



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità
(Bender et al., 2016)

Fondi 5 per mille ANNO 2018
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS E. Medea dell’Associazione La Nostra Famiglia

Codice fiscale: 00307430132

Sede legale: via don Luigi Monza, 1 22037 Ponte Lambro (Co)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: segreteria.scientifica@pec.emedeia.it

Dati del rappresentante legale: Luisa Minoli, nata il 14.01.1968 a Busto Arsizio (VA)

CF: MNLLSU68A54B300V

Titolo del progetto: Modulazione dei Meccanismi neurocognitivi dell’inibizione motoria nello sviluppo neurotipico ed in presenza di disturbi da Tic

Abstract dei risultati ottenuti:

Framework teorico. -La capacità di inibire risposte automatiche o inappropriate elicitate dai cambiamenti ambientali è essenziale per la sopravvivenza. Essa permette l’esecuzione di azioni dirette ad uno scopo tramite l’inibizione delle risposte e delle informazioni irrilevanti o interferenti con lo svolgimento di un compito ed è necessaria per efficaci interazioni sociali. Esiste una elevata variabilità interindividuale nel controllo inibitorio che si è visto essere in parte mediata da differenze nelle concentrazioni del neurotrasmettitore Gamma Aminobutyric Acid (GABA). La possibilità di agire sulla neurotrasmissione del GABA e di migliorare le funzioni cognitive ed il controllo inibitorio ha interessato diversi studi di ricerca di base ed in ambito clinico. Alterazioni a livello della neurotrasmissione del GABA (ma anche di Noradrenalina, NE) sono infatti presenti in diversi disturbi del neurosviluppo come ad esempio nel disturbo dello spettro autistico (ASD) e nella sindrome di Tourette (TS) e neurodegenerativi. A livello comportamentale le alterazioni a livello del GABA si rifletterebbero in prestazioni deficitarie in compiti sperimentali che indagano i processi inibitori come nei Go-No Go task, nei quali viene richiesto di rispondere ad una classe di stimoli (stimoli go) e di inibire la risposta per un’altra classe di stimoli (stimoli no go). Coerentemente si è osservato in persone con alti tratti autistici (subclinici) un deficit nella prestazione in compiti Go- No Go. Tuttavia, nella maggior parte degli studi le capacità di inibizione sono state valutate con stimoli simbolici come ad esempio forme geometriche che non rappresentano la complessità delle informazioni visive presenti nella vita quotidiana e potrebbero quindi non riflettere le abilità effettivamente messe in gioco nella vita reale. Caratterizzare la relazione tra le capacità inibitorie richieste nei contesti della vita reale e i tratti subclinici di autismo potrebbe permettere di comprendere meglio i meccanismi selettivamente compromessi in presenza di diversi disturbi del neurosviluppo.

-Trattamenti farmacologici con azione sulla neurotrasmissione del GABA rappresentano spesso il trattamento di elezione dei disturbi come ASD e TS. Recentemente, diverse tecniche di stimolazione non invasiva sono state proposte per indurre cambiamenti plastici e potenziare la riorganizzazione funzionale del cervello, e sono state proposte come alternative terapeutiche per il trattamento di diversi disturbi neurologici, psichiatrici e del neurosviluppo. Esse permettono di modificare l'attivazione delle reti corticali in maniera non invasiva, indolore e transitoria. Due tecniche in particolare, la Stimolazione Magnetica Transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation TMS) e la Stimolazione transcutanea del Nervo Vago (transcutaneous Vagus Nerve Stimulation, tVNS), sono particolarmente rilevanti per lo studio e per la modulazione della trasmissione GABAergica. La tVNS permetterebbe di modulare alcuni meccanismi di eccitazione ed inibizione corticale mediati da specifici recettori GABA e di modulare il rilascio di NE. Più dettagliatamente, alcuni studi suggeriscono che la stimolazione del nervo vago sia in grado di aumentare i livelli di GABA e di NE e di migliorare la performance in compiti/funzioni mediati da questi neurotrasmettitori. Nonostante l'elevato interesse sulle potenzialità della tVNS per modulare le funzioni legate alla NE o al GABA, i meccanismi di azione della tVNS e gli effetti sull'eccitabilità corticale sono stati scarsamente esplorati. Parallelamente, la TMS permetterebbe di misurare questi indici di attivazione ed inibizione corticale. Al tempo stesso, ci sono scarse evidenze sulla relazione diretta tra gli effetti a livello corticale della tVNS misurabili tramite TMS e gli effetti funzionali a livello cognitivo e comportamentale.

-Alterazioni a livello dei meccanismi di inibizione cortico-sottocorticale e ipereccitabilità della corteccia motoria sono stati riportati in pazienti con TS, nei quali ci sono state riportate anche delle alterazioni a livello del sistema noradrenergico. A partire da tali risultati sono stati intrapresi diversi tentativi di modulazione dell'eccitabilità corticale tramite TMS con risultati incoraggianti. 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). Nonostante le evidenze relative all'utilità della tVNS nella modulazione delle funzioni GABAergiche e Noradrenergiche, non sono ancora stati valutati gli effetti che tale stimolazione possa avere sul controllo inibitorio in pazienti con TS e disturbi da Tic (DT).

Nel presente progetto abbiamo svolto una serie di studi prevedenti il coinvolgimento di partecipanti adulti a sviluppo tipico finalizzata alla comprensione degli effetti della tVNS su funzioni legate a GABA (studio 1, 2) e a NE (studio 3, 4) a livello comportamentale ed a livello dei meccanismi di eccitazione ed inibizione corticale. Nello specifico, in un primo studio (studio 1), abbiamo validato ed utilizzato dei paradigmi ecologici atti ad indagare i processi di inibizione operanti su diversi livelli durante l'osservazione di immagini relative ad azioni della vita quotidiana. Nello studio 2 sono stati utilizzati dei protocolli di TMS ad impulso singolo e ad impulso appaiato allo scopo di valutare l'effetto della tVNS sui meccanismi di eccitazione ed inibizione corticale in relazione agli effetti comportamentali su un compito di apprendimento visuo-motorio. Nello studio 3 sono stati invece valutati gli effetti della tVNS sulle funzioni legate alla noradrenalina (quali le funzioni di allerta). In una seconda serie, costituita da due studi, il progetto prevedeva il coinvolgimento di adulti con una diagnosi di TS o DT per la valutazione degli effetti della tVNS sulle abilità misurate dai task sperimentali degli studi 1 e 3.

