con distonia della scrittura. Da Berardelli et al (1998)

Questi diversi pattern polimiografici sono tutti riscontrabili nelle diverse forme di distonia e non sono specifici di nessuna di esse. Sono evidenti nelle distonie generalizzate, nelle forme focali, incluso il blefarospasmo, il torcicollo, la distonia laringea e il crampo dello scrivano.

In aggiunta ai movimenti involontari visibili in condizioni di riposo, altre anomalie interferiscono con i movimenti volontari, sia nel mantenimento di posture fisse che nell'esecuzione di movimenti finalizzati. (Berardelli A. et al. 1998)

Oltre alla co-contrazione ci può essere una perdita della selettività nella contrazione che fa sì che la contrazione coinvolga muscoli che normalmente non sono coinvolti in quello specifico atto motorio. Questo fenomeno è detto *"diffusione"* (overflow) e suggerisce che la spinta volontaria non possa essere efficacemente indirizzata ai muscoli appropriati.

Le caratteristiche polimiografiche principali della distonia risultano quindi essere:

- Attività tonica patologica
- Co-contrazione di muscoli agonisti e antagonisti
- Diffusione ("overflow") dell'attività muscolare a muscoli normalmente non coinvolti nell'atto motorio in questione

Riflessi spinali. Nonostante i riflessi tendinei evocati clinicamente siano normali nei pazienti con distonia primaria e così pure la componente M1 del riflesso di stiramento, già Matsuoka et al. nel 1966 descrissero anomalie nel ciclo di recupero del riflesso H, successivamente confermate.

Panizza et al nel 1990 mostrarono come il recupero del riflesso H ad intervalli di 200 msec fosse aumentato in soggetti con distonia generalizzata, mentre era normale in casi di blefarospasmo e crampo dello scrivano.

Rothwell e Tatton studiarono il riflesso da stiramento del muscolo flessore del pollice, del polso e del gomito. La risposta elettromiografica allo stiramento consisteva in una prima componente M1 con latenza di circa 20 msec e durata di 20 msec e una seconda componente M2 con latenza di circa 50 msec e durata di 30-40 msec (risposta a lunga latenza). Entrambi gli autori trovarono che l'ampiezza delle componenti a breve e a lunga latenza del riflesso di stiramento erano normali nei pazienti con distonia a velocità di stiramento medie. Tatton tuttavia dimostrò che, a basse velocità di stiramento, la durata della componente a lunga latenza era aumentata mentre l'ampiezza rimaneva nei limiti di norma. Inoltre, mentre nei soggetti sani il riflesso da stiramento era ben localizzato, nei soggetti con distonia il riflesso da stiramento evocava spesso attività riflessa anche in muscoli remoti normalmente non influenzati dallo spostamento, un altro esempio di "overflow". (Rothwell 1983, Tatton 1984)

In contrasto con i dati di aumento della funzionalità riflessa, Naumann e Reiners (1997) hanno evidenziato che il riflesso LLR II all'eminenza tenar è ridotto in ampiezza nei pazienti con crampo dello scrivano. Questa risposta ha una latenza di circa 50 msec, può essere registrata dopo stimolazione elettrica delle afferenti a bassa soglia del nervo mediano e si pensa che sia generata da un circuito riflesso transcorticale (Deuschl 1990). Il perché i riflessi di stiramento naturalmente elicitati (studi di Rothwell e Tatton) si

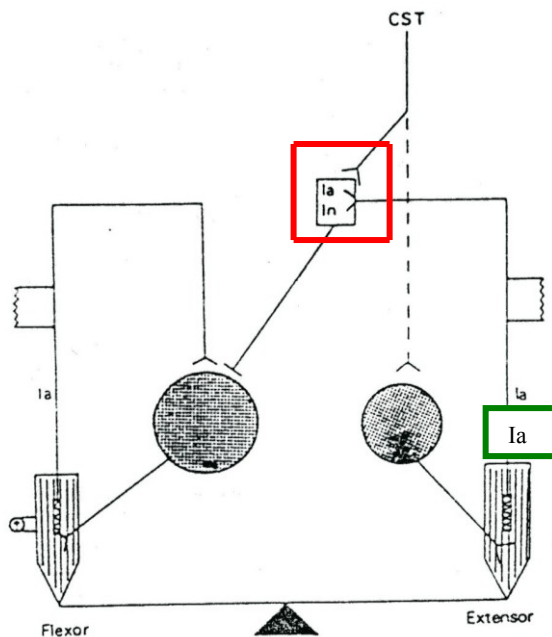
comportino diversamente da quelli evocati elettricamente non è ben chiaro. Una prima ragione può essere che Rothwell e Tatton studiarono i riflessi di stiramento su pazienti con distonia segmentaria o generalizzata mentre Neumann e Reiners studiarono pazienti con distonia focale (crampo dello scrivano). Un'altra possibilità è che, data la ipersensibilità dei fusi muscolari nella distonia, lo stiramento naturale del muscolo evochi un input maggiore del normale sulla via riflessa che compenserebbe la sua intrinseca insensibilità. Quest'ultima verrebbe evidenziata solo con la stimolazione elettrica delle afferenti che "bypassa" i recettori fusali.

Inibizione reciproca. La co-contrazione di agonisti e antagonisti, tipica della distonia, suggerisce un'alterazione del normale pattern di inibizione reciproca tra muscoli antagonisti.

Studi sugli animali hanno suggerito che ci siano due meccanismi che normalmente operano per produrre l'inibizione reciproca durante l'attivazione volontaria degli agonisti:

- il comando discendente dalla corteccia attiva i motoneuroni agonisti e allo stesso tempo stimola il gruppo IA di interneuroni inibitori nella sostanza grigia del midollo (*inibizione centrale*). Questi interneuroni inibiscono i motoneuroni antagonisti.
- quando il movimento comincia, la contrazione dei muscoli agonisti, soprattutto durante i movimenti lenti, si accompagna ad un aumento di scarica delle afferenze fusali dei muscoli agonisti dovuto al circuito alfa-gamma. L'attività delle afferenti IA va anche sugli interneuroni

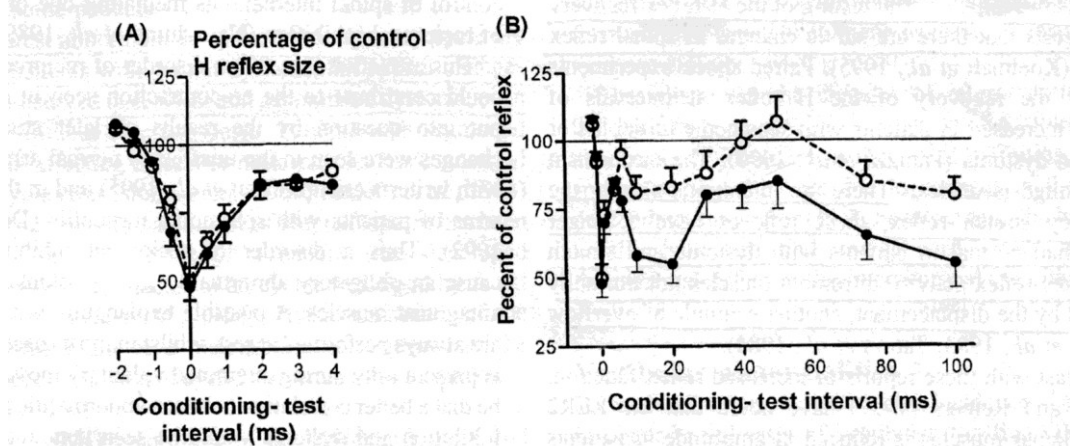
inibitori IA del midollo che producono una ulteriore inibizione dei muscoli antagonisti (*inibizione periferica*).



**Componente centrale e periferica dell'inibizione reciproca:** i tratti corticospinali (CST) diretti ai muscoli estensori del polso (inibizione centrale) e le afferenti Ia ( riquadro verde) dai fusi dei muscoli estensori (inibizione periferica) mandano rami agli interneuroni inibitori IaIn ( riquadro rosso) del midollo spinale. Questi poi proiettano in modo monosinaptico ad inibire i motoneuroni del muscolo flessore. (Da Marsden 1987)

L'inibizione reciproca del riflesso H nei muscoli flessori dell'avambraccio può essere facilmente dimostrata stimolando le afferenti dell'estensore al nervo radiale. Nei soggetti normali questo evoca una iniziale breve fase inibitoria di-sinaptica IA (Day 1984) e una fase successiva, più lunga, probabilmente prodotta dalla inibizione pre-sinaptica delle fibre afferenti propriocettive. (Berardelli 1987)

I primi studi su pazienti con il crampo dello scrivano mostrarono una riduzione dell'inibizione sia nella fase precoce che in quella tardiva della inibizione reciproca (Panizza 1989, Chen 1995) o solo nella fase tardiva. (Nakashima 1989)



**Inibizione reciproca in soggetti normali (linea continua) ed in soggetti con distonia (linea tratteggiata).**

**A:** andamento della prima fase di inibizione del riflesso H prodotta dalla stimolazione del nervo radiale

**B:** andamento della prima, seconda e terza fase della inibizione del riflesso H. La prima fase è simile nei due gruppi, mentre la seconda fase di inibizione è ridotta nei pazienti con distonia. (Da Nakashima et al. 1989)

Cambiamenti simili furono dimostrati anche negli arti indenni di pazienti con crampo dello scrivano (Chen 1995) e con torcicollo spasmodico (Deuschl 1992). Quindi un disordine dell'inibizione reciproca non causava obbligatoriamente anomalie nel controllo volontario dei muscoli antagonisti. Una possibile spiegazione di questo è che questi test venivano effettuati a riposo mentre la distonia nella maggior parte dei casi si evidenzia durante il movimento volontario. Ecco perché successivamente vennero fatti studi sull'inibizione reciproca durante il movimento. Valls-Solè e Hallet nel 1995 descrissero una sequenza di inibizione, eccitazione e inibizione nel flessore dell'avambraccio attivo dopo stimolazione del nervo radiale. Il primo periodo di inibizione era ridotto nei soggetti con crampo dello scrivano, in accordo con una ridotta inibizione reciproca durante il movimento.

Nel 1995 Priori ha riportato come l'iniezione di tossina botulinica nei muscoli dell'avambraccio riducesse la distonia e fosse in grado di ristabilire la fase di



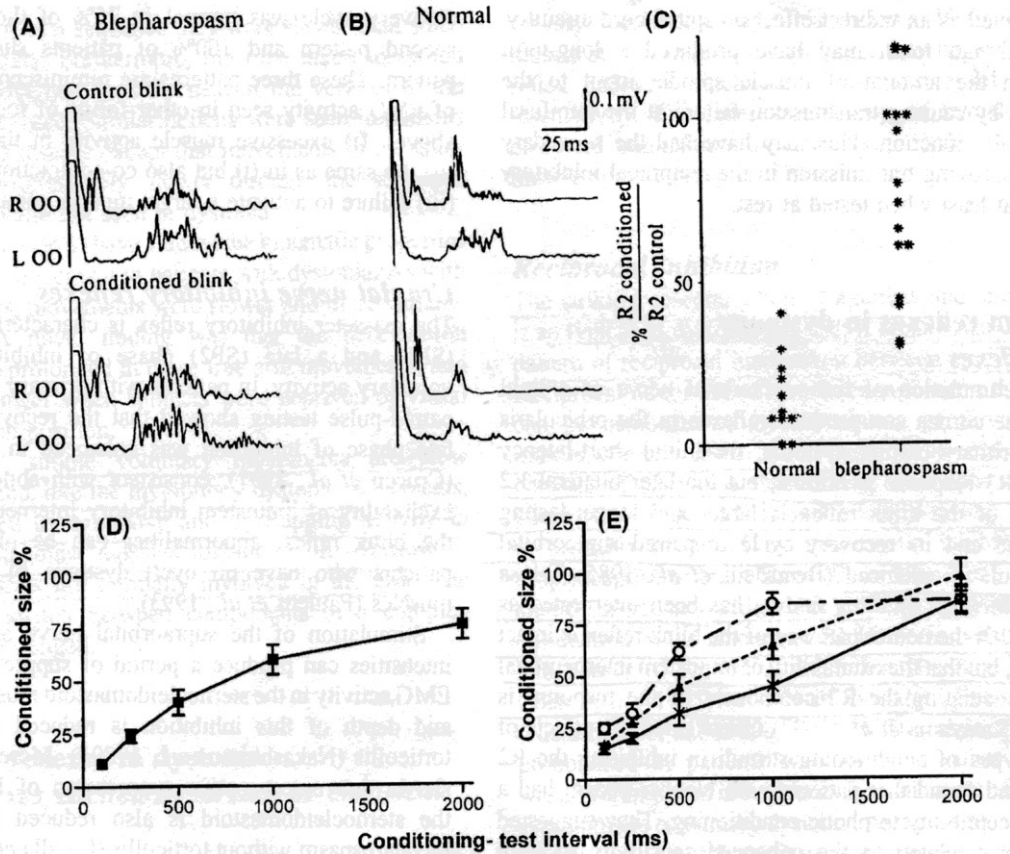
inibizione reciproca pre-sinaptica. Questo effetto fu interpretato come un effetto indiretto sul circuito midollare. La tossina botulinica infatti avrebbe prodotto una diminuzione a lungo termine degli input fusali al midollo, causando una trasmissione inefficace nella giunzione neuromuscolare intrafusale. Questo avrebbe portato, come effetto secondario, ad una migliore trasmissione nei circuiti dell' inibizione reciproca, almeno a riposo.

#### Riflessi del tronco.

*Riflesso del Blink.* Nella distonia primaria con coinvolgimento craniale la risposta a breve latenza R1 è normale ma la risposta R2 bilaterale è più ampia e duratura del normale e il suo ciclo di recupero risulta essere facilitato (Berardelli 1985 Tolosa 1988).

Questi dati sono stati interpretati come il risultato del fatto che la via neurale del riflesso del blink è normale nei soggetti con distonia, ma che l'eccitabilità degli interneuroni del tronco che mediano la risposta R2 è aumentata.

