



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Fondi 5 per mille ANNO 2016
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente:
Associazione La Nostra Famiglia – IRCCS “Eugenio Medea”
Codice fiscale: 00307430132
Sede legale: Via Don Luigi Monza n. 1 – Ponte Lambro (Co)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: segreteria.scientifica@pec.emedeait
Dati del rappresentante legale: Luisa Minoli nata il 14.01.1968 a Busto Arsizio (Va)
– CF: MNLLSU68A54B300V

Titolo del progetto: Efficacia e tollerabilità della stimolazione vagale transcutanea su pazienti con Sindrome di Tourette

Abstract dei risultati ottenuti:

La Sindrome di Tourette (TS) è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato dalla presenza di tic motori e/o vocali che compaiono e si manifestano in maniera costante per almeno un anno. Questo causa disagio e sofferenza in chi ne è affetto, con ripercussioni sulla vita sociale, scolastica, lavorativa. Per migliorare il controllo dei tic sono comunemente proposti dei trattamenti farmacologici che vanno ad agire sul sistema dopaminergico, GABAergico o su quello noradrenergico (Augustine & Singer, 2019).

Poiché diversi pazienti non tollerano o non rispondono ai farmaci (Du et al., 2010), per ridurre gli effetti avversi che possono essere legati all'utilizzo prolungato di farmaci e/o per ovviare alla farmacoresistenza, è stato proposto ed avviato anche per la sindrome di Tourette e per i disturbi da tic in età pediatrica l'uso di alcune tecniche di stimolazione non invasiva (NIBS) (Finisguerra et al., 2019). L'uso delle NIBS in questa popolazione si basa sul riscontro di una inibizione anomala a livello corticale e sottocorticale e di una ipereccitabilità della corteccia motoria in questi pazienti (Grados et al., 2018) (si veda per una revisione sistematica degli studi sulle NIBS su pazienti in età pediatrica con TS Finisguerra et al., 2019). In particolare, in alcuni studi recenti sono stati applicati dei protocolli inibitori di stimolazione magnetica transcranica (TMS), in grado di ridurre l' (iper)eccitabilità dalle aree corticali motorie, compensandone l'alterata attivazione. Complessivamente, i risultati di questi studi hanno mostrato che le NIBS possono essere un approccio utile per il trattamento dei TS ed incoraggiano ulteriori ricerche in questa direzione. Particolarmente utile potrebbe essere l'uso della stimolazione transcutanea del nervo vago tVNS. A differenza della TMS e della stimolazione transcranica a corrente continua tDCS, la stimolazione transcutanea del nervo vago permetterebbe la modulazione dell'eccitabilità corticale agendo tramite i sistemi ascendenti, sulla modulazione del NE e del GABA che svolgono un ruolo importante nell'eziopatogenesi della TS. Attualmente l'effetto della stimolazione transcutanea del nervo vago (VNS) sulla riduzione dei tic è stato scarsamente esplorato. In letteratura sono presenti pochi studi su singoli pazienti in cui è stata mostrata un'effettiva riduzione dei tic in seguito al trattamento fatto tramite la stimolazione vagale invasiva (VNS) (Diamond et al., 2006; Sperling et al., 2008), che prevede la stimolazione diretta tramite un impianto di elettrodi posti sulla superficie del nervo vago. La stimolazione transcutanea del nervo vago è stata proposta

come metodica non invasiva con effetti simili a quelli della VNS (Assenza et al., 2017).

La presente ricerca è finalizzata alla valutazione della tollerabilità e dell'efficacia della stimolazione transcutanea del nervo vago (tVNS) per modulare in modo non invasivo il sistema striato-talamo-corticale a livello delle componenti ascendenti presenti a livello auricolare (Farmer et al., 2021) con pazienti con TS. Come indagine preliminare degli effetti della tVNS su funzioni legati alla Noradrenalina (NE), come possibile target del trattamento di TS, un primo obiettivo di uno studio pilota (fase 1) è stato quello di testare in adulti a sviluppo tipico gli effetti delle tVNS nella modulazione dell'allerta, che è un indice di attività noradrenergica (fase 1). Nella prima fase dello studio clinico, sono poi stati testati gli effetti della singola sessione di stimolazione attiva in un gruppo di adolescenti e giovani adulti con diagnosi di TS (fase 2). È stato quindi possibile testare l'efficacia e la tollerabilità della procedura. In una seconda fase dello studio clinico l'obiettivo è stato quello di testare l'efficacia di un trattamento sperimentale sulla riduzione dei tic in pazienti con diagnosi di TS (fase 3).

