



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

RELAZIONE FINALE RICERCA FINALIZZATA

Istituto/D.I.	IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino		
Titolo ricerca	Presbyphagia: analysis of diagnostic criteria and identification of potential innovative treatments		
Responsabile	dott. Enrico Alfonsi		
Data convenzione	27/11/2012		
Cod. ricerca	RF-2010-2319745		
Data Inizio	01/12/2012	Data fine autorizzata	01/12/2015

Relazione Finale	Data Compilazione: 25/01/2016
-------------------------	-------------------------------

<p>A. Unità Operative partecipanti</p> <p>1) UO IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino (capofila) - resp. dott. Enrico Alfonsi (PI); 2) UO IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Ca' Granda - resp. prof. Alberto Priori; 3) UO Dipartimento di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano - resp. prof. Antonio Schindler 4) UO Servizio di Neurologia, Ospedale Nuovo Garibaldi, Catania - resp. dott. Domenico Restivo; 5) UO Dipartimento di Medicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche (BioNec), Università degli Studi di Palermo - resp. prof. Filippo Brighina</p>
--

<p>B. Obiettivi del progetto</p> <ul style="list-style-type: none"> - Migliorare la conoscenza sul cambiamento dalla presbideglutizione fisiologica alla presbifagia. - Definire meglio i criteri clinici e strumentali per la diagnosi strumentale tra presbifagia primaria e secondaria. - Definire la comparsa, i profili clinici e i meccanismi fisiopatologici della disfagia in persone anziane usando sia procedure diagnostiche convenzionali che nuove, che includono l'esame della deglutizione al letto del paziente (bedside swallowing exam, BSE), la valutazione nutrizionale, la valutazione clinica di un logopedista, questionari, la fibroendoscopica della deglutizione (FESS) e la valutazione elettrofisiologica della deglutizione. - Valutare se trattamenti innovativi come le stimolazioni elettriche e magnetiche (rTMS/TBS e la tDCS) possano migliorare i sintomi della presbifagia primaria e secondaria e se in particolari tipi di disfagia l'inculo di tossina botulinica possa essere efficace nel trattare tale sintomo.

<p>C. Metodologia applicata</p> <p>Studio prospettico su soggetti d'età superiore ai 64 anni, includendo una popolazione costituita da un gruppo di soggetti anziani sani (presbideglutizione), di pazienti con presbifagia primaria e di pazienti con presbifagia secondaria in cui sono stati inclusi pazienti con disfagie neurogene da vasculopatia cerebrale e pazienti con disfagie neurogene secondarie a sindromi parkinsoniane.</p>



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

In tale popolazione sono state eseguite valutazioni cliniche e strumentali convenzionali per l'inquadramento del tipo e della gravità della disfagia ("bed side examination", somministrazione di scale cliniche per la disfagia e la disabilità generale, valutazioni strumentali FEES, videofluoroscopia e manometria esofagea) e sono state eseguite anche valutazioni neurofisiologiche di studio dell'eccitabilità corticale sulla corteccia motoria e di valutazione elettrocinesigrafica della deglutizione orofaringea. In tali soggetti sono stati anche valutati a scopo diagnostico e terapeutico gli effetti prodotti sulla eccitabilità corticale e sulla deglutizione di due differenti modalità di stimolazione della corteccia motoria nelle aree di localizzazione dei muscoli implicati nella deglutizione: stimolazione transcranica diretta elettrica (tDCS) anodica e stimolazione transcranica magnetica ad alta frequenza, tipo "intermittent theta bursts stimulation" (iTBS). In un gruppo selezionato di pazienti presbifagici con deficit di rilasciamento dello sfintere esofageo superiore (SEF) è stata valutata l'efficacia dell'inoculo di tossina botulinica sullo SEF. Un ulteriore gruppo di pazienti ha eseguito una valutazione delle variazioni strutturali della massa gramma e magra corporea (DEXA) con valutazione del danno sarcopenico prima e dopo trattamento con iTBS.

E. Abstract Ricerca per la pubblicazione Internet

Sono state studiate le modificazioni fisiologiche della deglutizione orofaringea indotte dall'invecchiamento (presbideglutizione) e quelle fisiopatologiche legate a una vera e propria disfagia che compare senza una patologia di base, con il solo invecchiamento (presbifagia primaria) o in seguito a patologie, per lo più neurologiche, che causano disfagia (presbifagia secondaria). Sono stati valutati vari aspetti neurofisiologici legati alle modificazioni del controllo corticale motorio della deglutizione e aspetti elettrocinesigrafici sulle fasi orale e faringea della deglutizione nei pazienti con presbideglutizione primaria e secondaria. In questi pazienti sono poi stati esaminati gli effetti di terapie innovative che modificano l'eccitabilità della corteccia motoria quali le applicazioni di correnti elettriche dirette transcraniche (tDCS) e di stimolazioni magnetiche ad alta frequenza, di tipo eccitatorio, dette theta bursts intermittenti (iTBS). E, infine, in un gruppo di pazienti presbifagici che presentavano uno spasmo o un incompleto rilasciamento dello sfintere esofageo superiore è stato valutato l'effetto del trattamento con inoculo di tossina botulinica a livello di tale sfintere.