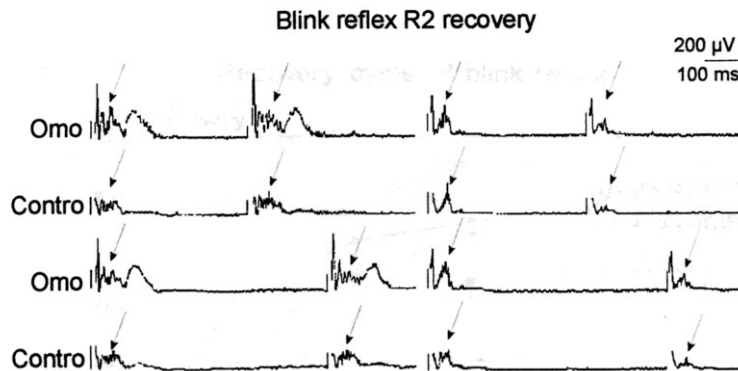
Le alterazioni più evidenti del ciclo di recupero del Blink si riscontrano nei soggetti con distonia craniale, ma cambiamenti simili sono stati documentati anche in pazienti con distonie cervicali e generalizzate anche senza blefarospasmo. Tuttavia Nakashima (1990) e Pauletti (1993) hanno descritto pazienti con distonia segmentaria non coinvolgente i muscoli craniali o del collo con ciclo di recupero normale.



**Ciclo di recupero della componente R2 del riflesso del Blink in soggetti normali e in soggetti con distonia.**

**A-C:** ciclo di recupero per intervalli interstimolo di 500 msec in un paziente con blefarospasmo ed in un paziente normale. A destra sono mostrate le ampiezze delle R2 test quando condizionate da uno stimolo ad intervallo di 500 msec. ROO: orbicolare oculare destro; LOO: orbicolare oculare sinistro.

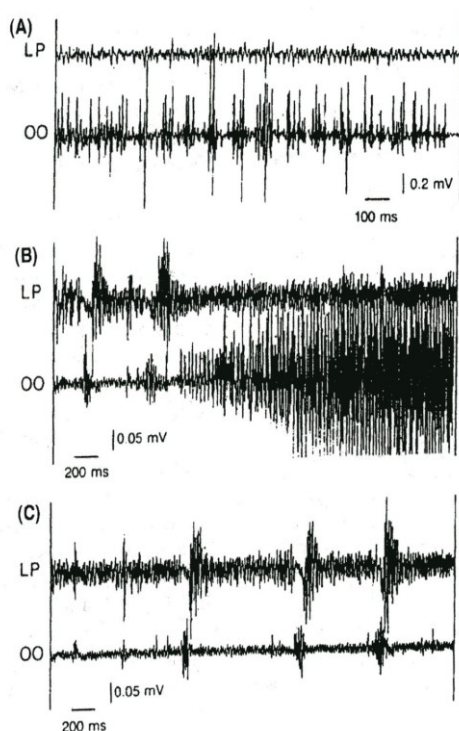
**D-E:** ciclo di recupero completo a diversi tempi interstimolo, **D:** pazienti normali; **E:** dati di tre gruppi di pazienti: le croci indicano pazienti con distonia del braccio, i triangoli indicano pazienti con torcicollo, i pallini indicano pazienti con distonia segmentaria. (da Berardelli 1998)



**Ciclo di recupero della componente R2 del riflesso del Blink:** a sinistra soggetto distonico; a destra soggetto normale.

La valutazione combinata della attività EMG dell'orbicolare dell'occhio e dell'elevatore della palpebra ha permesso di identificare tre pattern differenti di attività muscolare involontaria dei pazienti con blefarospasmo. (Aramideh et al. 1994-1995)

Nel primo pattern (vedi figura sottostante) la scarica di attività involontaria è confinata all'orbicolare, nel secondo pattern l'attività involontaria sull'orbicolare si accompagna o a inibizione dell'elevatore della palpebra o ad alterata innervazione reciproca tra l'orbicolare e l'elevatore della palpebra. Nel terzo pattern c'è inibizione dell'elevatore della palpebra isolata senza segno clinico di contrazione dell'orbicolare. L'associazione riscontrata tra registrazione EMG e ciclo di recupero del blink reflex ha mostrato un recupero precoce nei pazienti con il primo tipo di pattern, mentre il ciclo di recupero era normale nel 75% di quelli con il pattern di tipo due e nel 100% dei pazienti con il pattern di tipo tre.



**Pattern differenti di attività distonica dell'orbicularis oculi in un paziente con blefarospasmo:**  
**A:** scarica di attività tremorigena, mentre gli occhi sono tenuti chiusi.  
**B:** attività tonica che causa la chiusura forzata degli occhi.  
**C:** scariche fasiche che sono seguite da potenziamento post-inibizione dell'elevatore delle palpebre (LP). (Da Aramideh 1994)

Il ciclo di recupero del blink mostra anche una ridotta inibizione nelle forme di distonia DOPA-responsiva e raggiunge livelli normali dopo terapia con dopamina (Huang 2006).

L'insieme degli studi neurofisiologici applicati al midollo ed al tronco encefalico suggerisce una ridotta inibizione a livello degli interneuroni di questi distretti nella distonia. L'alterazione fondamentale sembra però essere a livello dei segnali soprasspinali piuttosto che un difetto primario dei circuiti spinali o del tronco. Dal momento che la maggior parte dei casi di distonia sintomatica ha lesioni strutturali nei gangli della base, soprattutto nel putamen, è ragionevole pensare che un output motorio alterato a partenza dai gangli della base destinato a controllare i sistemi motori del tronco e del midollo sia responsabile del quadro clinico di distonia primaria. Questo output distorto coinvolgerebbe anche le aree motorie della corteccia attraverso il talamo o le vie discendenti verso il tronco. E' importante sottolineare tuttavia che queste alterazioni contribuiscono al fenomeno distonico ma non possono essere da sole responsabili di questo quadro clinico; sappiamo infatti che, da un lato, ci possono essere anomalie al di fuori del territorio clinicamente colpito, per esempio l'ipereccitabilità del ciclo di recupero del blink si può vedere in soggetti con torcicollo spasmodico senza blefarospasmo (Carella et al. 1994), dall'altro che la ridotta inibizione non si riscontra solo nei pazienti con distonia (Nakashima 1989, Hallett 1997), ma anomalie del blink e dell'inibizione reciproca si vedono anche in pazienti con Parkinson (Lelli 1991), in cui la patofisiologia non è certo identica.

Studi della funzionalità corticale. Normalmente un'onda EEG, lenta e negativa, il "Bereitschaftspotential", può essere registrata da ampie aree dello scalpo prima dell'inizio di un movimento volontario non indotto. C'è una prima componente 1,5 secondi prima dell'inizio del movimento chiamata NS1 e poi una seconda componente circa 650 millisecondi prima del movimento chiamata NS2.

Registrazioni con elettrodi subdurali hanno mostrato che NS1 è dovuta ad attività bilaterale sia nelle aree motorie primarie che supplementari (Ikeda 1992); circa mezzo secondo prima dell'inizio del movimento l'attività si lateralizza nell'area motoria controlaterale al movimento.

Tre studi hanno evidenziato che diverse componenti di questa attività EEG sono ridotte nei pazienti con distonia. Feve et al nel 1994 riportarono risposte NS1 e NS2 ridotte di ampiezza in pazienti con emi-distonia o distonia generalizzata secondaria a lesioni dello striato, del pallido o del talamo.

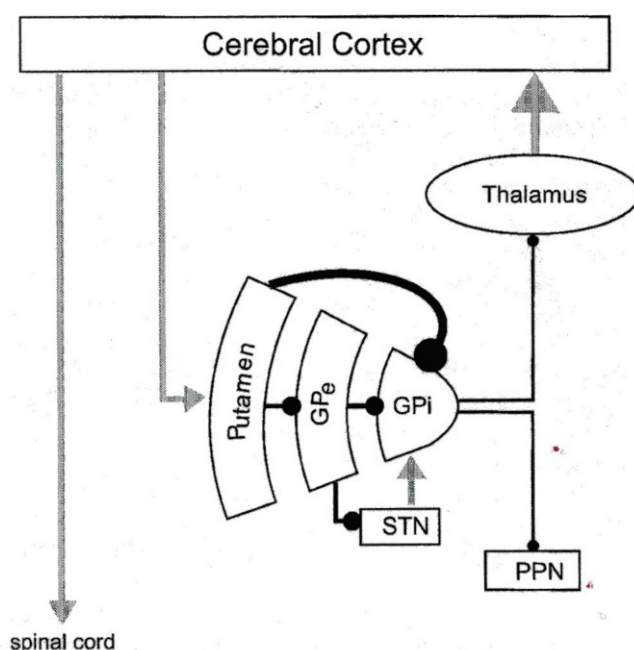
Van der Kramp nel 1995 dimostrò una riduzione del picco solo della NS2 in pazienti con distonia primaria e Deuschl nel 1995 descrisse una riduzione della componente NS2 in pazienti con crampo dello scrivano.

C'è un altro tipo di evento corticale collegato al movimento: la variazione contingente negativa (CNV) che, come il Bereitschaftspotential, è un'onda lenta e negativa registrabile da vaste aree dello scalpo, che occorre nel periodo compreso tra un segnale di avviso e un segnale "go" (S1 e S2). In questo caso il movimento volontario che si verifica dopo è indotto.

Kaji et al nel 1995 esaminarono la contingent negative variation (CNV) in un gruppo di pazienti con torcicollo a cui veniva chiesto di ruotare la testa a

destra o a sinistra a seconda del segnale S2 e dimostrarono che la componente tardiva della CNV era ridotta. Tuttavia non c'erano differenze rispetto ai soggetti normali quando il compito era di estendere le dita della mano. Ikeda nel 1996 dimostrò che pazienti con distonia focale alle mani mostravano le stesse anomalie per movimenti della mano.

Entrambi i potenziali pre-motori, che riflettono la preparazione e/o l'anticipazione del movimento, sono quindi risultati alterati in soggetti distonici; questo suggerisce la presenza di anomalie già a livello della programmazione motoria corticale. Il problema può essere sia nel richiamare movimenti dalla memoria in risposta a stimoli esterni, che nel ritenere il movimento in memoria prima dell'esecuzione. Queste anomalie potrebbero essere dovute ad un alterato output dei gangli della base, attraverso il talamo, in direzione delle aree motorie della corteccia. (Berardelli 1998).



**Schema del circuito dei gangli della base nella distonia:** Si noti l'iperattività della via diretta pallido-putaminale che provoca un ridotto output del globo pallido mediale e un aumentato input talamico diretto alla corteccia.  
 Grigio chiaro: vie eccitatorie  
 Nero: vie inibitorie  
 Gpi= globo pallido mediale; Gpe= globo pallido laterale; STN= nucleo subtalamico; PPN= nucleo peduncolopontino (da Berardelli 1998)

## ***Mioclono***

La prima descrizione di un movimento involontario che potesse essere di tipo mioclonico si deve a Dubini (1846) che lo chiamò “corea elettrica”. Il termine “mioclono” fu poi introdotto da Friedreich (1881) che combinò le due parole “clonus” ad indicare un movimento rapido e “myo” ad indicare un coinvolgimento muscolare. Solo con l’avvento dell’EEG divenne possibile dimostrare una associazione tra la scarica mioclonica e l’attività elettrica cerebrale registrata dallo scalpo.

Gibbs et al. (1935) e Jasper et al. (1938) descrissero alcuni pazienti che presentavano mioclono alla stessa frequenza della scarica cerebrale di punta-onda. Negli stessi anni Grinker et al. (1938) dimostrarono la correlazione tra scarica di polipunta e mioclono in una famiglia con epilessia mioclonica progressiva. Più tardi Dawson (1946-1947) chiarì la relazione tra punte elettroencefalografiche e scariche muscolari, mostrando che i potenziali evocati somatosensoriali potevano essere registrati dallo scalpo e potevano essere aumentati in certi pazienti mioclonici.

Successivamente Gastaut e Remond (1952-1968) delinearono le caratteristiche elettroencefalografiche e semeiologiche dei diversi tipi di mioclono e le loro relazioni con differenti sindromi miocloniche.

Nel 1967 Halliday propose una classificazione basata sulle correlazioni elettrofisiologiche dei diversi tipi di mioclono, che considerava 3 grandi categorie: il *mioclono piramidale*, solitamente associato ad un evento corticale e presumibilmente mediato dal circuito piramidale; il *mioclono extrapiramidale*, caratterizzato da una meno costante presenza di evento

corticale e un burst EMG più prolungato e il *mioclono segmentario*, che coinvolge una parte ristretta del corpo e dipende da un danno del midollo o del tronco encefalico.

Circa 20 anni dopo Hallett (1985) divise il mioclono in due grandi categorie: *epilettico e non epilettico*.

Più recentemente Shibasaki (1996) ha proposto una classificazione che enfatizza i probabili generatori del mioclono, suddividendolo in tre gruppi principali:

- *Corticale*
- *Sottocorticale*
- *Spinale*

Dal punto di vista clinico il mioclono viene definito come un movimento muscolare involontario improvviso, breve, "shock-like", di solito irregolare che si manifesta sotto forma di una scossa muscolare (mioclono positivo) o di una inibizione brusca della contrazione muscolare (mioclono negativo) (Marsden et al. 1982).