Studio 1. In un primo studio è stato validato un paradigma ecologico atto ad indagare i processi di inibizione operanti su diversi livelli (Bender et al., 2016), ossia a livello della selezione dello stimolo (response inhibition) ed a livello della selezione della risposta (response selection/interference inhibition, Bunge et al., 2002; Checa & Rueda, 2011) durante l'osservazione di immagini relative ad azioni della vita quotidiana. L'importanza della valenza ecologica del paradigma consiste nel poter misurare le abilità di controllo inibitorio in condizioni di complessità più simili a quelle inerenti a situazioni di vita quotidiana e a situazioni di interazione sociale. È importante poi considerare come questi due livelli di controllo inibitorio presenti nel paradigma si basino su componenti diverse di controllo volontario e di inibizione automatica. In modo cruciale, queste due componenti si è visto essere alterate in diversi disturbi come in TS (Kleimaker et al., 2020; Rawji et al., 2020), nella malattia di Parkinson (Beste et al., 2009) o nel Disturbo Ossessivo Compulsivo (Jahanshahi & Rothwell, 2017), con una compromissione selettiva della componente di soppressione dell'interferenza ma non di controllo volontario in TS (Rawji et al., 2020), con processi di selezione della risposta prevalentemente mediati dai gangli della base (Redgrave et al., 1999). È inoltre possibile che questi processi inibitori siano mediati in modo diverso da processi di inibizione corticale GABAA e GABAB mediati (Cirillo et al., 2018).

È stato testato un campione di 40 adulti a sviluppo tipico TD (30 donne, 21.3 ± 1.9 anni). Gli stimoli presentati consistevano in azioni di vita quotidiana raffiguranti un modello afferrare un oggetto (ad esempio una tazza di caffè) per portarlo alla bocca con l'intenzione di bere o per spostare la tazza di caffè. Le azioni erano inserite in un contesto che poteva suggerire l'intenzione del bere (la tazzina da caffè piena, in presenza di una tavola appena apparecchiata) o dello spostare (la tazzina di caffè vuota in presenza di una tavola da sparecchiare). In maniera cruciale, in contesto poteva fornire delle informazioni congruenti oppure incongruenti rispetto alle intenzioni suggerite dalla cinematica. Inoltre, gli stimoli sono stati filtrati in modo da contenere tutte le frequenze spaziali o selettivamente, solo basse (LSF) o solo alte frequenze spaziali (HSF) (Amoruso et al., 2020). L'elaborazione di tali informazioni visive richiederebbe, rispettivamente, il coinvolgimento della via dorsale e della via ventrale per il riconoscimento di azioni. Queste vie sarebbero diversamente utilizzate (in direzione di un maggiore utilizzo della via ventrale su quella dorsale) in presenza di autismo ed alti tratti autistici (quindi, indirettamente, in presenza di una maggiore compromissione dei meccanismi GABAergici). Il compito dei partecipanti consisteva nel rispondere ad una classe di stimoli (ad esempio azione indicativa dell'intenzione "bere") e di inibire la risposta per un'altra classe di stimoli (per l'azione suggestiva dell'intenzione "spostare"). Per svolgere questo compito dovevano basarsi in una sessione sull'intenzione suggerita dal contesto (discriminare le due azioni in base al contesto) e nell'altra sessione sull'intenzione suggerita dalla cinematica (discriminando le due azioni sulla base della cinematica) (**Figura 1**).

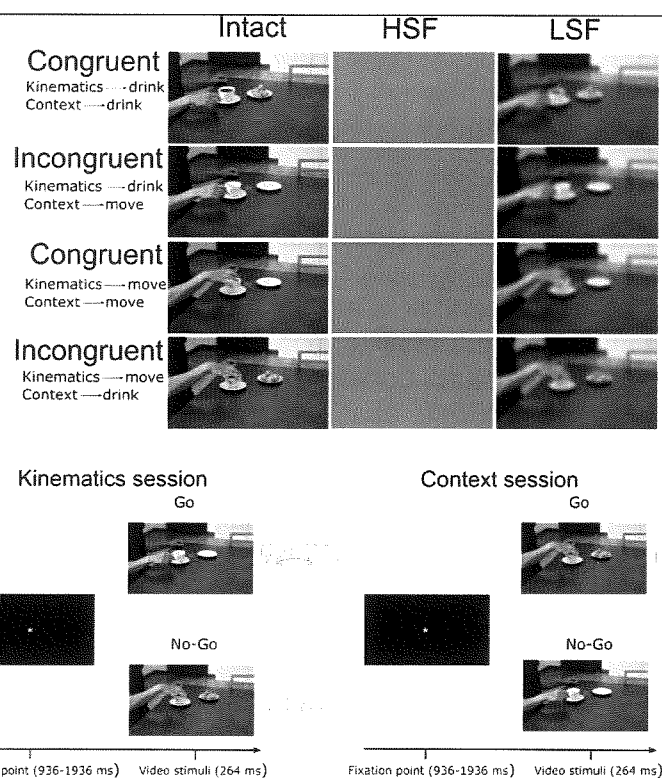


Figura 1: Pannello superiore. Esempio di video sperimentali raffiguranti le azioni nei contesti congruenti e incongruenti e presentati con tutte le frequenze spaziali o filtrati in modo da avere solo alte (HSF) o basse (LSF) frequenze spaziali (si veda Amoruso et al., 2020 per maggiori dettagli). Pannello inferiore: esempio di trial Go associato all'azione bere e No Go associato all'azione spostare, nella sessione in base alla cinematica nella quale il partecipante doveva rispondere indipendentemente dal contesto (a sinistra) ed in quella basata sul contesto nella quale il partecipante doveva rispondere indipendentemente dalla cinematica (a destra).

Al termine delle sessioni sperimentali i partecipanti sono stati invitati a compilare la versione italiana dell'Autism- Spectrum quotient (AQ, Baron-Cohen et al., 2001). È stato calcolato l'indice di facilitazione, consistente nella differenza in termini di facilitazione nella prestazione nelle prove congruenti rispetto a quelle incongruenti. Sono stati poi calcolate la percentuale di omissioni OM% e di falsi allarmi FA%. Rispetto all'indice di facilitazione è emerso che quando i partecipanti dovevano rispondere in base alla cinematica l'indice di facilitazione era minore per le LSF rispetto alle condizioni con stimolo intatto. Diversamente, quando i partecipanti dovevano rispondere in base al contesto l'indice di facilitazione era minore per le HSF rispetto alle condizioni con stimolo intatto e con LSF. Questi risultati suggerirebbero che la facilitazione contestuale con discriminazione in base alla cinematica utilizza prevalentemente le HSF mentre la facilitazione contestuale con discriminazione in base al contesto utilizza prevalentemente le LSF. Rispetto alla FA % è stato visto che quando il compito consisteva nel discriminare in base alla cinematica la FA% era minore per stimoli intatti rispetto a stimoli con HSF nelle condizioni congruenti; nelle condizioni incongruenti la FA% era minore per video LSF rispetto a video intatti e a video con HSF. Diversamente, quando il compito consisteva nel discriminare in base al contesto per le condizioni congruenti la FA% era minore per stimoli intatti che per stimoli con HSF e LSF; per condizioni incongruenti la FA% era maggiore per LSF rispetto a video intatti e HSF. Rispetto alla OM% si è visto che quando il compito consisteva nel discriminare in base alla cinematica sia per la condizione congruente sia per quella incongruente la OM% era maggiore per video HSF rispetto a video intatti e con LFS. Diversamente, quando il compito consisteva nel discriminare in base al contesto, nella condizione congruente la OM% era inferiore per stimoli intatti rispetto a HSF e LSF. Nella condizione incongruente, la OM% era maggiore per LSF rispetto alle condizioni intatti e alle HSF (**Figura 2**).