METODI (Fase 1 e 2):

Partecipanti: Nella Fase 1 sono stati reclutati 40 partecipanti (F:33, età media 24.75 ± 5.11) mentre nella Fase 2 sono stati reclutati 9 pazienti con diagnosi di sindrome di Tourette (F:2, età media 15.21 ± 2.18).

Stimolazione tVNS: Ogni partecipante reclutato è stato sottoposto a due sessioni di stimolazione, in giorni differenti, della durata di circa 60 minuti. In ogni sessione il partecipante è stato sottoposto alla stimolazione tVNS attiva o alla stimolazione di controllo sham. Nella stimolazione attiva l'elettrodo è stato posizionato sul sito di stimolazione attiva (il trago dell'orecchio sinistro) mentre nella stimolazione sham esso veniva posizionato sul sito di controllo (il lobo), privo di afferenze del nervo vago (Frangos et al., 2015). L'intensità della stimolazione è stata impostata in base alla soglia percettiva del partecipante, ossia in corrispondenza del livello per il quale il partecipante poteva percepire delle sensazioni (prevalentemente tattili) senza avvertire alcun dolore o fastidio. Ad inizio della stimolazione dopo 60 minuti dal termine della stimolazione è stata rilevata la frequenza cardiaca, come misura di sicurezza. Sono stati somministrati inoltre dei questionari sulla tollerabilità della stimolazione. Il questionario sulla tollerabilità è stato somministrato in ogni seduta in due fasi (t0: dopo 15 minuti dall'inizio della stimolazione; t1: alla fine del compito cognitivo). Questo questionario consisteva nella valutazione della presenza di possibili effetti avversi (Prurito, Dolore, Calore, Bruciore, Pizzicore, Affaticamento, Nausea, Mal di testa, Fastidio) e il grado di intensità della sensazione indesiderata (scala da 0: nessuno a 4: Molto).

Compito Cognitivo: Al fine di misurare gli effetti neurocognitivi della stimolazione, sono state confrontate le prestazioni (Velocità di Risposta, Errori) ad un compito attentivo (Attention Network Test) (Fan et al., 2002).

In questo compito al partecipante viene richiesto di indicare la direzione di una freccia centrale circondata da distrattori (flanker) che possono puntare nella stessa direzione (congruente) o in direzione opposta al target (incongruente), richiedenti quindi un diverso grado di controllo esecutivo. La presentazione della freccia poteva essere preceduta dalla comparsa di alcuni stimoli di warning ed in particolare di uno stimolo spaziale indicante la posizione di comparsa della freccia (che permetterebbe un orientamento dell'attenzione) e/o dalla comparsa di uno stimolo centrale, che non fornirebbe questo tipo di informazione spaziale. In altre condizioni lo stimolo di warning invece poteva consistere in due asterischi presentati al di sopra ed al di sotto del punto centrale di fissazione ed in grado di segnalare temporalmente la rapida comparsa dello stimolo target (allerta). In altre prove non veniva presentato nessuno stimolo di warning. Tramite questo compito è quindi possibile valutare tre componenti attentive: l'Allerta, l'Orientamento ed il Controllo Esecutivo. Esse sono mediate, rispettivamente, da: Noradrenalina, Acetilcolina e Dopamina. In base agli effetti della tVNS sull'attivazione del locus coeruleus e sul conseguente rilascio di Noradrenalina, ci aspettiamo un effetto facilitatorio sulla componente di allerta.

RISULTATI:

Compito Cognitivo: Sono state calcolate le tre componenti di: allerta (data dalla differenza tra la condizione no cue e la condizione doppio cue); orientamento (data dalla differenza tra la condizione cue centrale e cue spaziale); controllo esecutivo (data dalla differenza tra la condizione incongruente e la condizione congruente). Le differenze per Tempi di Reazione TR e

per accuratezza sono state calcolate in modo tale per cui valori maggiori di questi indici corrispondono a meccanismi più efficaci di allerta, orientamento e controllo esecutivo. Sono state eseguite delle analisi della varianza ANOVA a misure ripetute RM aventi come fattori le Componenti attentive (3 livelli; Allerta, Orientamento, Controllo Esecutivo) e la Stimolazione (2 livelli, Sham, Attiva) sulle variabili dipendenti di tempi di reazione e Accuratezza.