Il mioclono può essere classificato sulla base di diversi fattori:

Distribuzione topografica:

- Generalizzato
- Segmentarlo
- Focale
- Multifocale

Caratteristiche temporali:

- Ritmico



- Aritmico

Caratteristiche di occorrenza:

- Spontaneo
- d'azione
- riflesso

<b>Caratteristiche</b>	<b>Corticale</b>	<b>Sottocorticale</b>	<b>Spinale</b>
<b>Movimento</b>	"Shock-like"	Meno "shock-like"	Può essere "shock-like"
<b>Condizione</b>	Postura, movimento	A riposo	A riposo
<b>Ritmicità</b>	Irregolare, ma spesso appare ritmico	Tende ad essere periodico	Periodico o ritmico
<b>Stimolo-sensibilità</b>	Altamente sensibile	Non sensibile	Può essere sensibile

**Caratteristiche cliniche del mioclono**

Eziologia (Fahn et al. 1986):

- mioclono fisiologico
- mioclono essenziale
- mioclono epilettico
- mioclono sintomatico

## Panel 1. Classification of myoclonus

### I. Physiological myoclonus (healthy individuals)

- A. Sleep jerks (eg, hypnic jerks)
- B. Anxiety induced
- C. Exercise induced
- D. Hiccough (singultus)
- E. Benign infantile myoclonus with feeding

### II. Essential myoclonus (primary symptom, non-progressive history)

- A. Hereditary (autosomal dominant)
- B. Sporadic

### III. Epileptic myoclonus (seizures dominate, part of chronic seizure disorder)

- A. Fragments of epilepsy
  - Isolated epileptic myoclonic jerks
  - Epilepsia partialis continua
  - Idiopathic stimulus-sensitive myoclonus
  - Photosensitive myoclonus
  - Myoclonic absences in petit mal epilepsy
- B. Childhood myoclonic epilepsy
  - Infantile spasms
  - Myoclonic astatic epilepsy (Lennox-Gastaut)
  - Cryptogenic myoclonus epilepsy (Aicardi)
  - Awakening myoclonus epilepsy of Janz (juvenile myoclonic epilepsy)
- C. Benign familial myoclonic epilepsy (Rabot)
- D. Progressive myoclonus epilepsy: Baltic myoclonus (Unverricht-Lundborg)

### IV. Symptomatic myoclonus (secondary, progressive, or static encephalopathy dominates)

- A. Storage disease
  - Lafora body disease
  - GM2 gangliosidosis (late infantile, juvenile)
  - Tay-Sachs disease
  - Gaucher's disease (non-infantile neuronopathic form)
  - Krabbe's leucodystrophy
  - Ceroid-lipofuscinosis (Batten)
  - Sialidosis (cherry-red spot) (types 1 and 2)
- B. Spinocerebellar degenerations
  - Ramsay-Hunt syndrome
  - Friedreich's ataxia
  - Ataxia-telangiectasia
- C. Other spinocerebellar degenerations
  - Basal ganglia degenerations
  - Wilson's disease
  - Torsion dystonia
  - Hallervorden-Spatz disease
  - Progressive supranuclear palsy
  - Huntington's disease
  - Parkinson's disease
  - Multisystem atrophy
  - Corticobasal degeneration
  - Dentatorubropallidolusian atrophy
- D. Dementias
  - Creutzfeldt-Jakob disease
  - Alzheimer's disease
  - Dementia with Lewy bodies
  - Frontotemporal dementia
  - Rett's syndrome
- E. Infectious or post-infectious
  - Subacute sclerosing panencephalitis
  - Encephalitis lethargica
  - Arbovirus encephalitis
  - Herpes simplex encephalitis
  - Human T-lymphotropic virus I

### HIV

- Post-infectious encephalitis
- Miscellaneous bacteria (streptococcus, clostridium, other)
- Malaria
- Syphilis
- Cryptococcus
- Lyme disease
- Progressive multifocal leucoencephalopathy

### F. Metabolic

- Hyperthyroidism
- Hepatic failure
- Renal failure
- Dialysis syndrome
- Hyponatraemia
- Hypoglycaemia
- Non-ketotic hyperglycaemia
- Multiple carboxylase deficiency
- Biotin deficiency
- Mitochondrial dysfunction
- Hypoxia
- Metabolic alkalosis
- Vitamin E deficiency

### G. Toxic and drug-induced syndromes<sup>99</sup>

### H. Physical encephalopathies

- Post-hypoxia (Lance-Adams)
- Post-traumatic
- Heat stroke
- Electric shock
- Decompression injury

### I. Focal nervous system damage

#### CNS

- Post-stroke
- Post-thalamotomy
- Tumour
- Trauma
- Inflammation (eg, multiple sclerosis)
- Moebius syndrome
- Developmental
- Idiopathic
- Peripheral nervous system
  - Trauma
  - Haematoma

### J. Malabsorption

- Coeliac disease
- Whipple's disease

### K. Eosinophilia-myalgia syndrome

### L. Paraneoplastic encephalopathies

### M. Opsoclonus-myoclonus syndrome

- Idiopathic
- Paraneoplastic
- Infectious
- Other

### N. Exaggerated startle syndrome

- Hereditary
- Sporadic

### O. Hashimoto's encephalopathy

### P. Multiple system degenerations

- Allgrove syndrome
- DiGeorge syndrome
- Membranous lipodystrophy

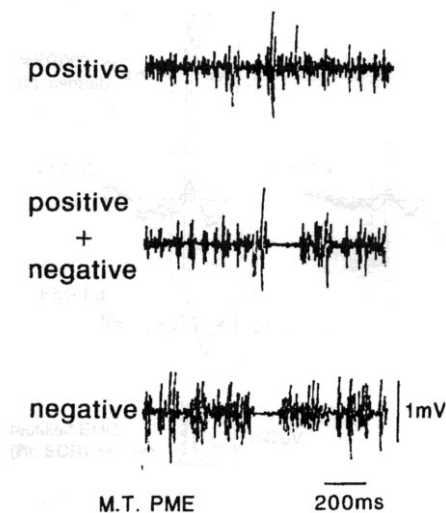
### Q. Unknown

- Familial
- Sporadic

From Marsden and colleagues,<sup>1</sup> with modification.

## ***Caratteristiche neurofisiologiche del mioclono***

Studi polimiografici: il mioclono ha, nella maggior parte dei casi, un pattern polimiografico caratterizzato da una brusca contrazione muscolare (mioclono positivo), ma può anche essere caratterizzato da una cessazione altrettanto brusca della attività muscolare (mioclono negativo). L'attivazione o l'inibizione muscolare è sempre concomitante sui muscoli agonisti/antagonisti.



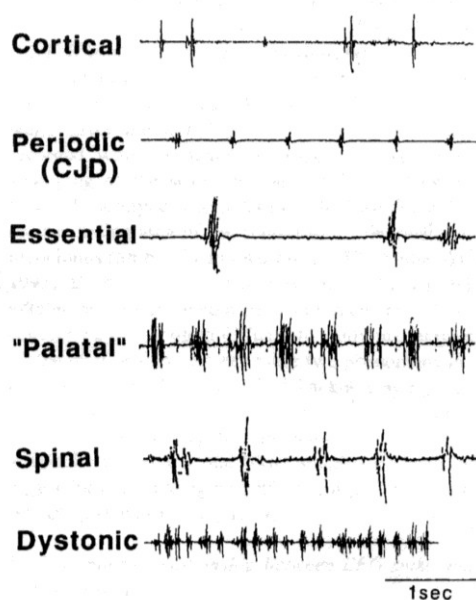
**Correlati polimiografici di mioclono corticale positivo, negativo e positivo-negativo:** registrazione effettuata durante contrazione muscolare sostenuta dell'estensore del polso. (da Shibasaki 2005)

La componente positiva del jerk mioclonico può essere evidenziata sia a riposo che durante attività muscolare, mentre la componente negativa appare solo quando il soggetto sostiene una contrazione muscolare.

La durata e l'andamento temporale dei jerks suggeriscono il generatore corticale o sottocorticale del mioclono. Una durata breve (meno di 50 msec) è tipica del mioclono corticale, mentre una durata prolungata indica, di solito, una origine sottocorticale.

L'attivazione in senso ascendente dei muscoli craniali (con attivazione dello sternocleidomastoideo o del trapezio prima del massetere) e in senso discendente dei muscoli scheletrici è considerata caratteristica tipica di un mioclono originante dal basso tronco encefalico (Hallett 2002).

L'ordine di attivazione muscolare rispetta, invece, una direzione cranio-caudale nel mioclono corticale (Ugawa et al. 2002) con latenze tra un muscolo e l'altro compatibili con una diffusione attraverso vie di conduzione rapida.

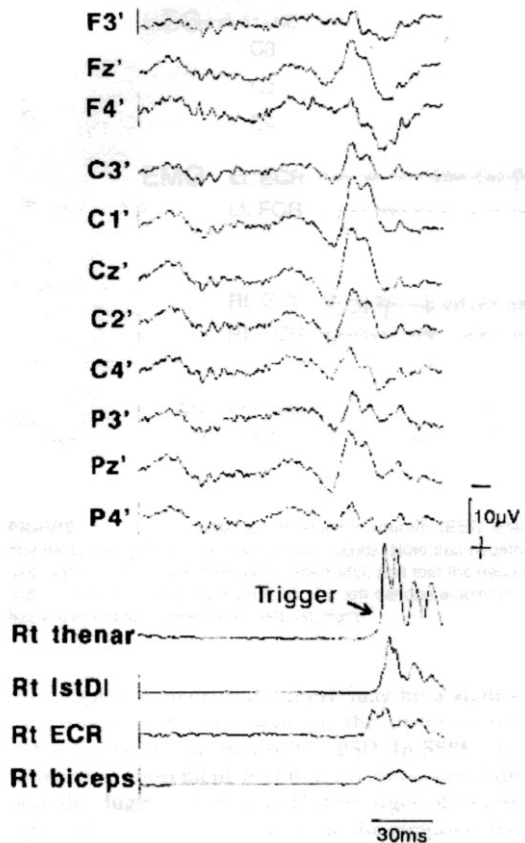


Registrazioni polimiografiche di differenti situazioni con mioclono positivo. (da Tassinari 1998)

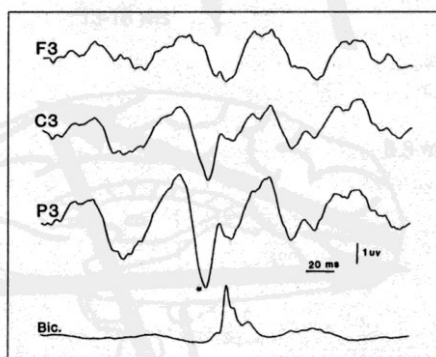
La registrazione polimiografica nel mioclono spinale mette in evidenza bursts simultanei in gruppi di muscoli innervati da uno specifico segmento spinale nel caso di mioclono segmentale; diffusione dei bursts da uno specifico segmento spinale agli altri segmenti spinali sia rostralmente che caudalmente, con una velocità relativamente lenta (10 m/sec), nel caso di mioclono propriospinale. (Shibasaki 2005)

Correlati EEG: nel mioclono corticale all'EEG si dimostra solitamente una punta pre-mioclonica con latenza breve, focale o generalizzata.

Anche il mioclono negativo di origine corticale può associarsi con una punta o un complesso punta-onda all'EEG.



**Registrazione EEG-poligrafia in back-averaging:** da notare una punta bifasica positiva-negativa all' EEG prevalente a sinistra ma diffusa a tutte le derivazioni, che precede la scarica poligrafica mioclonica. Rt: destro; 1st DI: primo interosseo dorsale; ECR: estensore radiale del carpo. (da Shibasaki 2005)



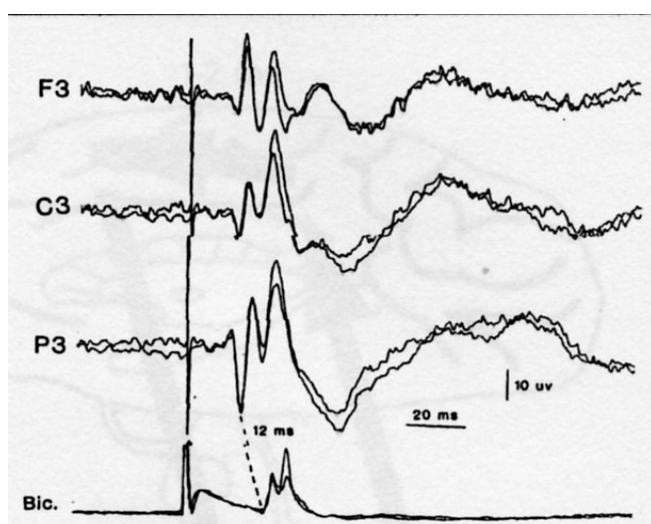
La mioclonia sul bicipite (Bic), è preceduta da un potenziale positivo con intervallo di tempo compatibile con una conduzione attraverso le fibre della via piramidale (da Artieda 1999)

Il mioclono essenziale e il mioclono distonico (sottocorticali) e il mioclono spinale non sono associati a specifici correlati EEG.

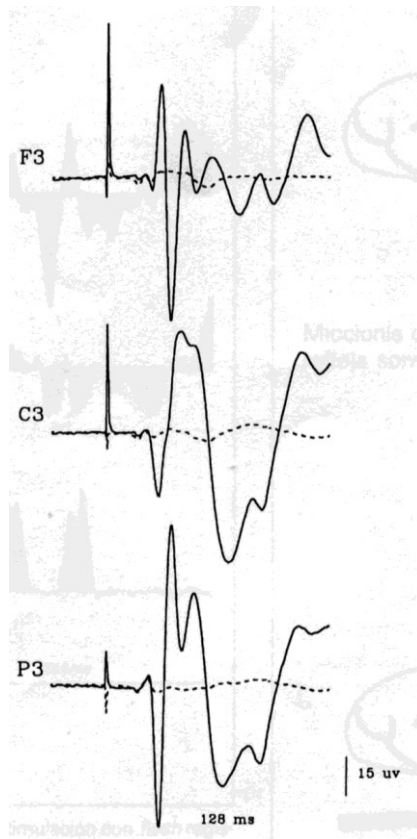
Allo studio di back averaging nel mioclono corticale si evidenzia una punta bifasica, positiva-negativa a livello degli elettrodi corrispondenti al muscolo da cui viene registrato il mioclono.

L'iniziale picco positivo della punta EEG precede l'inizio della scarica mioclonica EMG di circa 20 msec. Più il muscolo da cui è registrato il mioclono è distale maggiore sarà l'intervallo EEG-EMG e viceversa.

Oltre che da una condizione di ipereccitabilità della corteccia motoria, il mioclono corticale è caratterizzato anche da ipereccitabilità della corteccia sensitiva; questo aspetto può essere esplorato studiando i potenziali evocati somatosensoriali e le risposte a lunga latenza. Nella maggior parte dei soggetti con mioclono corticale la componente corticale dei potenziali evocati somatosensoriali (componenti P22, P25, N33; la N20 invece è normale) è enormemente ingrandita (20-50 microV). (Artieda 1999; Shibasaki 2000)



PES del nervo mediano destro, registrati in regione frontale sinistra (F3), rolandica sinistra (C3) e parietale sinistra (P3) e tracciato EMG rettificato del muscolo bicipite destro in un paziente con mioclonie corticali riflesse. Da notare la grande ampiezza dei PES e la presenza di una risposta riflessa alla EMG del bicipite. La latenza della risposta EMG riflessa è compatibile con una conduzione transcorticale. Da Artieda (1999)



Sovrapposizione di PES del nervo mediano destro registrati in un soggetto normale (linea tratteggiata) ed in un paziente con mioclonie corticali (linea continua).