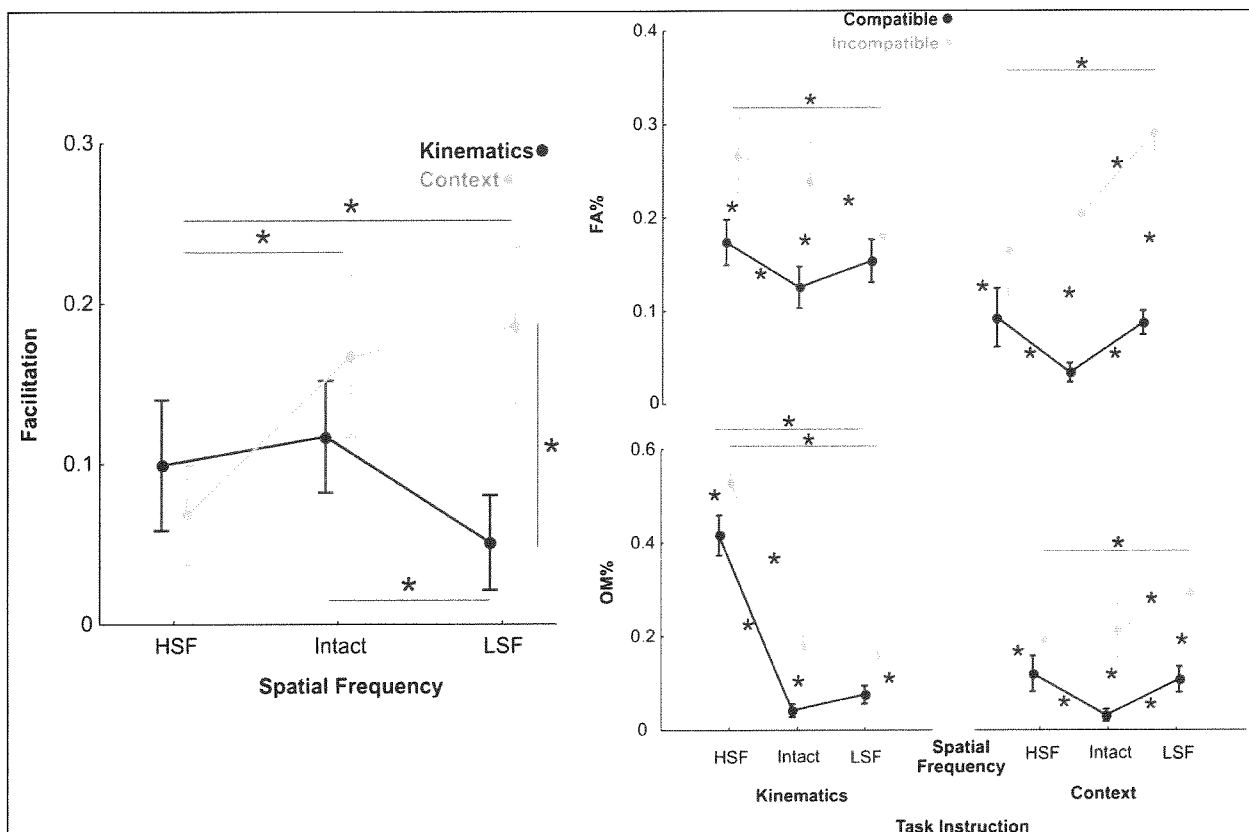


Figura 2. Sinistra. Modulazione dell'indice di facilitazione nella discriminazione in base alla cinematica (grigio scuro) o del contesto (grigio chiaro). Destra. Modulazione di FA% (in alto) e OM% (in basso) nelle condizioni congruenti (grigio scuro) e incongruenti (grigio chiaro) nella discriminazione in base alla cinematica (a sinistra) e in base al contesto (a destra) nelle tre condizioni di frequenza spaziale. Gli asterischi indicano confronti significativi a 0.05; le barre d'errore rappresentano i SEM.

Relativamente alla relazione con il quoziente autistico, analisi di regressione multipla hanno mostrato il seguente pattern di risultati:

Contextual Facilitation Index			
Subscales	β	t	p-value
Attention Switching	0.336	1.858	0.071
Attention to detail	-0.203	-1.309	0.200
Communication	-0.436	-2.109	0.042
Imagination	0.114	0.709	0.483
Social skills	0.321	1.569	0.126
Kinematics Facilitation Index			
Subscales	β	t	p-value
Attention Switching	-0.381	-2.237	0.032
Attention to detail	0.189	1.289	0.206
Communication	0.627	3.216	0.002
Imagination	0.204	1.341	0.189
Social skills	-0.338	-1.748	0.089

Tale pattern suggerirebbe degli effetti opposti sull'indice di facilitazione contestuale nelle sessioni basate sulla discriminazione di cinematica ed in quelle basate sulla discriminazione guidata dal contesto a seconda del punteggio nella sotto-scala di Comunicazione (con punteggi più alti legati ad una compromissione maggiore nelle abilità comunicative). Nello specifico, individui con maggiori deficit nelle abilità comunicative mostrerebbero una minore facilitazione in base al contesto quando viene chiesto loro di discriminare le azioni in base alla cinematica; mentre sarebbero più facilitati dalla cinematica quando viene chiesto loro di discriminare le azioni in base alle informazioni contestuali. Parallelamente individui con maggiori deficit nello switching attentivo sarebbero meno facilitati dalle informazioni cinematiche, quando viene chiesto loro di

focalizzarsi sul contesto.