Fase 1: Le analisi effettuate sui tempi di risposta hanno mostrato la significatività dall'interazione Componenti attentive X Stimolazione ($F_{2,78} = 3.33$, $p = 0.04$, $\eta^2 p = 0.08$). Le analisi posthoc dell'interazione hanno mostrato un aumento della componente di Allerta durante la stimolazione attiva (m: 55.55, se: ± 4.82) rispetto alla sessione di sham (m: 44.25, se: ± 3.56), **Figura 1**.

Le analisi effettuate sull'accuratezza non hanno mostrato alcun effetto significativo (all $p > .05$)

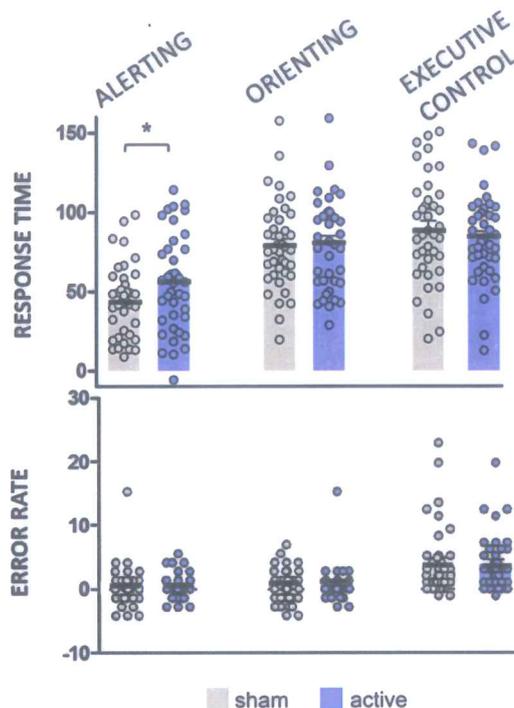


Figura 1

Effetto della stimolazione attiva (in violetto) o sham (in grigio) sulle componenti di allerta (a sinistra), orientamento (al centro), controllo esecutivo (a destra), in termini di tempi di risposta (pannello in alto) e di frequenza di errori (pannello in basso) Sono rappresentati in singoli punti la prestazione di ogni partecipante, in colonne la media di tutti i partecipanti. Le barre indicano l'errore standard. Gli asterischi indicano i confronti significativi ($p < .05$).

Fase 2: Le analisi preliminari effettuate sulle mediane dei tempi di risposta nei pazienti con TS hanno mostrato un effetto significativo della Stimolazione ($F_{1,8} = 15.70$, $p = 0.004$), ad indicare un vantaggio in seguito a stimolazione attiva rispetto a stimolazione sham. Abbiamo osservato una tendenza alla significatività dell'interazione Componenti attentive X Stimolazione ($F_{2,16} = 2.77$, $p = 0.09$). **Figura 2**

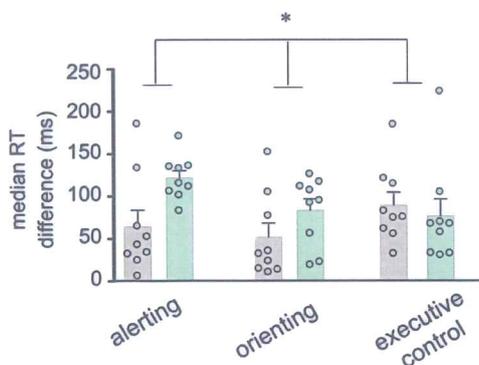


Figura 2

Effetto della stimolazione attiva (in verde) o sham (in grigio) sulle componenti di allerta (a sinistra), orientamento (al centro), controllo esecutivo (a destra), in termini di tempi di risposta dei pazienti con TS. Sono rappresentati in singoli punti la prestazione di ogni paziente in termini di mediana, il valore medio per le mediane di tutti i partecipanti. Le barre indicano l'errore standard. Gli asterischi indicano i confronti significativi ($p < .05$).

Non è risultato significativo l'effetto principale della Componente attentive ($F_{2,16} = 1.07, p=0.36$). Analisi esplorative preliminari sulla componente di allerta hanno permesso di osservare l'esistenza di una correlazione positiva tra la facilitazione indotta dalla tVNS attiva su quella sham (medie) ed il grado complessivo di severità dei tic, come misurato dalla YGTSS (**figura 3**), a suggerire maggiori effetti della stimolazione in presenza di una compromissione più grave.