Da notare la grande ampiezza delle componenti corticali, ad eccezione della onda N20, del PES nel paziente con mioclonie in confronto con il soggetto controllo. (da Artieda 1999)

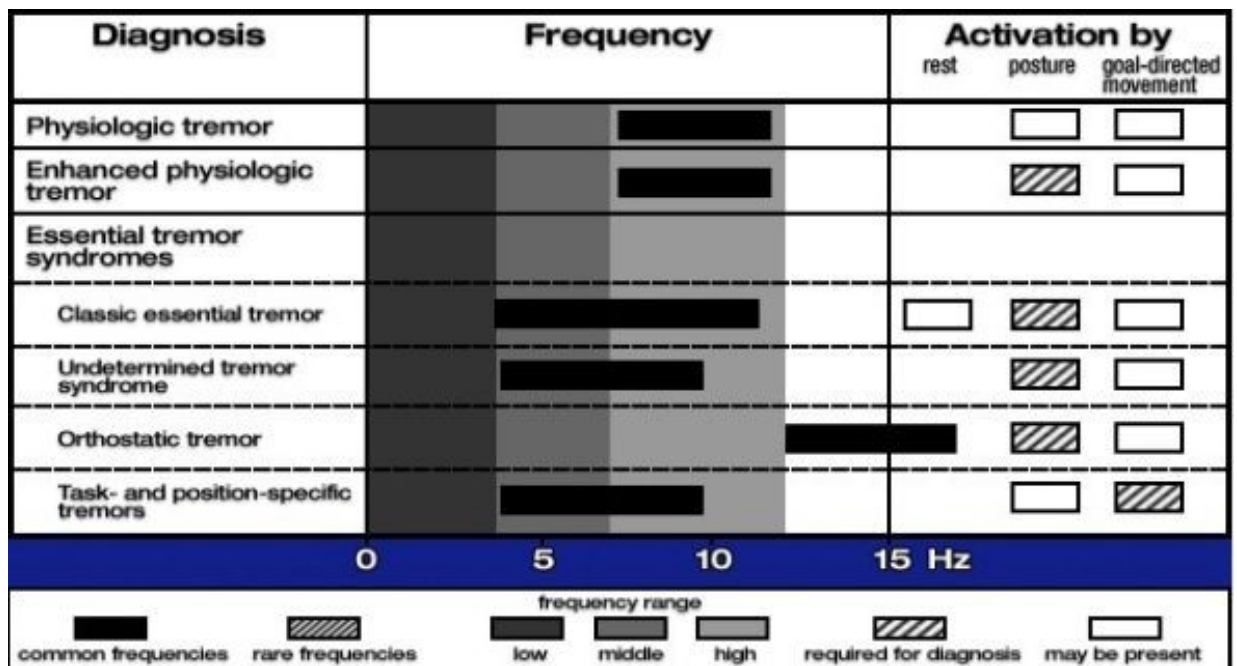
I potenziali evocati giganti non vengono riscontrati in altri tipi di mioclono, sono quindi di supporto alla diagnosi clinica di mioclono corticale.

Allo studio delle risposte riflesse a lunga latenza nel mioclono corticale si registra solitamente un LLR aumentato dall'eminenza tenar, ad una latenza di circa 45 msec dopo la stimolazione del nervo mediano al polso, questo corrisponde al C-reflex (Shibasaki e Hallett 2005). Una delle tre componenti del LLR può essere aumentata anche in miocloni sottocorticali e in altri disordini neurologici coinvolgenti o meno il sistema piramidale (Deuschl-Lucking 1990), come ad esempio nella degenerazione corticobasale (Carella et al. 1997) e in alcune sindromi epilettiche (Guerrini et al. 1998).

## **Tremore**

Il tremore viene definito come un insieme di oscillazioni ritmiche, involontarie che spostano tutto il corpo o una sua parte attorno alla posizione di equilibrio. Questa situazione implica una periodicità del movimento relativamente fissa e un'ampiezza ed una morfologia in una certa misura invariabili per un tempo prolungato.

La classificazione clinica del tremore si basa sui seguenti criteri: la condizione di attivazione (a riposo, in mantenimento di postura o d'azione); il range di frequenza (bassa: < 4Hz, media 4-7 Hz e alta > 7 Hz); la presenza o assenza di altri segni neurologici (es. acinesia, distonia, polineuropatia) o segni di malattia sistemica (es. endocrinopatie); il decorso clinico della condizione e, per alcuni tipi di tremore, la loro sensibilità a specifici trattamenti. (Deuschl et al. 1996)



Differenti forme di tremore in base alla condizione di attivazione ed alla frequenza (da Deuschl 1996)



Louis nel 2005 ha proposto la seguente differenziazione clinica tra tremore essenziale, morbo di Parkinson e tremore distonico:

	Tremore essenziale	Parkinson	Distonia
Tremore d'azione	++	++	++
Tremore di un emicorpo	-	++	-
Tremore d'azione>tremore a riposo	++	+	++
Tremore a riposo>tremore d'azione	-	++	-
Rigidità, bradicinesia	-	++	-
Movimenti o posture distoniche	-	+	++
Tremore non ritmico	-	-	++
Tremore direzionale	-	-	++
"Null point" (posizione di un arto o del collo che riduce il tremore)	+	+	++
"Sensory trick"	-	-	++
Ipertrofia muscolare	-	-	++
Dolore	-	-	++
"pulling sensation"	-	-	++

- = non si verifica; += si verifica a volte; ++= si verifica spesso

Il tremore essenziale si caratterizza per un tremore in azione agli arti superiori, a frequenza compresa tra 4 e 12 Hz, inversamente proporzionale all'età: nei pazienti anziani spesso la frequenza del tremore è minore. Pazienti con tremore essenziale grave possono presentare un tremore anche nel mantenimento di postura e alcuni sviluppano anche un tremore a riposo. Oltre agli arti superiori possono essere coinvolti anche la testa, il collo e occasionalmente il tronco e gli arti inferiori. Una caratteristica del tremore essenziale è la diffusione del tremore dalle braccia alla testa: il tremore della testa tipicamente si sviluppa parecchi anni dopo l'esordio del tremore agli arti superiori.

I criteri diagnostici per la definizione di tremore essenziale secondo il Consensus statement della Movement disorder society sono i seguenti:

**CRITERI DI INCLUSIONE:**

- Tremore posturale bilaterale con o senza tremore d'azione, coinvolgente le mani e gli avambracci, visibile e persistente.
- Durata > 5 anni

**CRITERI DI ESCLUSIONE:**

- Altri segni neurologici
- Presenza di cause conosciute di tremore fisiologico esagerato
- Corrente o recente esposizione a farmaci tremorigeni o corrente fase di sospensione di terapia pro-tremorigena
- Trauma diretto o indiretto del sistema nervoso entro tre mesi prima dell'esordio del tremore
- Evidenza clinica o anamnestica di origine psicogenetica
- Evidenza di esordio improvviso o di deterioramento

## ***Caratteristiche neurofisiologiche del tremore***

Lo studio polimiografico permette di valutare il pattern di attivazione muscolare (Deuschl et al. 1995) e, sulla base di questo, suddividere i tremori in sincroni e alternanti sui muscoli antagonisti. Ad esempio il pattern sincrono è tipico di alcuni tremori essenziali, del tremore cerebellare e di quello fisiologico accentuato, mentre il pattern alternante è tipico di alcune forme di tremore essenziale, del tremore Parkinsoniano, di quello rubro e dei tremori psicogenetici. (Milanov I, 2001)

Il pattern del tremore tuttavia può non essere costante nel tempo e quindi non risulta particolarmente utile alla diagnosi differenziale. (Elble 1986; Findley e Cleeves 1989; Sabra e Hallett 1984)

Lo studio polimiografico permette poi di valutare la frequenza del tremore (bassa < 4Hz; media 4-7 Hz; alta > 7 Hz) che è uno dei parametri più costanti, anche se i range di frequenza delle varie forme di tremore spesso si sovrappongono.

La valutazione del tremore dopo prova da carico (loading) permette di distinguere tra il tremore fisiologico e quello patologico: nel tremore fisiologico osserverò infatti una diminuzione della frequenza > di 1 Hz, mentre nel tremore patologico non avrò nessun cambiamento della frequenza.

Milanov (2001) ha pubblicato un interessante studio neurofisiologico sulla differenziazione elettromiografica dei tremori, soffermandosi sulla durata dei burst tremorigeni. Differenzia tremori con burst di lunga durata (> 150 msec) come il tremore rubro, da tremori con burst di media durata (50-150 msec)

come i tremori Parkinsoniani, essenziale e psicogenetico, e da tremori con burst di breve durata (<50 msec) come il tremore fisiologico esagerato.

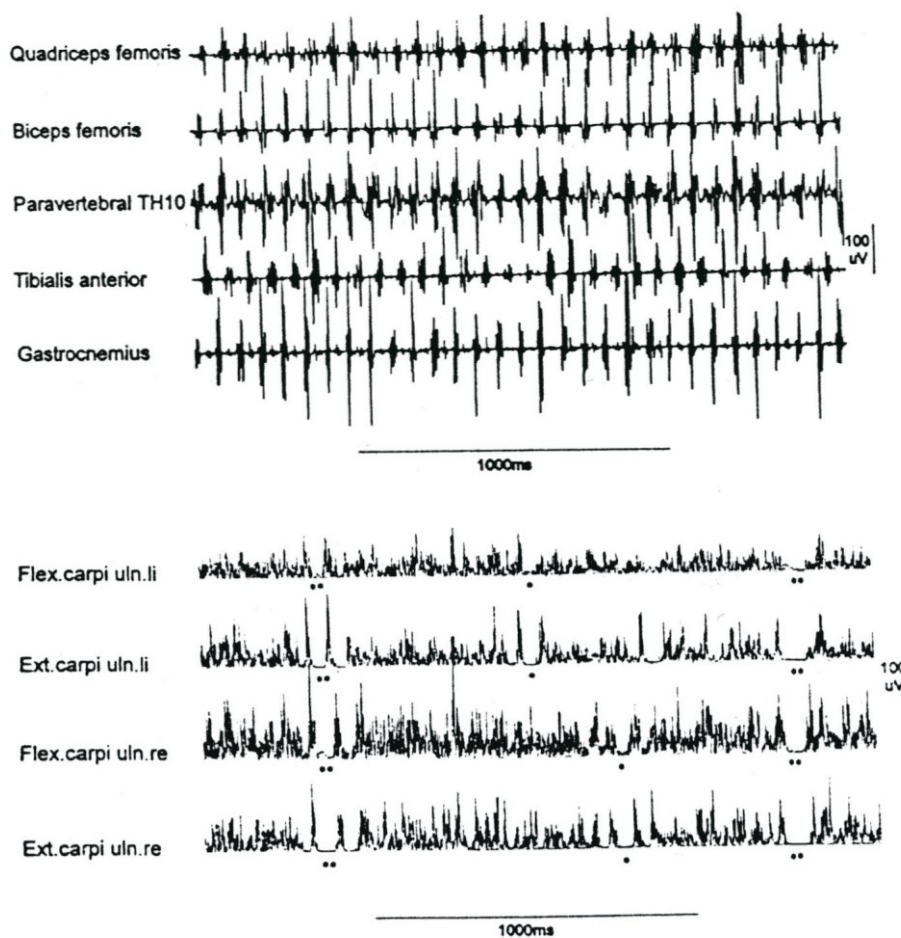
Long Loop e riflessi da stiramento: i riflessi da stiramento sono stati studiati in diverse patologie associate a tremore, con l'idea che riflessi di stiramento facilitati potessero supportare un circuito centrale che attiva ritmicamente i muscoli coinvolti nel tremore (Stein e Lee, 1981). In pazienti con morbo di Parkinson, infatti, sono stati trovati riflessi aumentati, ma non è stata trovata nessuna correlazione con il tremore. I LLR sono stati trovati aumentati sia in pazienti con morbo di Parkinson sia in un sottogruppo di pazienti con tremore essenziale (Deuschl et al. 1987; Deuschl e Lucking, 1989). Rimane da discutere se questi riflessi aumentati siano effettivamente coinvolti nella generazione del tremore o se siano un epifenomeno correlato ad altri sintomi piuttosto che al tremore. Comunque sia questi riflessi non aiutano nella diagnosi differenziale tra tremore essenziale e tremore parkinsoniano, dal momento che in entrambi i casi possono essere aumentati.

L'utilità delle varie tecniche neurofisiologiche nella diagnosi differenziale del tremore è riportato nella tabella sottostante (Deuschl et al, 1996).

<b>Tipo di tremore</b>	<b>Polimiografia</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Ampiezza</b>	<b>Prova da Carico</b>	<b>LLR</b>
<b>Tremore fisiologico</b>	-	+	+	-	-
<b>Tremore fisiologico eccessivo</b>	-	++	++	++	-
<b>Tremore essenziale</b>	+	+	+	-	+
<b>Tremore distonico</b>	++	+	+	-	-
<b>Tremore ortostatico</b>	+++	+++	-	-	-
<b>Tremore parkinsoniano</b>	+	+	+	-	+
<b>Tremore cerebellare</b>	+	++	+	-	-
<b>Tremore rubro</b>	+	++	+	-	-
<b>Asterixis *</b>	+++	-	-	+	-
<b>Tremore corticale</b>	++	+	+	-	++

- non particolarmente utile o di significato sconosciuto; + può supportare la diagnosi; ++ molto utile; +++ patognomonico; \* non è un tremore ma una importante diagnosi differenziale

L'asterixis e il tremore ortostatico hanno pattern polimiografici patognomonici: il tremore ortostatico, presente durante la stazione eretta, ha una frequenza tipica compresa tra 13 e 18 Hz; la asterixis mostra tipicamente pause nell'attività EMG, aritmiche e sincrone su agonisti e antagonisti.