Complessivamente, i risultati di questo studio suggeriscono che le abilità di inibizione (selezione dello stimolo), in termini di FA% e OM% sono influenzate dalla compatibilità contestuale, ossia dalle caratteristiche dello stimolo e dalla possibile competizione tra due risposte automatiche (selezione della risposta) anche quando tali caratteristiche sono irrilevanti per il compito da svolgere. Inoltre, le abilità di inibizione della risposta sono influenzate dalle frequenze spaziali: quando il compito richiede la discriminazione della risposta (e l'inibizione della risposta irrilevante) in base alla cinematica le difficoltà di inibizione dell'informazione contrastante (contestuale) sono maggiori quando gli stimoli contengono HSF. Diversamente, quando le istruzioni del task richiedono una discriminazione in base al contesto, le capacità inibitorie sono maggiormente messe alla prova in condizioni di incompatibilità (data dalla cinematica) per stimoli che contengono solo LSF. Questo sarebbe in linea con il fatto che HSF e LSF permetterebbero rispettivamente l'elaborazione delle informazioni contestuali e di quelle cinematiche. La relazione tra l'indice di facilitazione (legato all'inibizione dell'informazione sensoriale per la selezione della risposta) ed i tratti autistici in adulti a sviluppo tipico suggerisce che tale compito potrebbe essere adatto alla caratterizzazione dei deficit di inibizione in presenza di autismo. Infine, tecniche di neuromodulazione che agiscono sulla trasmissione del GABA potrebbero modulare tali abilità inibitorie. Il manoscritto del presente lavoro è in fase di preparazione. La possibilità di modulare il GABA tramite tvNS è stata indagata nello studio 2.

Studio 2. Allo scopo di caratterizzare gli effetti della tvNS sulle funzioni mediate dal GABA (Capone et al., 2015), in questo studio abbiamo misurato i cambiamenti a livello dei meccanismi di inibizione intracorticale nel breve (short interval intracortical inhibition, SICI, GABAA mediato) e nel lungo intervallo (long interval intracortical inhibition, LICI, GABAB mediato), di inibizione cortico spinale (il periodo corticale silente CPS, GABAB mediato), di eccitabilità corticospinale e di facilitazione intra-corticale. Per misurare questi indici sono stati utilizzati dei protocolli di Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) a singolo e a doppio impulso. La rilevazione di questi indici è stata fatta in una condizione di baseline, in seguito ad una sessione di tvNS attiva ed in seguito ad una sessione di tvNS sham, in un disegno within subject. La tvNS veniva sempre applicata a sinistra. In metà dei partecipanti la TMS è stata applicata sulla corteccia motoria di destra (controlaterale rispetto alla zona di applicazione della tvNS). Per l'altra metà essa veniva invece applicata a sinistra, ipsilateralmente rispetto al lato di applicazione della tvNS (**Figura 3**).

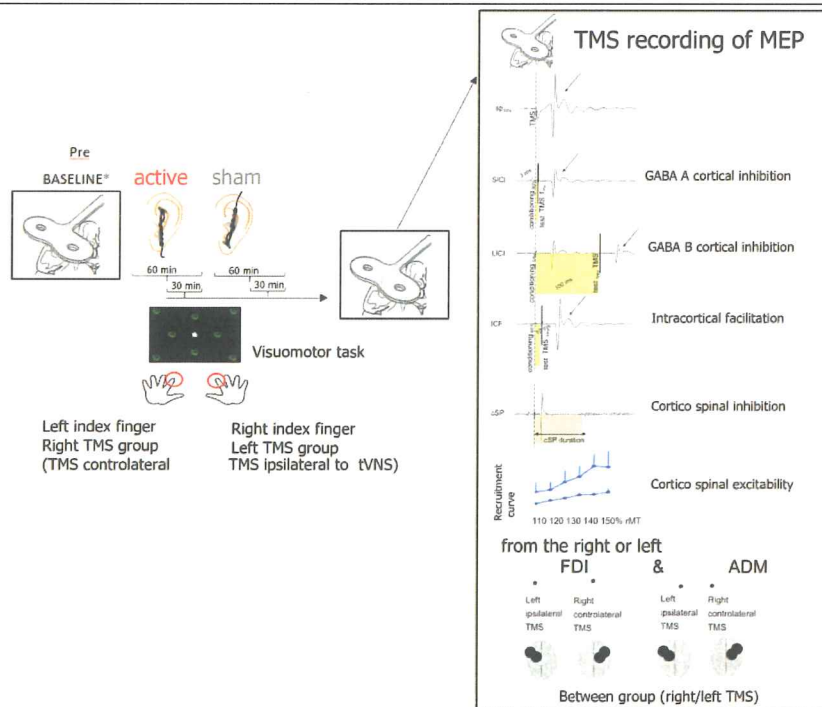


Figure 3. Sinistra: rappresentazione schematica della procedura. Destra: rappresentazione degli indici TMS registrati nelle tre sessioni.

Durante la tVNS ai partecipanti è stato richiesto di svolgere un compito visuomotorio computerizzato. Il compito consisteva nello spostare un foglio di carta presentato centralmente sullo schermo in un cestino preventivamente indicato dalla direzione di una freccia. La consegna era quella di eseguire il compito nel minor tempo possibile e tramite un movimento oneshot utilizzando soltanto l'indice della mano sinistra o della mano destra, ossia con la mano controlaterale rispetto alla corteccia dalla quale venivano registrati gli indici TMS (Figura 4). Questi ultimi sono registrati in corrispondenza del muscolo First Dorsal Interosseo (FDI), ossia dal muscolo primariamente coinvolto nell'esecuzione del movimento richiesto dal compito visuomotorio e del muscolo Abductor Digiti Minimi (ADM), come muscolo di controllo.

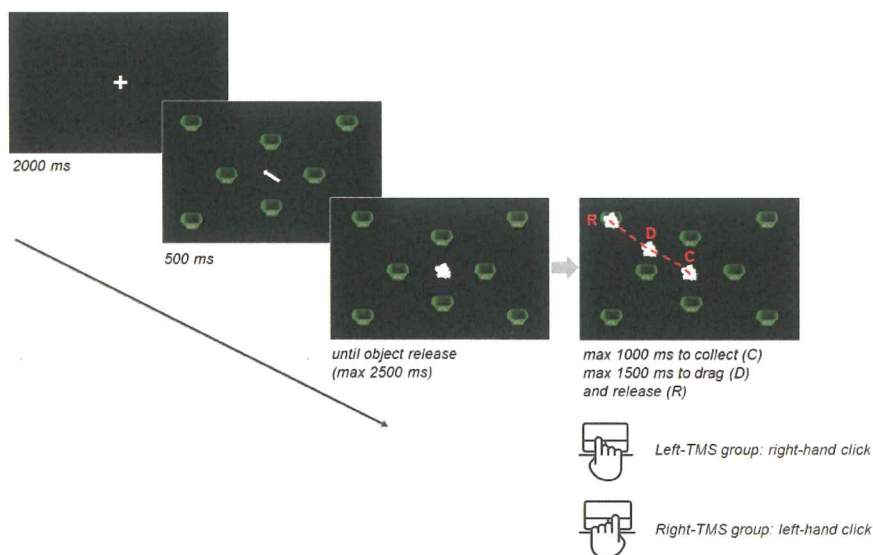


Figura 4. Rappresentazione schematica del compito visuomotorio

Sono stati testati 49 partecipanti adulti sani (età media 22.469 ± 3.803 anni, 29 donne). I risultati relativi al compito visuomotorio hanno evidenziato che nel gruppo che eseguiva il