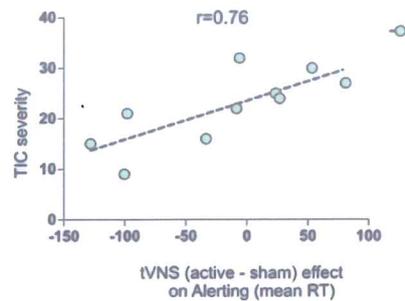


Figura 3

Scatterplot relativo alla correlazione tra la severità dei sintomi all'YGTSS (in ascissa) e la grandezza dell'effetto della stimolazione attiva su quella sham (differenza nelle medie, ns) per la componente di allerta in termini di RT.

Rispetto alla tollerabilità della stimolazione, abbiamo osservato che valori comparabili di discomfort si associavano alla stimolazione attiva e a quella sham, a suggerire un buon livello cecità alla stimolazione. In maniera cruciale, i valori medi delle sensazioni di discomfort erano bassi, a suggerire una buona tollerabilità della stimolazione (**Figura 4**).

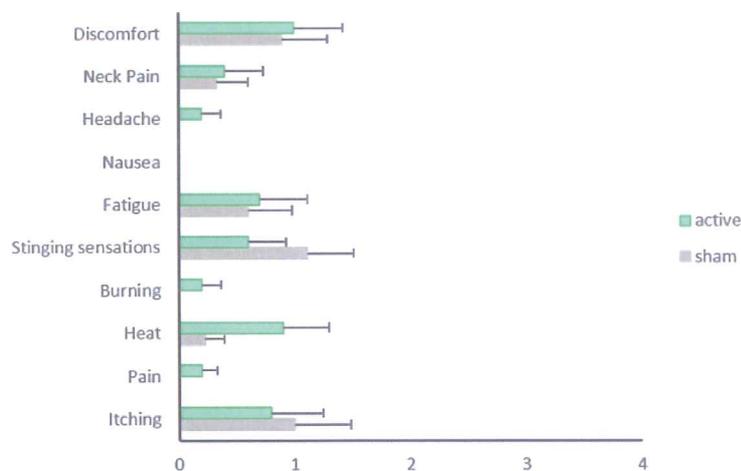


Figura 4. Valore medio delle intensità nelle sensazioni riportate dai pazienti durante la stimolazione attiva (in verde) e sham (in grigio).

CONCLUSIONI:

I risultati della nostra ricerca dimostrano che la stimolazione transcutanea del nervo vago ha un effetto di potenziamento delle funzioni legate al NE ed in particolare dell'allerta nella popolazione sana (fase 1). I risultati preliminari dello studio clinico (fase 2) sulla popolazione clinica hanno mostrato un effetto principale della stimolazione, che sembrerebbe facilitare in generale queste funzioni cognitivi in adolescenti con TS. Studi relativi alle terapie farmacologiche in pazienti con diagnosi di TS hanno riportato un effetto benefico della clonidina sia sulla riduzione dei tic che un miglioramento dell'attenzione soprattutto in pazienti con comorbidità di DDAI (Besag et al., 2021). In base ai risultati di questo studio ed alle evidenze presenti in letteratura, poiché la tVNS come la Clonidina influenza il sistema noradrenergico (Coull et al., 2001), aumentando la numerosità campionaria in studi successivi ci aspettiamo di confermare gli effetti positivi della stimolazione in questa popolazione. La situazione pandemica ha ostacolato l'inizio del reclutamento sia della

popolazione sana (fase 1) che dei pazienti (fase 2). Il ritardo nella raccolta dei dati per la verifica della tollerabilità dell'uso della tVNS come trattamento e le generali difficoltà nel reclutamento di pazienti durante la pandemia ha limitato la validità dei risultati dello studio 2 e non ci ha permesso di iniziare l'ultima fase, ossia il trattamento tramite sessioni ripetute di stimolazione tVNS per la riduzione di tic in pazienti con diagnosi di sindrome di Tourette.

Tuttavia, i dati fin qui raccolti su entrambe le popolazioni evidenziano un buon grado di tollerabilità. L'utilità di tali risultati, sia relativi alla popolazione sana sia relativi ai pazienti con TS, si estende al di là degli obiettivi del presente studio. Caratterizzare gli effetti della tVNS sulle componenti noradrenergiche permette di estendere l'applicazione di questa tecnica di stimolazione non invasiva al trattamento di molteplici condizioni caratterizzate da alterazioni a livello del NE (disturbi del neurosviluppo come l'ADHD e psichiatriche come ansia e depressione), con implicazioni che vanno al di là della presente ricerca e che meritano di ulteriori approfondimenti.