**Pattern polimiografico ad alta frequenza (13-18 Hz), patognomonico di tremore ortostatico. (da Deuschl 1996)**

**Registrazione polimiografica durante co-contrazione di entrambi gli avambracci in paziente con asterixis. Cessazioni sincrone dell'attività EMG si trovano uni (•) o bilateralmente (••). (da Deuschl 1996)**

Britton et al (1993) hanno analizzato gli effetti della stimolazione magnetica transcranica con stimolo soprasoglia sul tremore posturale al polso di pazienti con morbo di Parkinson e con tremore essenziale.

Hanno evidenziato che lo stimolo sopprime l'attività EMG ritmica responsabile del tremore per qualche centinaio di millisecondi, dopodiché il tremore ricompare con periodismo più breve, nel caso di morbo di Parkinson, e con periodismo conservato nel caso di tremore essenziale. Questo, a parte

evidenziare delle differenze nella patofisiologia del tremore del morbo di Parkinson e del tremore essenziale, porta alla importante conclusione che la corteccia motoria primaria gioca un ruolo centrale nella genesi di entrambi i tipi di tremore. L'area corticale quattro potrebbe agire essa stessa come oscillatore o essere strettamente connessa con oscillatori spinali o sopraspinali. Pascual-Leone et al (1994) successivamente hanno confermato il ruolo della corteccia motoria nella genesi del tremore.

## ***SCOPO DEL LAVORO***



Valutazione retrospettiva delle caratteristiche neurofisiologiche di una serie di pazienti in età pediatrica affetti da differenti disordini del movimento (distonia, tremore e mioclono), allo scopo di:

- Descriverne le caratteristiche elettrofisiologiche e confrontarle con quelle riportate in letteratura a proposito di pazienti adulti
- Valutare il contributo della polimiografia nella classificazione
- Valutare il contributo della polimiografia nella definizione eziologica

## ***MATERIALI E METODI***

Sono stati valutati 61 pazienti afferenti all'Istituto Neurologico C.Besta di Milano ed all'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino con diagnosi di disordine del movimento. I pazienti con corea e tics sono stati esclusi.

Il DM è stato classificato da almeno due esperti, sulla base della valutazione clinica e della documentazione video.

La documentazione video è stata effettuata secondo un protocollo standardizzato:

- ❑ Posizione sdraiata a riposo 15''
- ❑ Posizione seduta 15''
- ❑ Linguaggio (giorni della settimana, mesi dell'anno)
- ❑ Mantenimento di postura (arti superiori protesi in avanti)
- ❑ Prova indice-naso, movimenti rapidi alternati arti superiori, movimenti volontari (versare acqua, infilare perline..)
- ❑ Posizione eretta
- ❑ Cammino (normale, sulle punte, sui talloni, all'indietro, funambolo, corsa)
- ❑ Scrittura e disegno (spirale di Archimede)

Lo studio polimiografico è stato effettuato in tutti i pazienti.

L'attività elettromiografica viene registrata almeno da una/due coppie di muscoli antagonisti tramite elettrodi di superficie in montaggio bipolare in cui entrambi gli elettrodi sono registratori attivi. Gli elettrodi vengono fissati a 3 cm. circa uno dall'altro, dopo adeguata pulizia della cute, seguendo la direzione delle fibre muscolari. La banda passante utilizzata per l'analisi del segnale è 20 Hz-1KHz.

Per ogni paziente i muscoli indagati sono scelti sulla base del quadro clinico (segmento corporeo più significativamente coinvolto o presenza di

ipercinesie da caratterizzare). La registrazione polimiografica viene effettuata sia in condizioni di riposo che nel mantenimento di posture (ad esempio la posizione di Mingazzini per gli arti superiori), in corso di attivazione volontaria (ad esempio raggiungimento di mira, afferramento di oggetti) e nell'esecuzione di task specifici (es. scrittura, disegno). Vengono valutate le modificazioni del movimento involontario dopo stress emotivo o durante manovre distraenti (contare all'indietro o compiere movimenti rapidi alternati con l'arto controlaterale).

I parametri considerati sono i seguenti: ampiezza, frequenza, durata, ritmicità, comparsa sincrona o asincrona sui muscoli antagonisti (co-contrazione) e diffusione dell'attività muscolare a muscoli normalmente non coinvolti nel movimento specifico (overflow).

Lo Studio polimiografico ha quindi preso in considerazione:

- ✓ la presenza e la durata di attività tonica
- ✓ la presenza e la durata di attività clonica
- ✓ la presenza e la frequenza di attività tremorigena
- ✓ la presenza di co-contrazione
- ✓ la presenza di diffusione (overflow)

Sulla base di questi dati in accordo con la letteratura abbiamo definito cinque pattern:

- *“distonia”* : attività tonica prolungata, presente a riposo o in mantenimento di postura e durante il movimento volontario associata o meno a co-contrazione di agonisti e antagonisti o a diffusione della

contrazione (overflow) a gruppi muscolari normalmente non coinvolti nel compito motorio in atto.

- *"mioclono sottocorticale"*: bouffees di attività clonica > 50 msec presenti a riposo o in mantenimento di postura e durante il movimento volontario, sincrone su agonisti e antagonisti.
- *"distonia mioclonica"* :pattern distonico con sovrapposte bouffees di attività clonica irregolare, aritmica, di durata superiore ai 50 msec.
- *"tremore"*: attività di frequenza di 3-11 Hz, presente a riposo o in mantenimento di postura e durante il movimento volontario, alternante sugli antagonisti.
- *"normale"*

Tutti i pazienti con pattern polimiografico di mioclono sottocorticale e distonia mioclonica sono stati sottoposti anche a valutazione EEG-poligrafica in cui non è stato messo in evidenza alcun correlato.

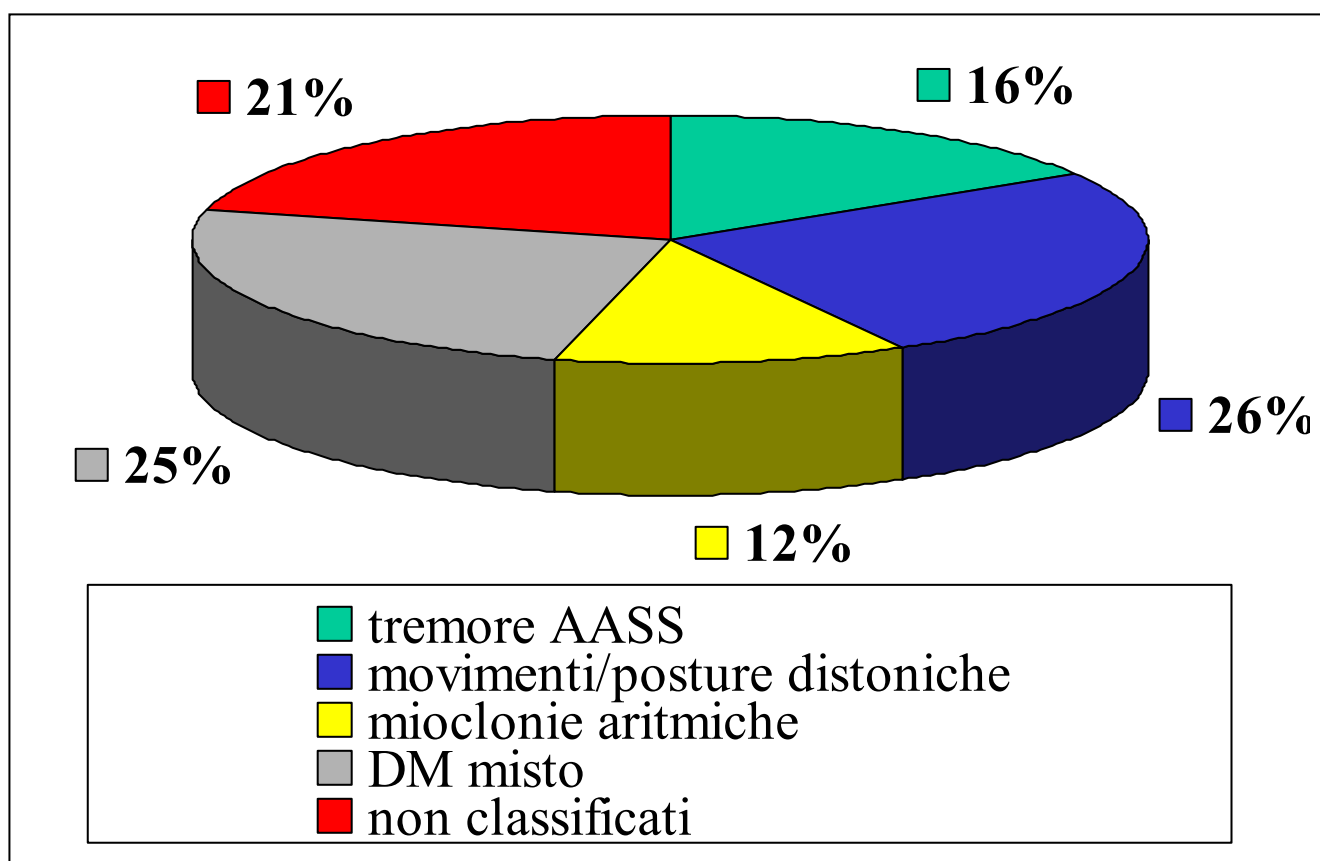
Una diagnosi eziologica, basata sui protocolli diagnostici per distonia, mioclono, tremore e disordini del movimento psicogenetici è stata raggiunta in 55 pazienti: 37 pazienti con distonia (13 primaria DYT 1 neg; 18 sindrome distonia mioclonica 10 DYT 11 pos. e 8 DYT 11 neg; 4 secondaria; 2 ereditaria degenerativa) 8 pazienti con tremore (4 essenziale; 3 secondario; 1 ereditario degenerativo) 4 pazienti con mioclono sottocorticale (2 secondario; 2 ereditario degenerativo) 6 pazienti con disordine del movimento psicogenetico. In 6 pazienti non è stata formulata una diagnosi eziologica.

## ***RISULTATI***

Sono stati valutati in modo retrospettivo 61 pazienti (32 maschi, 29 femmine) con età media al momento della valutazione elettrofisiologica di 12,2 anni (DS 5,8; mediana: 12; range: 1-25)

La valutazione clinica ha consentito la classificazione del disordine del movimento in 48 pazienti: tremore degli arti superiori (10), movimenti e/o posture distoniche (16), jerks mioclonici aritmici (7), disordine del movimento misto (15 pazienti: movimenti e/o posture distoniche e disordine del movimento inclassificato in 6, movimenti e/o posture distoniche e tremore degli arti superiori in 1, movimenti e/o posture distoniche e jerks mioclonici in 8)

In 13 pazienti il disordine del movimento è rimasto inclassificato dal punto di vista clinico poichè non è stato raggiunto un consensus tra i due esperti (11 disordine del movimento isolato, 2 con atassia associata).



## **RISULTATI POLIMIOGRAFICI**

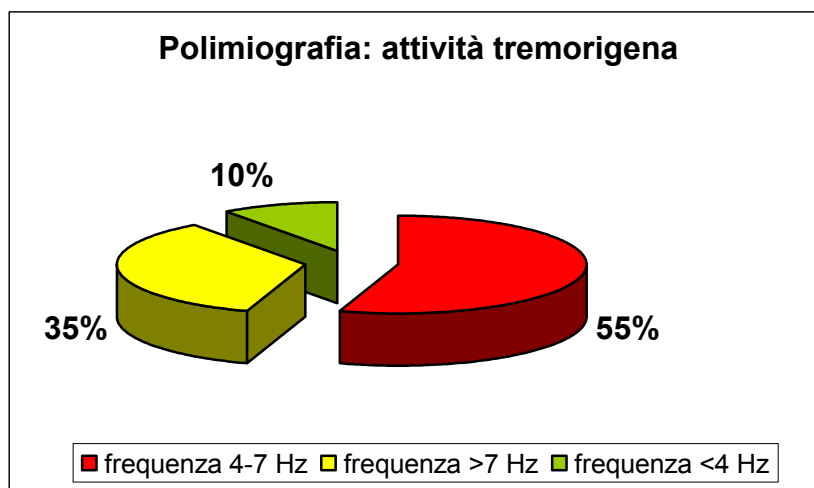
**Pattern “distonia”** (7 pazienti) : caratterizzato da attività tonica prolungata (1-2 sec) durante il mantenimento di postura e i movimenti volontari in tutti i pazienti; co-contrazione di agonisti e antagonisti in 6; overflow dell’attività a gruppi muscolari remoti che non sono normalmente coinvolti nel movimento in 4.

**Pattern “mioclono sottocorticale”** (15 pazienti): caratterizzato da bursts mioclonici sincroni su agonisti e antagonisti della durata di 60-600msec evidenti durante il mantenimento di postura e i movimenti volontari, anche a riposo in 8 casi.

**Pattern “distonia mioclonica”** (24 pazienti): caratterizzato da attività tonica di durata 1-2 sec durante il mantenimento di postura e i movimenti volontari; co-contrazione in 17 casi; overflow in 9 casi e sovrainposti bursts mioclonici prevalentemente sincroni su agonisti e antagonisti, della durata di 100-600 msec evidenti durante il mantenimento di postura e i movimenti volontari.



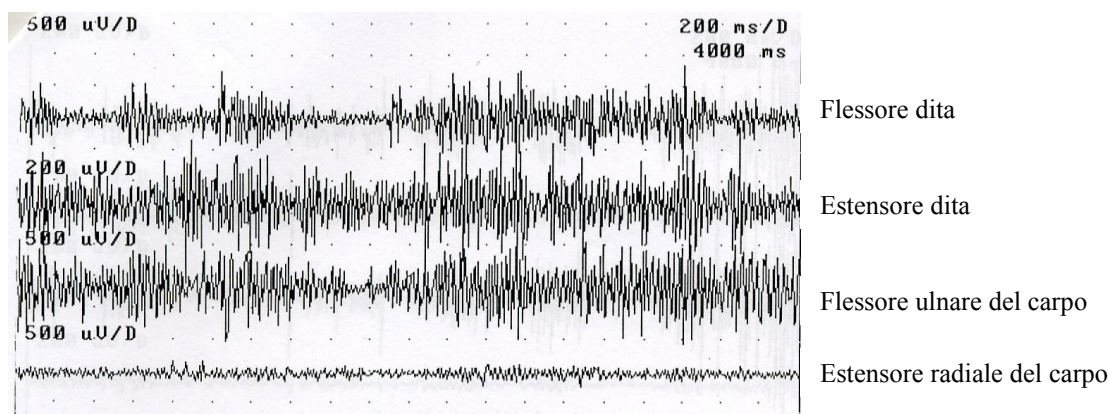
**Pattern “tremore”** (20 pazienti): caratterizzato da attività tremorigena a bassa frequenza (<4 Hz) in 2 pazienti, a media frequenza (4-7 Hz) in 11 e ad alta frequenza (>7 Hz) in 7, prevalentemente alternante sugli antagonisti, evidente durante il mantenimento di postura e i movimenti volontari, anche a riposo in 6.