compito con la mano destra durante la tvNS attiva ma non durante la tvNS sham la prestazione migliorava nell'ultimo blocco del task rispetto al precedente, a suggerire un effetto facilitatorio sull'apprendimento (Figura 5).

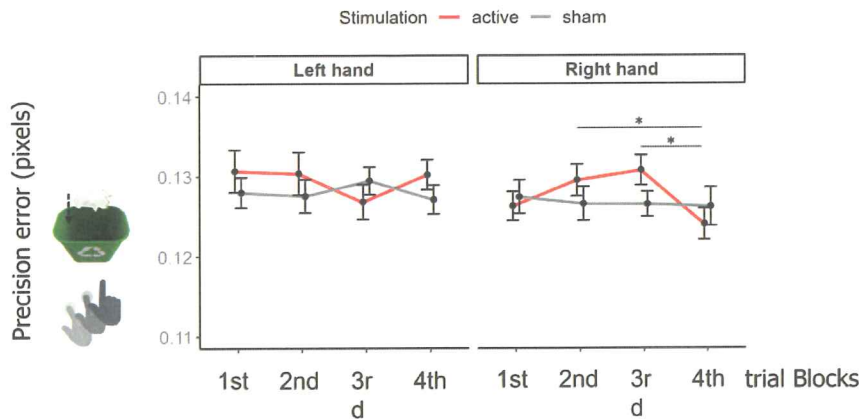


Figura 5. Risultati del compito visuomotorio relativi all'errore di precisione (i.e., la distanza tra la posizione di rilascio del target e la posizione target).

Rispetto agli indici di eccitabilità corticospinale e di facilitazione intracorticale non sono emersi effetti significativi legati alla stimolazione tvNS. In maniera significativa, abbiamo osservato un pattern di risultati diversi considerando gli indici di inibizione intracorticale GABAA e GABAB mediati. Rispetto al SICI (GABAA mediato) abbiamo osservato la significatività dell'interazione Muscle × Stimulation day × Gender × TMS Group ($F_{2,78} = 3.477$; $p = .035$; $\eta^2 = 0.081$). L'analisi dell'interazione separata per Genere ha mostrato per il gruppo di donne la significatività dell'interazione Muscle × Stimulation day interaction ($F_{2,46} = 5.167$; $p = .009$; $\eta^2 = .183$) dovuta all'aumento del SICI in seguito a tvNS attiva rispetto alla stimolazione sham e alla condizione di baseline indipendentemente dall'emisfero di stimolazione TMS e selettivamente per il muscolo coinvolto nel compito visuomotorio (FDI). Nel gruppo di uomini non sono emersi effetti significati (all $ps > 0.085$). Diversamente, non sono state osservate modulazioni sugli indici GABAB mediati (Figura 6).

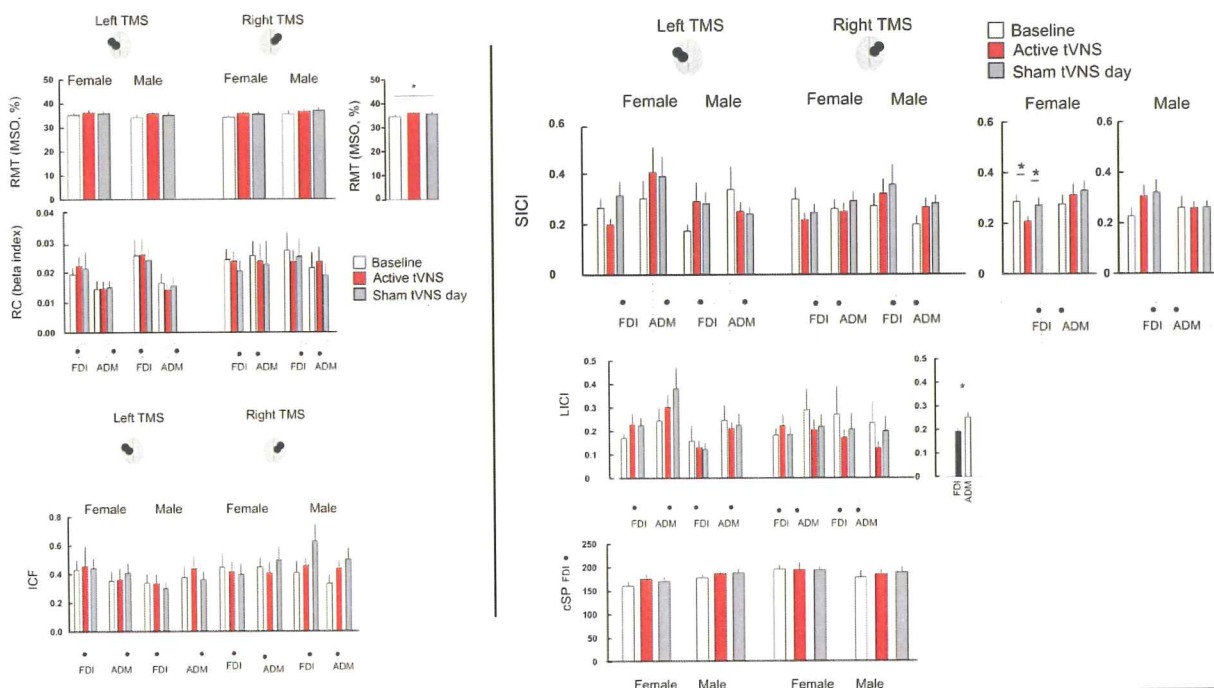


Figura 6. Sinistra: risultati relativi agli indici di eccitabilità corticospinale in termini di Resting Motor Threshold (RMT), pendenza della curva di reclutamento (RC), e di facilitazione intracorticale (ICF) nelle sessioni di Baseline in bianco, in seguito a stimolazione attiva in rosso e sham in grigio. Destra: risultati relativi agli indici di inibizione in termini di Short interval intracortical Inhibition (SICI), Long interval intracortical inhibition (LICI) e di inibizione corticospinale in termini di periodo corticale silente (cSP). Gli asterischi indicano i confronti significativi.