Bibliografia:

- Assenza, G., Campana, C., Colicchio, G., Tombini, M., Assenza, F., Di Pino, G., & Di Lazzaro, V. (2017). Transcutaneous and invasive vagal nerve stimulations engage the same neural pathways: In-vivo human evidence. *Brain Stimulation*, *10*(4), 853–854. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.005>
- Augustine, F., & Singer, H. S. (2019). Merging the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Tics. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, *8*(0), 595. <https://doi.org/10.5334/tohm.442>
- Besag, F. M., Vasey, M. J., Lao, K. S., Chowdhury, U., & Stern, J. S. (2021). Pharmacological treatment for Tourette syndrome in children and adults: What is the quality of the evidence? A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, *35*(9), 1037–1061. <https://doi.org/10.1177/026988112111032445>
- Coull, J. T., Nobre, A. C., & Frith, C. D. (2001). The Noradrenergic 2 Agonist Clonidine Modulates Behavioural and Neuroanatomical Correlates of Human Attentional Orienting and Alerting. *Cerebral Cortex*, *11*(1), 73–84. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.1.73>
- Diamond, A., Kenney, C., & Jankovic, J. (2006). Effect of vagal nerve stimulation in a case of Tourette's syndrome and complex partial epilepsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *21*(8), 1273–1275. <https://doi.org/10.1002/mds.20949>
- Du, J.-C., Chiu, T.-F., Lee, K.-M., Wu, H.-L., Yang, Y.-C., Hsu, S.-Y., Sun, C.-S., Hwang, B., & Leckman, J. F. (2010). Tourette Syndrome in Children: An Updated Review. *Pediatrics & Neonatology*, *51*(5), 255–264. [https://doi.org/10.1016/S1875-9572\(10\)60050-2](https://doi.org/10.1016/S1875-9572(10)60050-2)
- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(3), 340–347. <https://doi.org/10.1162/089892902317361886>
- Farmer, A. D., Strzelczyk, A., Finisguerra, A., Gourine, A. V., Gharabaghi, A., Hasan, A., Burger, A. M., Jaramillo, A. M., Mertens, A., Majid, A., Verkuil, B., Badran, B. W., Ventura-Bort, C., Gaul, C., Beste, C., Warren, C. M., Quintana, D. S., Hämmerer, D., Freri, E., ... Koenig, J. (2021). International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020). *Frontiers in Human Neuroscience*, *14*, 568051. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.568051>
- Finisguerra, A., Borgatti, R., & Urgesi, C. (2019). Non-invasive Brain Stimulation for the Rehabilitation of Children and Adolescents With Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*, *10*, 135. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00135>
- Frangos, E., Ellrich, J., & Komisaruk, B. R. (2015). Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain Stimulation*, *8*(3), 624–636. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.018>
- Grados, M., Huselid, R., & Duque-Serrano, L. (2018). Transcranial Magnetic Stimulation in Tourette Syndrome: A Historical Perspective, Its Current Use and the Influence of Comorbidities in Treatment Response. *Brain Sciences*, *8*(7), 129. <https://doi.org/10.3390/brainsci8070129>
- Sperling, W., Reulbach, U., Maihöfner, C., Kornhuber, J., & Bleich, S. (2008). Vagus Nerve Stimulation in a Patient with Gilles de la Tourette Syndrome and Major Depression. *Pharmacopsychiatry*, *41*(3), 117–118. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1062698>

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

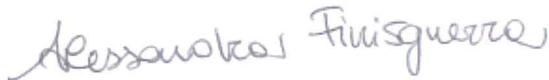
Il manoscritto è in fase di preparazione.

È stato pubblicato per la quindicesima edizione della conferenza mondiale dell'International neuromodulation society INS l'abstract:

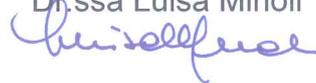
- Finisguerra, A., Ferrari, E., Oldrati, V., Butti, N., & Urgesi, C. (2022). PC002 / #978 ASSESSING THE EFFECT OF TRANSCUTANEOUS VAGUS NERVE STIMULATION ON COGNITION AND ITS POSSIBLE IMPLICATIONS FOR TOURETTE SYNDROME: A PILOT STUDY. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 25(7), S2. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.08.003>

Data, 23 Febbraio 2023

Il Responsabile del Progetto
Dr.ssa Alessandra Finisguerra



Il Legale Rappresentante
Dr.ssa Luisa Minoli



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
Dr.ssa Luisa Minoli