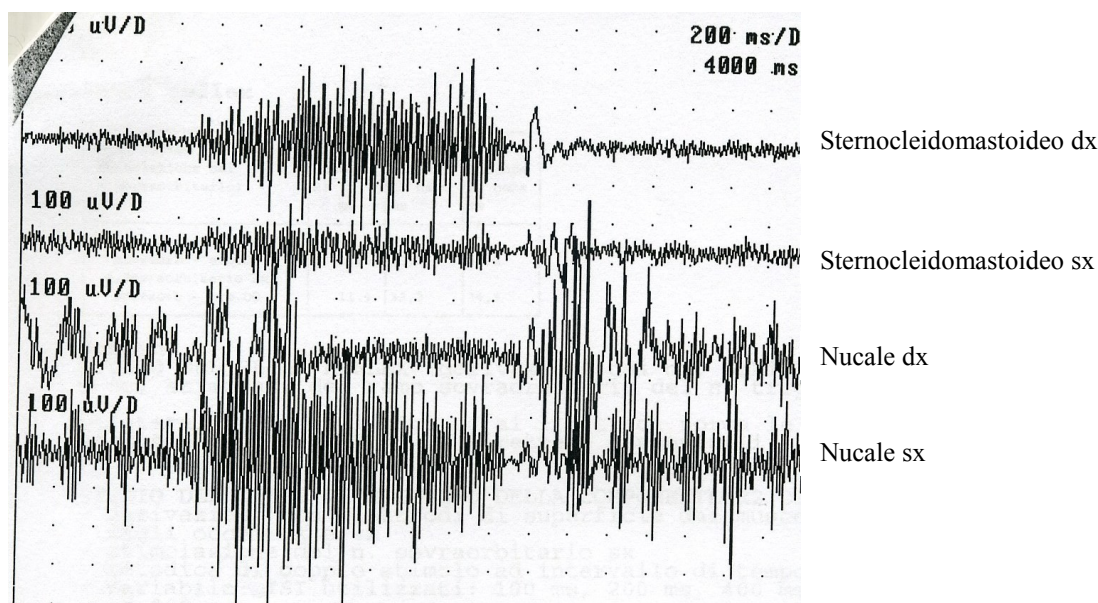
**Pattern “normale”** (1 paziente)

**Pattern “misto”** (6 pazienti): distonia + tremore in 2; mioclono sottocorticale + tremore in 2; distonia mioclonica + tremore in 2.

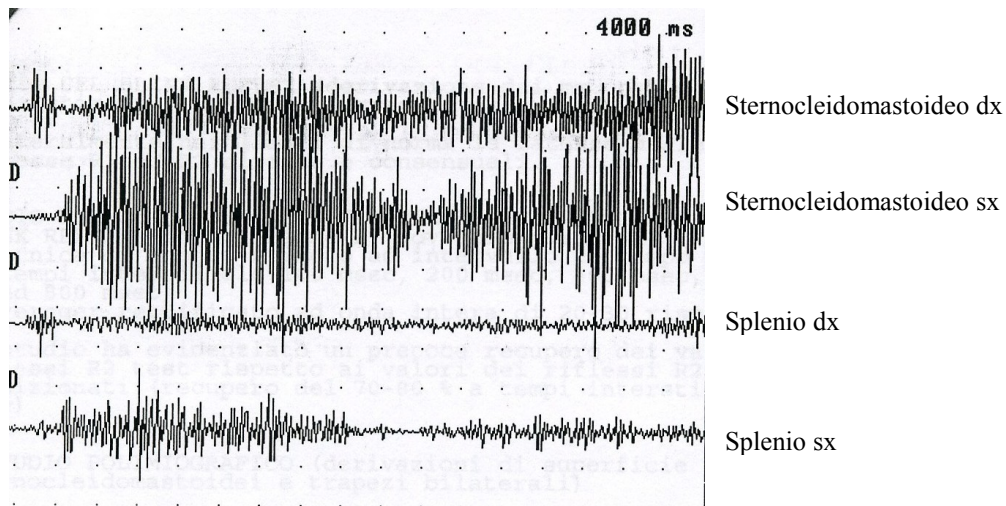
## ***PATTERN "DISTONIA"***



Registrazione polimiografica in corso di mantenimento posturale protratto: attività tonica prolungata prevalente ai muscoli flessori, ma sincrona anche sui muscoli antagonisti

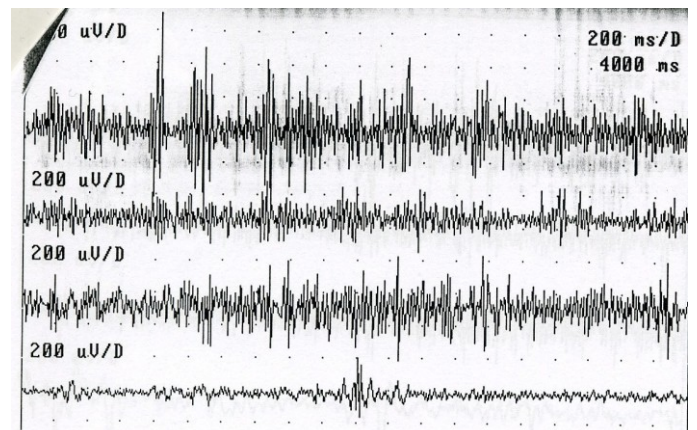
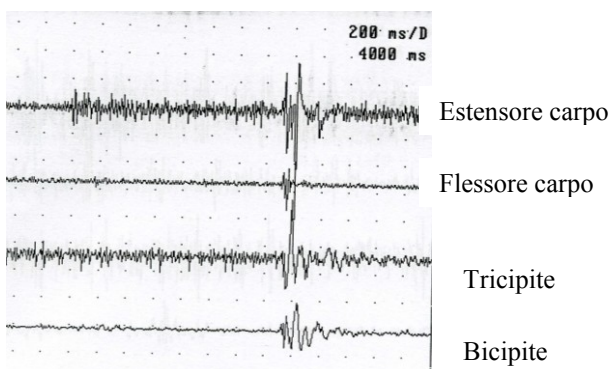


Registrazione polimiografica durante flessione volontaria del capo: deficit di reclutamento volontario dello sternocleidomastoideo di sinistra e co-contrazione di muscoli antagonisti (sternocleidomastoideo destro e muscoli nucale).



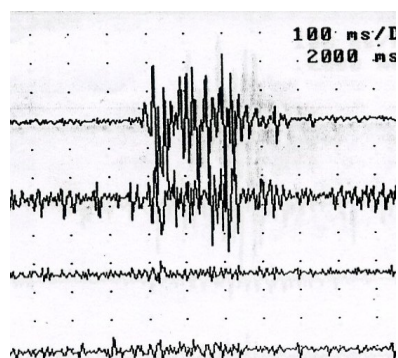
Registrazione polimiografica durante deviazione del capo verso destra, contro resistenza: evidente co-contrazione dei due muscoli antagonisti (sternocleidomastoideo dx e sx) e diffusione (overflow) dell'attivazione ai restanti muscoli.

### ***PATTERN "DISTONIA MIOCLONICA"***

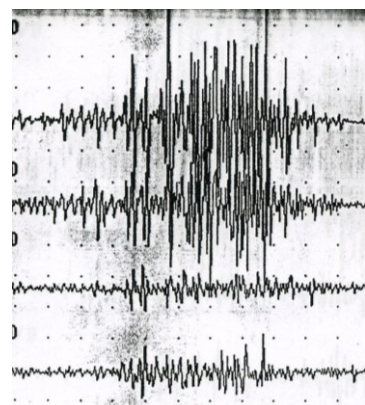
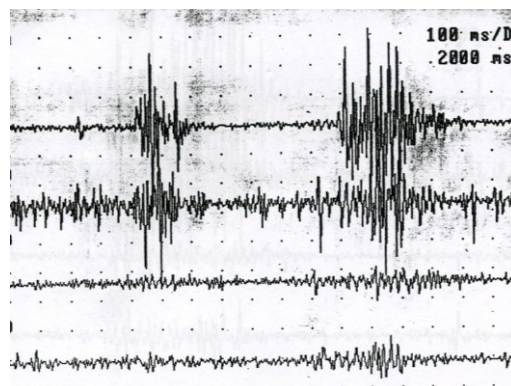


Registrazione polimiografica in condizioni basali (figura di sinistra) si osservano sporadici burst EMG di attività clonica (durata (150-300 msec) a comparsa sincrona sui muscoli antagonisti; durante la prova di scrittura (figura di destra) si osserva comparsa di attività tonica prolungata ai muscoli distali ed al muscolo tricipite brachiale con sovrimposte bouffees EMG di più ampio voltaggio.

## PATTERN "MIOCLONO SOTTOCORTICALE"



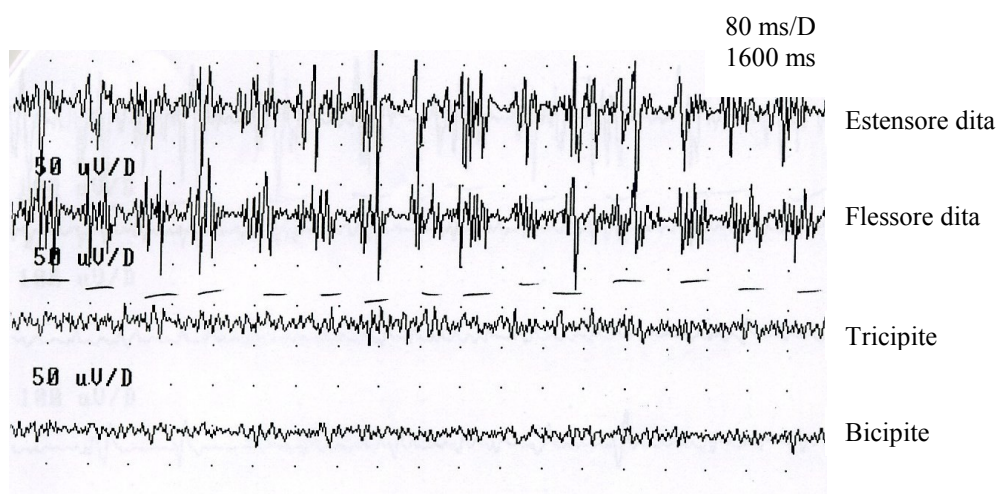
Flessore dita  
Estensore dita  
Bicipite  
Tricipite



Flessore dita  
Estensore dita  
Bicipite  
Tricipite

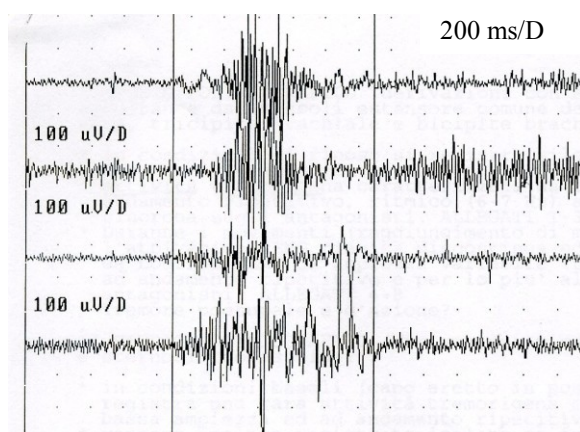
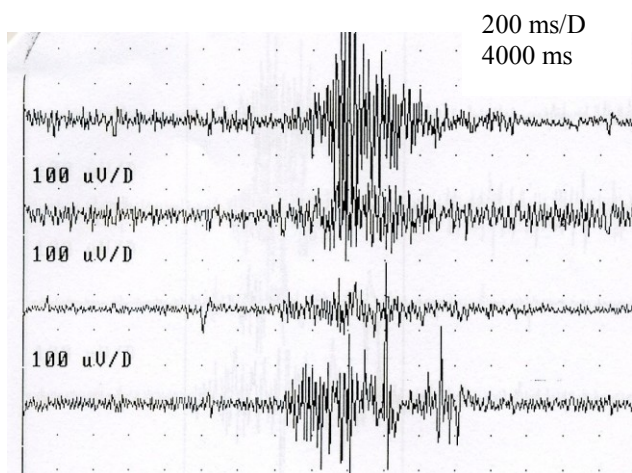
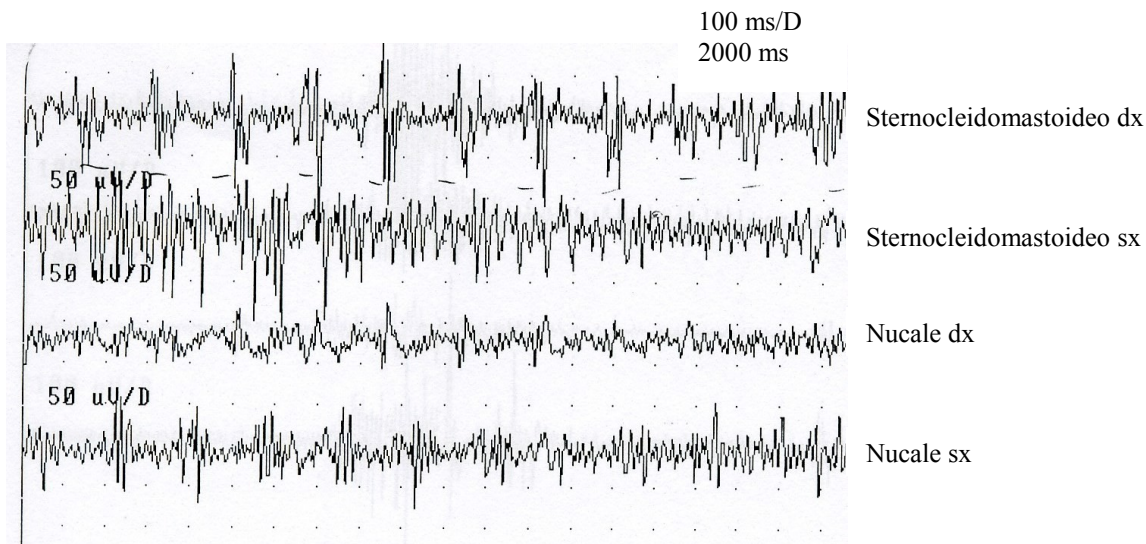
Registrazione polimiografica durante mantenimento di postura protratto: bouffees di attività clonica sincrone sui quattro muscoli, di durata variabile tra 200 e 800 msec, con andamento ripetitivo, aritmico.