Complessivamente, è stato dimostrato un effetto della tVNS su indici GABAA mediati, mentre non sono state fornite evidenze a favore di un effetto su indici GABAB mediati. La tVNS sembrerebbe esercitare un effetto generalizzato su entrambi gli emisferi e non limitato all'emisfero controlaterale l'applicazione della tVNS (come supposto da studi precedenti (Gerges et al., 2024; Mertens et al., 2022; Van Midden et al., 2023). In maniera importante, è appurata una forte influenza legata al genere sugli effetti di tVNS, che sembrerebbero limitati al sesso femminile. La possibilità di controllare per lo stato di attivazione durante la tVNS, prevedendo ad esempio l'esecuzione di un compito specifico che ingaggi il sistema motorio, potrebbe ridurre la variabilità interindividuale e sottolineerebbe l'importanza di controllare temporalmente l'abbinamento della stimolazione con gli interventi riabilitativi e terapeutici. Il manoscritto è in fase di sottomissione.

Lo studio 3 ha invece permesso di comprendere in che modo la tVNS agisca su compiti mediati da altri neurotrasmettitori quali la Noradrenalina.

Studio 3. Sono stati valutati gli effetti della tVNS sulle funzioni di allerta, orientamento dell'attenzione e controllo esecutivo, mediati rispettivamente da noradrenalina, acetilcolina e dopamina. Utilizzando un disegno single-blind, sham-controlled, within-subject, sono stati analizzati gli effetti tVNS in 45 partecipanti adulti sani (36 donne, età media = 25.08, deviazione standard = 5.06 anni) durante l'esecuzione del compito Attention Network Test (ANT, Fan et al., 2002, 2012). L' ANT è un compito computerizzato messo a punto per indagare la funzionalità e l'indipendenza di tre network attentivi: allerta, orientamento e controllo esecutivo. In questo compito il partecipante deve rispondere in base alla direzione di una freccia centrale (lo stimolo target) che può essere presentato entro una stringa di frecce che puntano nella stessa direzione del target (condizione congruente) o in direzione opposta (condizione incongruente). La stringa di frecce può essere preceduto da un asterisco posto in alto o in basso rispetto al punto centrale di fissazione in grado di indicare la posizione spaziale (in alto o in basso) in cui comparirà la stringa di frecce contenente lo stimolo target (permettendo quindi l'orientamento spaziale dell'attenzione) o da un doppio asterisco indicante la rapida comparsa della stringa di frecce (che permetterebbe quindi di mettere il partecipante in uno stato di allerta data l'imminente comparsa dello stimolo target). Il funzionamento di queste componenti viene ricavato dalla misurazione della differenza nei tempi medi di reazione (RT) e nei tassi di errore (ER) nelle diverse condizioni sperimentali (congruente vs incongruente per il controllo esecutivo; cue spaziale vs cue centrale per l'orientamento spaziale; no cue vs doppio cue per la componente di allerta). Tutti i partecipanti hanno eseguito due sessioni simili, ad eccezione della condizione di stimolazione. Nella condizione di stimolazione attiva i partecipanti sono stati stimolati con tVNS applicata al trago, mentre nella condizione di stimolazione sham i partecipanti sono stati stimolati tramite con tVNS applicata al lobo (come sito di controllo privo di afferenze del nervo vago), entrambi dell'orecchio sinistro. In entrambe le sessioni è stata misurata la frequenza cardiaca dei partecipanti ed abbiamo indagato le sensazioni indotte dalla tVNS tramite appositi questionari e scale visivo analogiche per caratterizzare gli effetti della stimolazione in termini di sensazioni percepite e la tollerabilità della stimolazione e per inferire, indirettamente, la cecità dei partecipanti rispetto alla condizione di stimolazione (**Figura 7**).

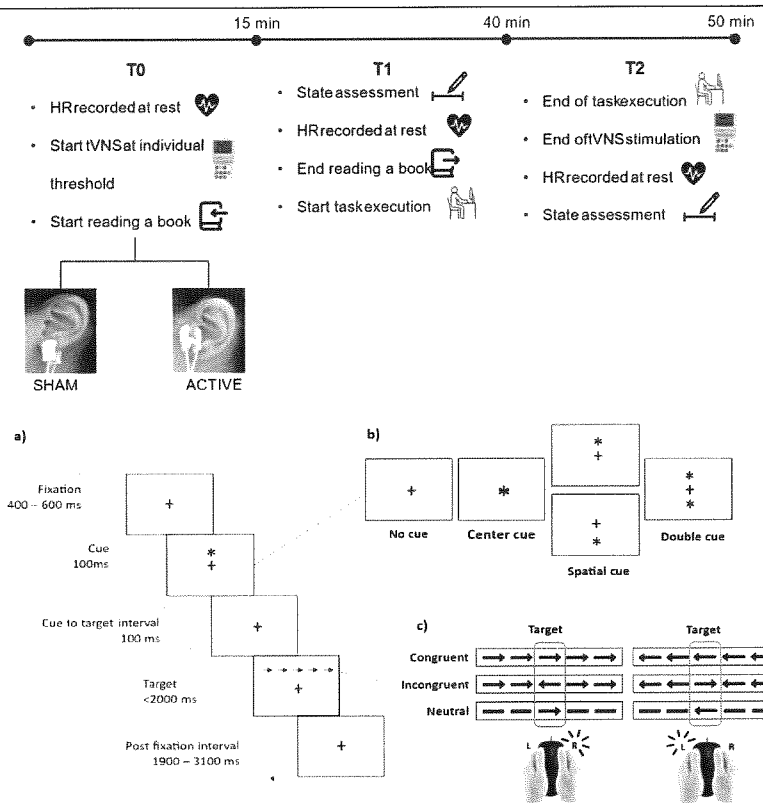


Figura 7. Pannello in alto: procedura sperimentale. Pannello in basso: struttura del task.