I risultati ottenuti mostrano che esiste una serie di anomalie nella deglutizione orofaringea anche in soggetti anziani sani rispetto a quelli più giovani, legate a fenomeni come il rallentamento, il deficit di forza dei muscoli della deglutizione e la riduzione della riproducibilità degli atti deglutitori. Inoltre la valutazione neurofisiologica dell'eccitabilità corticale non mostra differenze significative fra giovani ed anziani sani né sono presenti significative asimmetrie di eccitabilità delle strutture corticali motorie legate alla deglutizione fra i due emisferi. Invece, anomalie dell'eccitabilità corticale si evidenziano nettamente nelle presbifagie primarie e secondarie. Tali alterazioni funzionali hanno un corrispettivo neurofisiopatologico costituito da significative modificazioni dell'eccitabilità corticale, rispetto ai soggetti anziani sani. Tali modificazioni sono per lo più rappresentate da un'ipoeccitabilità della corteccia motoria legata alle attività della deglutizione. Le stimolazioni tDCS anodiche della corteccia motoria di soggetti anziani sani producono un'ipereccitabilità a livello delle aree connesse alla deglutizione su entrambi gli emisferi e la stimolazione tDCS catodica determina per lo più un effetto opposto di ipoeccitabilità di tali strutture.

Dal punto di vista clinico i disturbi della deglutizione delle presbifagie secondarie sembrano più importanti di quelli riscontrati nelle presbifagie primarie.

L'applicazione di stimolazioni tDCS anodiche e di iTBS sulle aree della corteccia motoria connesse alla deglutizione comportano nei pazienti presbifagici, sia in quelli con la forma primaria, sia in quelli



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

con la forma secondaria, un miglioramento del quadro clinico della disfagia e la modifica di alcuni parametri funzionali elettrocinesigrafici connessi al miglioramento clinico stesso, quali un aumento della riproducibilità degli atti deglutitori. In un campione limitato di pazienti presbifagici si è anche potuto osservare che la stimolazione della corteccia motoria con iTBS determina un recupero nell'assetto nutrizionale del paziente contribuendo a ridurre la sarcopenia, mediante un aumento della massa grassa e del peso globale del paziente disfagico.

I pazienti con presbifagia primaria presentano con frequenza più elevata di quelli con presbifagia secondaria un incompleto rilasciamento dello sfintere esofageo superiore.

Nei paziente presbifagici, in cui è documentabile con indagini elettromiografiche, FEES, manometrie esofagee e VFS un incompleto rilasciamento dello sfintere esofageo superiore, il trattamento con inoculo di tossina botulinica sul muscolo cricofaringeo di un lato determina un significativo miglioramento nella maggioranza dei casi. I differenti studi eseguiti hanno mostrato come il confine fra la presbideglutizione e le presbifagie può essere meglio definito con metodiche elettrofisiologiche come l'indagine elettrocinesigrafica della deglutizione. Tale indagine può essere eseguita con facilità e consente di discriminare i confini fra la fisiologia e la fisiopatologia della deglutizione orofaringea nel paziente anziano. Interessanti prospettive future sembrano aprirsi con l'applicazione delle stimolazioni corticali sulle aree della deglutizione. Tali stimolazioni potrebbero rappresentare mezzi efficaci nel facilitare i processi di recupero lesionale o migliorare l'efficienza funzionale del sistema nervoso centrale nel controllo della deglutizione riducendo gli effetti deleteri della degenerazione del tessuto cerebrale legata all'invecchiamento.

F1. Prodotti della Ricerca (correlati al progetto)

Partecipazione a convegni:

1. E. Alfonsi. Lettura didattica al XV Congresso Nazionale della Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN), 16-18/4/2015 (Novara): *“Disfagia: valutazione e impostazione diagnostica”*.
2. E. Alfonsi. Lettura magistrale al 3rd European Congress of NeuroRehabilitation 2015 1-4/12/2015, Vienna (Austria): *“Electrophysiological approach to the diagnosis of dysphagia: implications for botulinum toxin treatment”*.
3. E. Alfonsi. Lettura didattica al 1° Congresso Nazionale LIMPE-DISMOV, 28-30/9/2015 (Torino): *“Inquadramento e trattamento della disfagia nei disturbi del movimento e nelle demenze”*.

Corsi di Formazione/Organizzazione Convegni

4. Corso di Formazione sul campo *“La disfagia neurogena: teoria e pratica”*- IRCCS Mondino 14/11/2014
5. Convegno *“Dysphagia 2015 - Screening, inquadramento e trattamento delle disfagie neurogene”* V Edizione - IRCCS Mondino 8-10/10/2015

F.2 Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

- Alfonsi E, Cosentino G, Mainardi L, Schindler A, Fresia M, Brighina F, Benazzo M, Moglia A, Alvisi E, Fierro B, Sandrini G. Electrophysiological Investigations of Shape and Reproducibility of Oropharyngeal Swallowing: Interaction with Bolus Volume and Age. *Dysphagia*. 2015; 30(5):540-50

- Cosentino G, Alfonsi E, Brighina F, Fresia M, Fierro B, Sandrini G, Schindler A, Valentino F, Fontana D, Priori A Transcranial direct current stimulation enhances sucking of a liquid bolus in healthy humans.. *Brain Stimul*. 2014; 7(6):817-22