## ***PATTERN "TREMORE"***



Registrazione polimiografica durante il mantenimento di postura: si osserva tremore con bouffees ripetitive, ritmiche (9,5 Hz) talora sincrone e talora alternanti sui muscoli antagonisti, prevalentemente distali.

**PATTERN MISTO: "MIOCLONO SOTTOCORTICALE" + "TREMORE"**

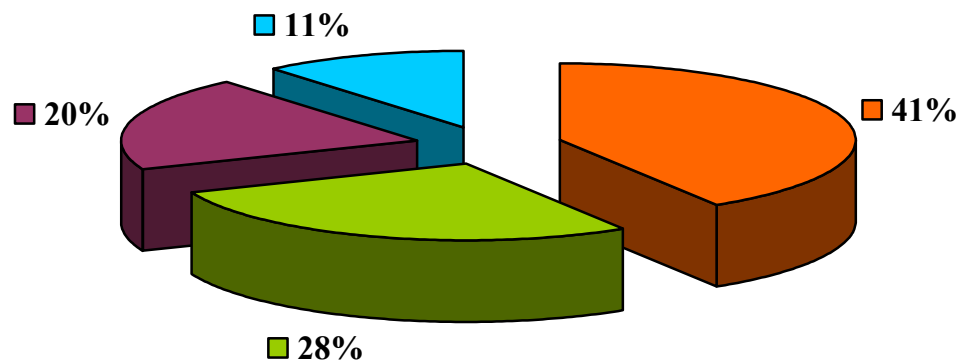


Registrazione polimiografica: in condizioni basali (capo eretto in posizione mediana) si registra una attività tremorigena con brevi burst EMG di bassa ampiezza ad andamento ripetitivo (6 Hz) (figura superiore) e si registrano anche clonie isolate di ampio voltaggio con corrispettivo EMG di bouffees di durata variabile (comunque >200 msec) sincrone sui quattro muscoli (figure inferiori).

## **CORRELAZIONE CLINICO-POLIMIOGRAFICA**

Le caratteristiche polimiografiche sono state confrontate con la classificazione clinica con l'obiettivo di valutare il ruolo della polimiografia nella identificazione del disordine del movimento. Sono stati individuati quattro gruppi:

1. pazienti in cui la polimiografia ha confermato il disordine del movimento clinicamente classificato: 25 pazienti, cinque distonia, quattro distonia mioclonica, cinque mioclono sottocorticale, dieci tremore e uno distonia + tremore
2. pazienti in cui la polimiografia ha mostrato un disordine del movimento non evidente clinicamente: 12 pazienti, mioclono sottocorticale in sette pazienti con distonia, tremore in tre pazienti con distonia e distonia in due pazienti con mioclono
3. pazienti in cui la polimiografia ha permesso di caratterizzare il disordine del movimento clinicamente inclassificato (isolato o associato ad altri disordini del movimento): 17 pazienti, cinque distonia mioclonica (uno di questi associato ad atassia), sei mioclono sottocorticale (quattro associati a distonia e uno associato ad atassia), quattro tremori e due mioclono sottocorticale+tremore
4. Altri: 7 pazienti con distonia definita clinicamente (isolata in un caso, associata a mioclono in quattro casi e a disordine del movimento non classificato in due) in cui la polimiografia ha mostrato pattern di mioclono sottocorticale in sei e pattern normale in uno



- pz in cui la polimiografia ha confermato il DM classificato clinicamente
- pz in cui la polimiografia ha evidenziato un DM associato, clinicamente non evidente
- pz in cui la polimiografia ha permesso di caratterizzare un DM clinicamente non classificato
- altri



## **CORRELAZIONE EZIOLOGICO-POLIMIOGRAFICA**

Le caratteristiche polimiografiche dei pazienti non sono risultate specifiche per nessun sottogruppo eziologico dei disordini del movimento (primario, secondario o eredodegenerativo), ma sono state decisive per l'identificazione dei disordini del movimento psicogenetici.

## **DISORDINI DEL MOVIMENTO DI ORIGINE PSICOGENETICA**

L'esperienza clinica e numerosi case-reports supportano l'esistenza di disordini del movimento psicogenetici anche in età pediatrica. (Kirsch DB 2004, Surtees R 2005) Nella serie di Fernandez-Alvarez (2005) rappresentano il 2,4% dei disordini del movimento in età pediatrica. Nella nostra casistica abbiamo riscontrato 8 casi su 75 pazienti (10,5%).

I disordini del movimento di natura psicogenetica sono stati ampiamente studiati negli adulti dove rappresentano circa il 3% di tutti i disordini del movimento. (Bressman 1995; Factor 1995)

Fahn (1994) ha delineato le caratteristiche cliniche che suggeriscono l'origine psicogenetica.

Indizi ricavabili dalla storia anamnestica:

- Esordio brusco (può essere successivo ad un trauma minore)
- Rapida progressione fino alla massima gravità
- Decorso statico
- Remissione spontanea
- Altri sintomi inspiegabili
- Presenza di un vantaggio secondario

Indizi clinici:

- Caratteristiche inconsistenti del movimento (ampiezza, frequenza, distribuzione..)
- Incongruenza
- I movimenti aumentano con la concentrazione o diminuiscono con manovre distraenti
- Falsi sintomi sensitivi
- Falsa debolezza
- Disabilità funzionale sproporzionata al dato clinico
- Mancata risposta a trattamenti specifici
- Risposta a placebo
- Remissione con psicoterapia

Fahn e Williams (1988) inoltre, hanno delineato i criteri per definire il grado di certezza nella diagnosi dei disordini del movimento psicogenetici.

Disordine del movimento psicogenetico documentato: completa risoluzione dopo trattamento psicoterapico, suggestione psicologica, o terapia con placebo; oppure il paziente appare libero da sintomi quando lasciato solo, non in osservazione.

Disordine del movimento psicogenetico definito clinicamente: i sintomi sono inconsistenti nel tempo o incongruenti con la classica presentazione clinica del disordine del movimento. Presenza di altre manifestazioni anche neurologiche psicogenetiche, o somatizzazioni multiple o disturbi psichiatrici ovvi.

Scomparsa del disordine del movimento con la distrazione; lentezza eccessiva e deliberata.

Disordine del movimento probabilmente psicogenetico: movimenti inconsistenti o incongruenti ma senza le evidenze aggiuntive richieste per i disordini del movimento psicogenetici definiti clinicamente.

Disordine del movimento possibilmente psicogenetico: movimenti anormali consistenti con la classica presentazione dei disordini del movimento di natura organica che sono accompagnati da un disturbo psichiatrico-emozionale.

Brown e Thompson nel 2001 hanno prodotto una classificazione combinata clinica ed elettrofisiologica dei disordini del movimento psicogenetici:

PMD <i>definito</i>	Scompare quando inosservato o dopo psicoterapia, suggestione o placebo. Jerks spontanei preceduti da un potenziale pre-movimento **  Il tremore è trascinabile
PMD <i>probabile</i>	Movimento associato ad altre caratteristiche correlate *.  Tremore che aumenta di ampiezza con il carico o che si vede solo in co-attivazione
PMD <i>possibile</i>	Movimento che è inconsistente nel tempo o che non si accompagna ad altre caratteristiche correlate *

\* segni psicogenetici, somatizzazioni multiple, disturbi psichiatrici, eccessiva lentezza di movimento

\*\* quelli con un potenziale premotorio breve sono esclusi, dal momento che questo ogni tanto si vede nei tics.

PMD= disordine del movimento psicogenetico

Suggestivi di origine psicogenetica sono i movimenti che modificano le proprie caratteristiche di frequenza, ampiezza e distribuzione nel corso della registrazione polimiografica.

Il tremore è uno dei disordini del movimento più frequentemente psicogenetico. Dal punto di vista neurofisiologico una delle caratteristiche principali è la difficoltà a mantenere volontariamente tremore a frequenza diversa in differenti gruppi muscolari. (Peters M, 1977) La “dissociazione della frequenza” è quindi fortemente suggestiva di un tremore di origine organica. Un'altra caratteristica è il "trascinamento": quando si chiede al paziente di effettuare movimenti ritmici con l'arto controlaterale a quello che manifesta il tremore (ad esempio battere la mano su una superficie), il tremore in quest'ultimo prima scompare e successivamente assume la

stessa frequenza con cui l'arto controlaterale effettua i movimenti (Fahn S 1994, McAuley et al. 1998).

Anche nella nostra casistica il disordine del movimento di natura psicogenetica più rappresentato è il tremore (5 casi su 6).

In tutti e cinque i pazienti la polimiografia era caratterizzata da attività tremorigena a frequenza ed ampiezza variabili nel corso della registrazione e che si riduceva notevolmente durante manovre distraenti (ad esempio calcolo mentale), come riportato in letteratura (Brown P. 2001).

Una paziente, con quadro clinico caratterizzato da distonia della scrittura, ha presentato un pattern polimiografico normale; questo, unitamente alla variabilità clinica della sintomatologia (il disordine del movimento era incongruente con una distonia della scrittura e si riduceva notevolmente con manovre distraenti) ci ha permesso di fare diagnosi di disordine del movimento di probabile natura psicogenetica, sulla base dei criteri di Fahn e Williams.

## ***DISCUSSIONE***

Le caratteristiche polimiografiche osservate nella nostra serie di pazienti, affetti da disordini del movimento in età pediatrica, sono risultate sovrapponibili con quanto segnalato in letteratura in pazienti in età adulta per la distonia (Marsden 1987, Berardelli 1998, Delval 2004), il mioclono (Shibasaki 2005, Caviness 2004) e il tremore (Deuschl 1996, Milanov 2001, Gironell 2004)

Attività tonica prolungata durante il mantenimento di postura e i movimenti volontari era presente in tutti i pazienti con distonia, risultando il pattern polimiografico principale. La co-contrazione, classicamente considerata essere una caratteristica tipica della distonia era assente in 7 dei nostri 30 pazienti con distonia. Questo dato concorda con uno studio presente in letteratura che mette in evidenza la co-contrazione solo nel 48,7% di 179 pazienti distonici (Delval 2004).

Un altro studio ha messo in evidenza come non ci siano livelli più alti di co-contrazione in una serie di pazienti distonici a confronto con bambini sani durante i movimenti volontari, confermando il fatto che la co-contrazione non dovrebbe essere considerato una caratteristica neurofisiologica indispensabile nella distonia (Malfait 2006). Gli Autori, dopo aver esaminato i pattern EMG durante un ciclo completo di movimento, osservavano un ritardo tra i movimenti in direzioni opposte nei soggetti con distonia come risultato di una difettosa attivazione di agonisti e antagonisti; in particolare l'attivazione degli agonisti rimaneva inappropriatamente sostenuta durante il movimento mentre il muscolo antagonista non veniva attivato per preparare il movimento inverso.

Nella nostra casistica l'overflow è risultato assente in più della metà dei pazienti con distonia, confermando i risultati osservati nella serie di Delval.

La polimiografia ha giocato un ruolo chiave nel percorso diagnostico, permettendo di identificare un disordine del movimento clinicamente non evidente (12 pazienti) o inclassificato (19 pazienti) in più della metà dei pazienti della serie (50,8%).

E' interessante notare come nella maggior parte dei disordini del movimento inclassificati da un punto di vista clinico la polimiografia ha messo in evidenza più di un disordine del movimento: prevalentemente distonia e mioclono sottocorticale.

Il gruppo numero 4 (Altri) includeva sette pazienti clinicamente definiti come affetti da distonia isolata o associata a mioclono o a disordine del movimento inclassificato. In questi pazienti la polimiografia non ha evidenziato un pattern distonia ma solo un pattern di mioclono sottocorticale (6) o un pattern normale (1). Questo dato è ragionevolmente spiegabile col fatto che la polimiografia era orientata verso la caratterizzazione delle ipercinesie rapide e aritmiche e non della fenomenologia distonica. Inoltre Delval et al. trovarono il 14,7% dei pazienti distonici senza anomalie EMG e imputarono questi risultati a limiti propri dell'indagine neurofisiologica (sintomatologia intermittente, distonia coinvolgente muscoli profondi che non sono registrati con elettrodi di superficie, difficoltà a riprodurre le condizioni di occorrenza del sintomo distonico durante la registrazione).

Come già riportato in letteratura (Delval 2004; Obeso 1983; Quinn 1988; Jedynak 1991) un alto numero di pazienti distonici della nostra serie (22 pazienti; 59%) ha mostrato evidenza clinica e polimiografica di un disordine del movimento associato: mioclono sottocorticale in 18 pazienti, tremore in due pazienti ed entrambi in due pazienti. Nel Consensus Statement della Movement Disorder Society il tremore è classificato come “tremore diatonico” quando colpisce una parte del corpo affetta dalla distonia e “tremore associato alla distonia” quando interessa una parte del corpo non colpita dalla distonia (Deuschl 1998). Tutti i pazienti della nostra serie con distonia e tremore soddisfano i criteri per il tremore diatonico. Le caratteristiche polimiografiche sono quelle di una attività posturale e cinetica caratterizzata da ampiezza irregolare e frequenza variabile, prevalentemente < 7 Hz.

Delval et al. hanno riportato una sensibilità (veri positivi/veri positivi+falsi negativi) dello studio polimiografico nella distonia dell'84% (88% per la distonia primaria e 81% per la distonia secondaria). La distonia mioclonica non viene menzionata nel loro studio.

Noi abbiamo riscontrato una sensibilità del 100% per il tremore e il mioclono sottocorticale e del 72,2% per la distonia; in particolare del 100% per la distonia primaria non- DYT 1, del 100% per la distonia secondaria/eredodegenerativa e del 44% per la distonia mioclonica.