Per ottenere una misura specifica dell'influenza di tVNS sulle prestazioni dell'attività, abbiamo confrontato i punteggi in allerta, orientamento e controllo esecutivo delle due diverse condizioni di stimolazione in due ANOVA a misure ripetute 3 (componenti) x 2 (stimolazione), separatamente per le componenti calcolate sui tempi di reazione e sugli errori. Tre partecipanti sono stati esclusi in quanto outliers. I risultati sui tempi di risposta hanno evidenziato la significatività della duplice interazione ($F_{2,82} = 3.339$, $p = 0.038$, $\eta^2 = 0.07$), dovuto ad un aumento della componente di allerta nella condizione attiva ($m = 55.17 \pm 4.66$) rispetto alla condizione di stimolazione sham (45.52 ± 3.69 ; $p = .016$, **Figura 8**). Non sono emerse differenze significative per quanto riguarda l'analisi sulla percentuale di errori (tutti $ps > .05$). Non sono emerse differenze significative confrontando le sensazioni riportate dopo la stimolazione attiva o la stimolazione sham. In maniera differente, abbiamo osservato dopo stimolazione attiva ma non dopo stimolazione sham una riduzione della frequenza cardiaca (in linea con un effetto della tVNS di riduzione dell'attivazione simpatica). Nonostante la riduzione i valori erano comunque entro il range di frequenza normale (> 60 BPM).

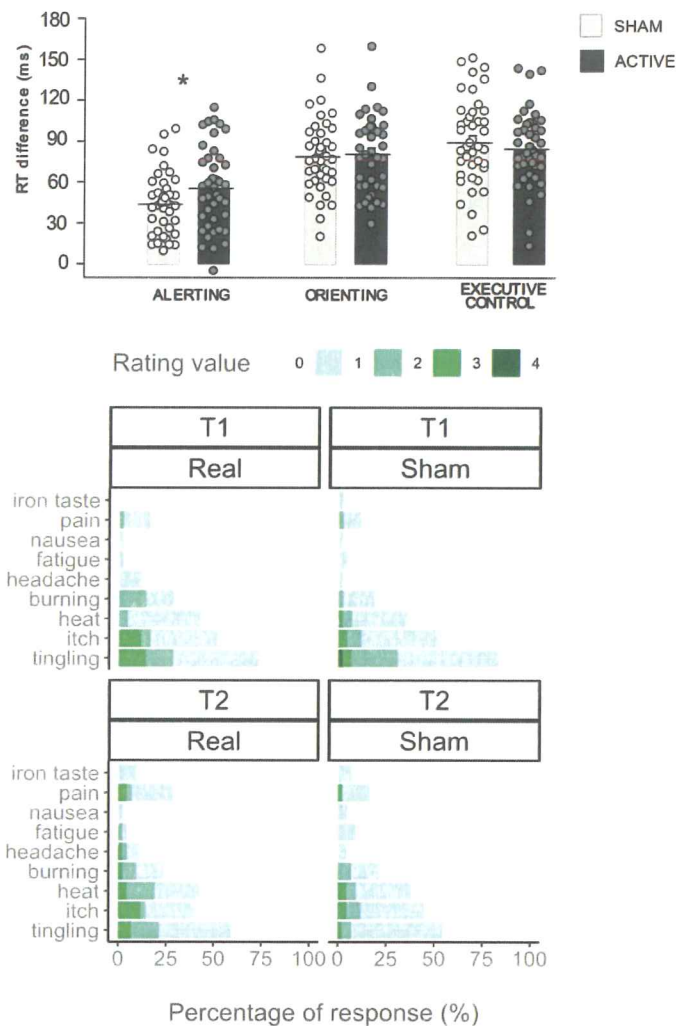


Figura 8. Pannello in alto: componenti di allerta, orientamento e controllo esecutivo durante la stimolazione sham (grigio chiaro) e attiva (grigio scuro); pannello in basso: percentuale di risposte 0, 1, 2, 3, 4 corrispondenti a livelli crescenti di intensità delle sensazioni (in riga) riportate a T1 e a T2 in seguito a stimolazione attiva e sham.

Questi risultati sarebbero in linea con un effetto facilitatorio della tVNS sulle funzioni mediate dalla noradrenalina, ma suggerirebbero al tempo stesso un effetto specifico sulle funzioni NE mediate, rispetto a quelle mediate da Acetilcolina e Dopamina. Il manoscritto è in fase di sottomissione.

Indagine degli effetti della tVNS nei disturbi da Tic e sindrome di Tourette.

Il reclutamento e lo screening dei pazienti, adolescenti ed adulti con TS e DT per l'applicazione del protocollo di tVNS sulle funzioni di inibizione comportamentale, controllo attentivo e controllo dei Tic è attualmente in corso. Al momento, sono stati reclutati e hanno concluso il protocollo 12 soggetti con TS e DT. Il protocollo è il medesimo utilizzato nello studio su adulti sani. Essendo il reclutamento ancora in corso, si sottolinea che quelle presentate di seguito sono analisi preliminari.

I tempi di reazione e il tasso di risposte errate sono stati sottoposti ad un'ANOVA a misure ripetute aventi le componenti (allerta, orientamento e controllo esecutivo) e la stimolazione (attiva e sham) come fattori ripetuti. I risultati preliminari sui tempi di risposta hanno evidenziato un effetto principale della stimolazione marginalmente significativo ($F_{1,11} = 4.45$, $p = 0.06$), dovuto ad una facilitazione della funzione attentiva nella condizione attiva ($m = 0.08$, $se \pm 0.02$) rispetto alla condizione di stimolazione sham ($m = 0.05$, $se \pm 0.02$), trainato principalmente dalla componente di orientamento (**Figura 9**).

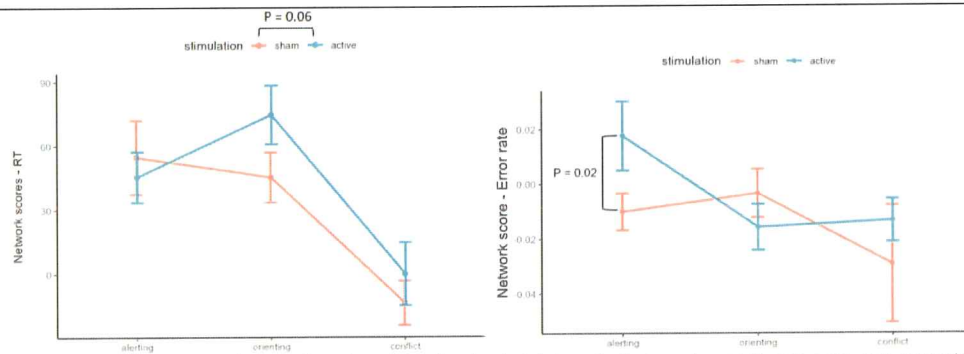


Figura 9 Il grafico a sinistra mostra media ed errore standard dei tempi di risposta medi per ogni componente (in asse x) e per condizione di stimolazione (attiva vs. sham). Il grafico a destra mostra media ed errore standard dell'error rate medio per ogni componente (in asse x) e per condizioni di stimolazione (attiva vs. sham).

L'analisi preliminare del tasso di errore ha evidenziato un'interazione significativa tra componenti e stimolazione ($F_{1,11} = 4.1$, $p = 0.04$). I confronti post-hoc hanno evidenziato come l'effetto sia dovuto ad una riduzione dell'allerta nella condizione attiva ($m = 0.02$, se ± 0.01) rispetto alla condizione di stimolazione sham ($m = -0.01$, se ± 0.01 ; p -value = 0.02). È da considerare come, a differenza di quanto osservato in adulti a sviluppo tipico, nei pazienti con TS la componente di allerta sembrerebbe, in condizioni di controllo (sham) più alta rispetto alle altre componenti. Premesso ciò, e considerando una possibile riduzione dell'allerta in seguito a stimolazione attiva rispetto a sham in questi pazienti, la tvNS sembrerebbe esercitare un effetto di normalizzazione su questa componente.

References

- Amoruso, L., Finisguerra, A., & Urgesi, C. (2020). Spatial frequency tuning of motor responses reveals differential contribution of dorsal and ventral systems to action comprehension. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(23), 13151–13161. <https://doi.org/10.1073/pnas.1921512117>
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 5–17.
- Bender, A. D., Filmer, H. L., Garner, K. G., Naughtin, C. K., & Dux, P. E. (2016). On the relationship between response selection and response inhibition: An individual differences approach. *Attention, Perception & Psychophysics*, 78(8), 2420–2432. <https://doi.org/10.3758/s13414-016-1158-8>
- Beste, C., Dziobek, I., Hielscher, H., Willemsen, R., & Falkenstein, M. (2009). Effects of stimulus-response compatibility on inhibitory processes in Parkinson's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 29(4), 855–860. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06621.x>
- Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Thomason, M. E., Vaidya, C. J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Immature Frontal Lobe Contributions to Cognitive Control in Children. *Neuron*, 33(2), 301–311. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00583-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00583-9)
- Capone, F., Assenza, G., Di Pino, G., Musumeci, G., Ranieri, F., Florio, L., Barbato, C., & Di Lazzaro, V. (2015). The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. *Journal of Neural Transmission*, 122(5), 679–685. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1299-7>
- Checa, P., & Rueda, M. R. (2011). Behavioral and Brain Measures of Executive Attention and School Competence in Late Childhood. *Developmental Neuropsychology*, 36(8), 1018–1032. <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.591857>
- Cirillo, J., Cowie, M. J., MacDonald, H. J., & Byblow, W. D. (2018). Response inhibition activates distinct motor cortical inhibitory processes. *Journal of Neurophysiology*, 119(3), 877–886. <https://doi.org/10.1152/jn.00784.2017>
- Fan, J., Bernardi, S., Van Dam, N. T., Anagnostou, E., Gu, X., Martin, L., Park, Y., Liu, X., Kolevzon, A., Soorya, L., Grodberg, D., Hollander, E., & Hof, P. R. (2012). Functional deficits of the attentional networks in autism. *Brain and Behavior*, 2(5), 647–660. <https://doi.org/10.1002/brb3.90>
- 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>
- Gerges, A. N. H., Graetz, L., Hillier, S., Uy, J., Hamilton, T., Opie, G., Vallence, A., Braithwaite, F. A., Chamberlain, S., & Hordacre, B. (2024). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation modifies cortical excitability in middle-aged and older adults. *Psychophysiology*, e14584. <https://doi.org/10.1111/psyp.14584>
- Jahanshahi, M., & Rothwell, J. C. (2017). Inhibitory dysfunction contributes to some of the motor and non-motor symptoms of movement disorders and psychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 372(1718), 20160198. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0198>
- Kleimaker, M., Kleimaker, A., Weissbach, A., Colzato, L. S., Beste, C., Bäumer, T., & Münchau, A. (2020). Non-invasive Brain Stimulation for the Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome. *Frontiers in Neurology*, 11, 592258. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.592258>
- Mertens, A., Carrette, S., Klooster, D., Lescauwae, E., Delbeke, J., Wadman, W. J., Carrette, E., Raedt, R., Boon, P., & Vonck, K. (2022). Investigating the Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Cortical Excitability in Healthy Males. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 25(3), 395–406. <https://doi.org/10.1111/ner.13488>
- Rawji, V., Modi, S., Latorre, A., Rocchi, L., Hockey, L., Bhatia, K., Joyce, E., Rothwell, J. C., & Jahanshahi, M. (2020). Impaired automatic but intact volitional inhibition in primary tic disorders. *Brain: A Journal of Neurology*, 143(3), 906–919. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa024>
- Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: A vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, 89(4), 1009–1023. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00319-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00319-4)
- Van Midden, V. M., Demšar, J., Pirtošek, Z., & Kojić, M. (2023). The effects of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation on cortical GABAergic and cholinergic circuits: A transcranial magnetic stimulation study. *European Journal of Neuroscience*, 57(12), 2160–2173. <https://doi.org/10.1111/ejn.16004>

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

Manoscritti in fase di preparazione:

- *Spatial Frequency Tuning of Inhibitory Control for Action Observation*. Bianco V., Finisguerra A., Amoroso L. & Urgesi C. (in fase di sottomissione)
- *Assessing the specificity of transcutaneous vagus nerve stimulation on Noradrenaline related cognitive components*. Boscarol S., Turchi L., Oldrati V., Ferrari E., Urgesi C. & Finisguerra A. (in fase di sottomissione)
- *Investigating the effects of transcutaneous Vagus Nerve Stimulation on motor cortex excitability and inhibition through paired-pulse Transcranial Magnetic Stimulation*. Boscarol S., Turchi L., Oldrati V., Urgesi C. & Finisguerra A. (in fase di sottomissione)

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>

Lo studio dal titolo "Investigating the effects of transcutaneous Vagus Nerve Stimulation on motor cortex excitability and inhibition through paired-pulse Transcranial Magnetic Stimulation" è stato presentato sottoforma di poster in occasione del XXXI Congresso nazionale della Società Italiana di Psicofisiologia e Neuroscienze Cognitive, tenutosi a Siena dal 9 all'11 Novembre, 2023.

Lo studio dal titolo "Exploring the effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on cognition in healthy adults and in patients with Tourette syndrome" è stato presentato sottoforma di minitalk in occasione del XXIX congresso dell'Associazione Italiana di Psicologia, che si è tenuto a Lucca dal 18 al 20 Settembre, 2023.

Data

15/10/2024

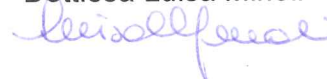
Il Responsabile del Progetto

Alessandra Finisguerra



Il Legale Rappresentante

Dott.ssa Luisa Minoli



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

Il Legale Rappresentante

Dott.ssa Luisa Minoli