Quest'ultima bassa sensibilità è ragionevolmente dovuta alla esiguità di distonia nei pazienti con distonia mioclonica: in 10 pazienti su 18 (cinque DYT 11 positivi e cinque DYT 11 negativi) abbiamo infatti trovato un pattern polimiografico di mioclono sottocorticale isolato.



Inoltre il pattern distonia mioclonica è stato ritrovato anche in 10 pazienti con distonia primaria non-DYT 1, confermando che questo pattern non è specifico per la sindrome distonia mioclonica (Obeso 1983; Quinn 1988)

Come già detto precedentemente la polimiografia non ha fornito nessun elemento specifico per l'eziologia eccetto che per il tremore di origine psicogenetica; crediamo pertanto che lo studio polimiografico dovrebbe essere inserito tra i criteri per la diagnosi di distonia e tremore psicogenetici.

In conclusione quindi, possiamo affermare sulla base del nostro studio che la polimiografia gioca un ruolo importante nel percorso diagnostico dei disordini del movimento: sia da un punto di vista clinico, permettendo di evidenziare disordini del movimento clinicamente non evidenti o inclassificati, sia da un punto di vista eziologico, supportando la diagnosi di disordine del movimento psicogenetico.

## ***BIBLIOGRAFIA***

- Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task force *European journal of neurology* 2006; 13: 433-444
- Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Devriese PP, Bour LJ, Speelman JD. Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm. *Brain* 1994; 117: 27-38
- Artieda J. Catalogacion neurofisiologica de las mioclonias. *Rev Neurol* 1999; 28 (3): 272-277
- Asmus F, Gasser T. *Advances in Neurology* 2004; 94: 113-119
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia *Brain* 1998; 121: 1195-1212
- Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985; 108: 593-608
- Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Modulation of postural wrist tremors by magnetic stimulation of the motor cortex in patients with Parkinson's disease or essential tremor and in normal subjects mimicking tremor. *Ann Neurol* 1993; 33: 473-9
- Brown P, Thompson PD. Electrophysiological aids to the diagnosis of psychogenic jerks, spasms and tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 595-599
- Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Focal subcortical reflex myoclonus. A clinical neurophysiological study. *Arch Neurol* 1997; 54: 187-196
- Carella F, Ciano C, Panzica F, Scapoli V. Myoclonus in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 1997; 12: 598-603
- Carella F, Ciano C, Musicco M, Scaioli V. Exteroceptive reflexes in dystonia: a study of the recovery cycle of the R2 component of the blink reflex and of

the ezeroceptive supression of the contracting sternocleidomastoid muscle in blefarospasm and torticollis. *Mov Disord* 1994; 9: 183-187

- Caviness J, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004; 3: 598-607
- Chen RS, Tsai CH, Lu CS. Reciprocal inhibition in writer's cramp. *Mov Disord* 1995; 10: 556-561
- Crossmann AR, Brotchie JM. Pathophysiology of dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78: 18-25
- Day BL, Marsden CD, Obeso JA, Rothwell JC. Reciprocal inhibition between the muscles of the human forearm. *J Physiol* 1984; 349: 519-534
- Dawson GD. Cerebral response to electrical stimulation of peripheral nerve in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1947; 10: 134-140
- Delval A, Krystkowiak P, Cassim F, Skrzypczak L, Destee A, et al. Usefulness and limitations of polymyographic recordings in dystonia. *Rev Neurol* 2004;160:547-53.
- Dawson GD. The relation between the EEG and muscle action potentials in certain convulsive states. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1946; 9: 5-22
- Deuschl G, Toro J, Matsumoto J, Hallett M. Movement-related cortical potential in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995; 38: 862-868
- Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 110-121
- Deuschl G, Lucking CH. Physiology and clinical applications of hand muscle reflexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; S41: 84-101
- Deuschl G, Seifert G, Heinen F, Illert M, Lucking CH. Reciprocal inhibition of forearm flexor muscles in spasmodic torticollis. *J Neurol Sci* 1992; 113: 85-90

- Deuschl G, Lucking CH. Tremor and electrical elicited LLR in early stages of Parkinson's disease. *In: Riederer HP, ed. Early diagnosis and preventive therapy of Parkinson's disease. Wien: Springer-Verlag. 1989: 103-10*
- Deuschl G, Lucking CH, Schenick E. Essential tremor: electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision. *J Neurol Psychiatry 1987; 50:1435-41*
- Deuschl G, Zimmermann R, Gender H, Lucking CH. Physiological classification of essential tremor. *In: Findley, Koller editors. Handbook of tremor disorders, New York: Marcel Dekker, 1995:195-208*
- Deuschl G, Bain P, Brin M. Ad hoc scientific committee, consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Mov Disord 1998;13(Suppl. 3):2-23 [review].*
- Dubini A. Primi cenni sulla corea elettrica. *Annals of the University of Medicine (Milan) 1846; 1117: 1-5*
- Edwards MJ, Huang YZ, Wood NW, Rothwell JC, Bhatia KP. Different patterns of electrophysiological deficits in manifesting and non-manifesting carriers of the DYT1 gene mutation. *Brain 2003; 126: 2074-2080*
- Elble RJ, Higgins C, Elble S. Electrophysiological transition from physiologic tremor to essential tremor. *Mov Disord 2005; 20: 1038-1042*
- Elble RJ. Physiological and essential tremor. *Neurology 1986; 36: 225-231*
- Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 406-412*
- Fahn S, Williams D. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol 1988; 50: 431-455*
- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol 1998; 78: 1-9*

- Fahn S. Psychogenic movement disorders. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders 3. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994: 359-72*
- Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol 1988; 50: 1-8*
- Fahn S, Marsden CD, van Woert MH. Definition and classification of myoclonus. In: Fahn S, Marsden CD, van Woert MH (Eds), *Myoclonus. Advances in neurology, Vol 43. Raven Press, New York, 1986, pp.1-5*
- Fahn S. The varied clinical expressions of dystonia. In: *Neurological Clinics*, edited by J. Jankovic, 1985; pp.541-554. Saunders
- Fernandez-Alvarez E. Trastornos del movimiento de origen funcional (psicogenicos) en el niño. *Rev Neurol 2005; 40 S75-S77*
- Feve A, Bathien N, Rondot P. Abnormal movements related potentials in patients with lesions of basal ganglia and anterior thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994 ; 57 : 100-104*
- Findley LJ, Cleeves L. Classification of tremor. In: Quinn, Jenner, editors. *Disorders of movement: clinical, pharmacological and physiological aspects, London: Academic Press, 1989: 505-519*
- Friedreich N. Paramyoclonus multiplex. *Virchows Arch. 1881; 86: 421-430*
- Fusco C, Valls-Solè J, Iturriaga C, Colomer J, Fernandez-Alvarez E. Electrophysiological approach to the study of essential tremor in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol 2003; 45: 624-627*
- Gastaut H. Les myoclonies. Semeiologie des myoclonies et nosologie analytique des syndromes myocloniques. *Rev Neurol 1968 ; 119 : 1-30*
- Gastaut H, Remond A. Etude EEG des myoclonies. *Rev Neurol 1952 ; 86 : 596-609*
- Gibbs FA, Davis H, Lennox WG. The EEG in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch Neurol Psychiatry 1935; 34: 1133-1148*
- Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanj M.

Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:446–50.

- Grinker RR, Serota H, Stein SI. Myoclonic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 40: 968-980
- Guerrini R, Bonanni P, Parmeggiani L et al. Cortical reflex myoclonus in Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988; 43: 472-479
- Hallet M, Berardelli A, Delwaide P, Freund HJ, Kimura J et al. Central EMG and tests of motor control. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90: 404-432
- Hallet M. Myoclonus: relation to epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26 (Suppl.1): S67-77
- Hallet M. Neurophysiology of braintem myoclonus. *Adv Neurol* 2002; 89: 99-102
- Halliday AM. The electrophysiological study of myoclonus in man. *Brain* 1967; 90: 241-284
- Herz E. Historical review: analysis of dystonic symptoms and physiologic mechanisms involved. *Arch Neurol Psychiatry* 1944; 51:305-318
- Huang YZ, Trender-Gerhard I, Edwards MJ, Rothwell JC, Bhatia KP. Motor system inhibition in dopa-responsive dystonia and its modulation by treatment. *Neurology* 2006; 66: 1088-1090
- Jasper HH, Andrews HL. Brain potentials and voluntary muscle activity in man. *Neurophysiol* 1938; 1: 87-100
- Jedynack CP, Bonnet AM, Agid Y. Tremor and idiopathic dystonia. *Mov Disord* 1991; 6: 230-236
- Ikeda A, Luders HO, Burgess C, Shibasaki H. Movement-related potentials recorded from supplementary motor area and primary motor area: role of

supplementary motor area in voluntary movements. *Brain* 1992; 115: 1017-43

- Kirsch DB, Mink JW. Psychogenic movement disorders in children. *Ped Neurol* 2004; 30: 1-6
- Lelli S, Panizza M, Hallett M. Spinal cord inhibitory mechanisms in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 553-6
- Louis ED, Dure LS, Pullman S. Essential tremor in childhood : a series of nineteen cases. *Mov Disord* 2001; 16: 921-923
- Louis ED, Pullmann S. Comparison of clinical vs electrophysiological methods of diagnosing of essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 668-673
- Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 100-110
- Malfait N, Sanger TD. Does dystonia always include co-contraction? A study of unconstrained reaching in children with primary and secondary dystonia. *Exp Brain Res* 2006; on-line
- Manganotti P, Tamburin S, Zanette G, Fiaschi A. Hyperexcitable cortical responses in progressive myoclonic epilepsy: a TMS study. *Neurology* 2001; 57: 1793-1799
- Marsden CD, Rothwell JC. The physiology of idiopathic dystonia *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 521-527
- Marsden CD, Hallett M, Fahn S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. In Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement Disorders*. London: Butterworths, 1982: 196-248
- Matsuoka S, Waltz JM, Terada C, Ikeda T, Cooper IS. A computer technique for evaluation of recovery cycle of the H-reflex in abnormal movement disorders. *Electroencephalogr Clinical Neurophysiology* 1966; 21: 496-500
- Mavroudakis N. Clinical neurophysiology of dystonia. *Acta Neurol Belg* 2005; 105: 23-29



- McAuley JH, Rothwell JC, Marsden CD, Findley LJ. Electrophysiological aids in distinguishing organic from psychogenic tremor. *Neurology* 1998; 50: 1882-1884
- Milanov I. Electromyographic differentiation of tremors. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1626-1632
- Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Shannon K, Marsden CD. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain* 1989a; 112: 681-97
- Nakashima K, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Stell R, Marsden CD. An exteroceptive reflex in the sternocleidomastoid muscle produced by electrical stimulation of the supraorbital nerve in normal subjects and patients with spasmodic torticollis. *Neurology* 1989b; 39: 1354-8
- Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Berardelli A, Agostino R et al. The blink reflex in patients with idiopathic spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1992; 7 Suppl 1:25
- Naumann M, Reiners K. Long latency reflexes of hand muscles in idiopathic focal dystonia and their modification by botulinum toxin. *Brain* 1997; 120: 409-16
- Obeso JA, Rothwell JC, Lang AE, Marsden CD. Myoclonic dystonia. *Neurology* 1983; 33: 825-830
- Panizza ME, Hallett M, Nilsson J. Reciprocal inhibition in patients with hand cramps. *Neurology* 1989; 39: 85-9
- Panizza M, Lelli S, Nilsson J, Hallett M. H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex in different kinds of dystonia. *Neurology* 1990; 40: 824-828

- Pascual-Leone A, Valls-Solè J et al. Resetting of essential tremor and postural tremor in Parkinson's disease with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 1994; 17: 800-7
- Pauletti G, Berardelli A, Cruccu G, Agostino R, Manfredi M. Blink reflex and masseter inhibitory reflex in patients with dystonia. *Mov Disord* 1993; 8: 495-500
- Priori A, Berardelli A, Mercuri B, Manfredi M. Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles. *Brain* 1995; 118: 801-97
- Quinn NP, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Hereditary myoconic dystonia, hereditary torsion dystonia and hereditary essential myoclonus: an area of confusion. *Advances in neurology*, 1988; vol. 50. Dystonia 2: 391-401
- Reutens DC, Puce A, Berkovic SF. Cortical hyperexcitability in progressive myoclonus epilepsy: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1993; 43: 186-192
- Rothwell JC, Obeso JA, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of dystonias. *Adv Neurol* 1983; 39: 851-63
- Sanger TD Toward a definition of childhood dystonia. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 623-627
- Sabra AF, Hallett M. Action tremor with alternatine activity in antagonist muscles. *Neurology* 1984; 34: 151-6
- Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve* 2005; 31: 157-174
- Shibasaki H. Overview and classification of myoclonus. *Clin Neurosci* 1996; 3: 189-192

- Stein RB, Lee RG. Tremor and clonus. *In: Brooks V, ed. Handbook of physiology: the nervous system , motor control. Baltimore: Williams&Wilkins,1981; 325-43*
- Surtees R. Functional (psychogenic) movement disorders in childhood. *In: Fernandez-Alvarez, Arzimanoglou, Tolosa, editors. Paediatric movement disorders. John Libbey, 2005: 261-267*
- Tassinari CA, Rubboli G, Shibasaki H. Neurophysiology of positive and negative myoclonus. *Electroenceph Clin Neurophysiol 1998; 107: 181-195*
- Tatton WG, Bedingham W, Verrier MC, Blair RD. Characteristic alterations in responses to imposed wrist displacements in parkinsonian rigidity and dystonia musculorum deformans. *Can J Neurol Sci 1984; 11: 281-7*
- Tolosa E, Montserrat L, Bayes A. Blink reflex studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. *Mov Disord 1988; 3: 61-9*
- Ugawa Y, Hanajima R, Okabe S, Yuasa K. Neurophysiology of cortical positive myoclonus. *Adv Neurol 2002; 89: 89-97*
- Valls-Solè J, Hallett M. Modulation of electromyographic activity of wrist flexor extensor muscles in patients with writer's cramp. *Mov Disord 1995; 10: 741-8*
- Van der Kamp W, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Marsden CD. The movement related cortical potential is abnormal in patients with idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord 1995; 10: 630-3*