

# Avvio dello Studio multicentrico sull'efficacia della stimolazione elettrica transcranica sul recupero motorio dopo ictus

Alessandro GALLO

Direttore Generale, Springer Healthcare Italia

Springer Healthcare, in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER), sta portando avanti una campagna per promuovere l'importanza degli studi clinici randomizzati non solo per i Medici Fisiatri (gli specialisti in Medicina Fisica e Riabilitativa), ma anche a beneficio dei Medici di Medicina Generale e dei pazienti. Questo ciclo di contributi sarà pubblicato sia sull'organo ufficiale della società MR - *Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa* sia all'interno della sezione "Fisiatria e Riabilitazione" della testata registrata *Medici Oggi*, pubblicata da Springer Healthcare.

Il 30 gennaio 2020 ha avuto luogo a Milano, presso l'Istituto Redaelli, il primo incontro di avvio dello "Studio multicentrico sull'efficacia della stimolazione elettrica transcranica sul recupero motorio dopo ictus", promosso dalle Società Scientifiche Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER) e Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN) e coordinato dalla dottoressa Donatella Bonaiuti, membro del Consiglio di Presidenza della SIMFER.

L'obiettivo principale dello studio è valutare l'efficacia di tre settimane di trattamento con stimolazione elettrica transcranica (tDCS) nel potenziare i risultati della riabilitazione motoria convenzionale per pazienti con ictus. Le possibili criticità attese per questo studio, segnalate in studi multicentrici già avviati dalle stesse Società Scientifiche finora sono state legate principalmente alla difficoltà di reclutamento di un numero sufficiente di pazienti e alle potenziali difficoltà nella registrazione

corretta e uniforme dei dati, elemento che può rappresentare un notevole carico di lavoro per i centri coinvolti.

Il protocollo dello studio è stato registrato su Clinicaltrials.gov con il riferimento NCT04166968. Nel corso degli ultimi 15 anni<sup>1</sup>, la registrazione di un protocollo per uno studio clinico randomizzato è diventata essenziale per limitare il rischio di *bias*<sup>2</sup> e fare in modo che gli obiettivi della sperimentazione siano chiari sin dall'inizio a tutti gli *stakeholder* coinvolti. All'interno del protocollo sono inseriti elementi essenziali alla buona riuscita dello studio quali, ad esempio, i siti coinvolti, gli *outcome* primari e secondari, il numero di pazienti, i gruppi di intervento/controllo previsti, i criteri di inclusione ed esclusione, i criteri per la randomizzazione, la definizione delle modalità per garantire il doppio cieco, le metodologie utilizzate per la valutazione degli *outcome* e le tempistiche per il *follow up*.

Tale registrazione è inoltre richiesta dalla gran parte delle più importanti riviste scientifiche indicizzate<sup>3</sup> e impattate e, in caso di successiva pubblicazione, è un elemento fondamentale per poter garantire la pubblicazione dei risultati dello studio. Il protocollo dello studio è stato stilato seguendo le linee guida SPIRIT (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*)<sup>4</sup>.

## Che cos'è l'elettrostimolazione e come si effettua?

La stimolazione transcranica con correnti dirette (*transcranial direct current*

*stimulation*, tDCS<sup>5</sup>) è una metodologia di stimolazione cerebrale non invasiva che prevede l'applicazione sullo scalpo di elettrodi che diffondono una corrente continua di bassa intensità non percepibile dal paziente stimolato. La tDCS ha dimostrato di essere in grado di indurre modificazioni, in termini di plasticità corticale, che possono perdurare oltre il periodo di stimolazione<sup>6</sup>. Dato questo potenziale, c'è attualmente un crescente interesse nell'applicazione di tale metodica in ambito terapeutico, per ridurre i deficit motori nei pazienti con lesioni cerebrali.

Si prevede di condurre uno studio longitudinale prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato in doppio cieco, a gruppi paralleli. Lo studio prevede la randomizzazione dei pazienti in tre bracci paralleli:

- Gruppo di Controllo: trattamento neuromotorio + sham
- Gruppo Sperimentale 1: trattamento neuromotorio + tDCS a stimolazione catodica sull'emisfero sano
- Gruppo sperimentale 2: trattamento neuromotorio + tDCS a stimolazione anodica sull'emisfero lesio

## Perché questo studio è da considerarsi longitudinale prospettico?

Si prevede di effettuare cinque valutazioni durante l'utilizzo della stimolazione per ogni paziente, nel corso del tempo:

1. Valutazione al T0: prima del trattamento di stimolazione/riabilitazione (baseline)
2. Valutazione al T1: alla fine della prima settimana (dopo la 5 sessione)

3. Valutazione al T2: alla fine della seconda settimana (dopo la 10ma sessione)
4. Valutazione al T3: alla fine del trattamento (dopo la 15ma sessione)
5. Valutazione al T4: *follow-up* dopo 90 giorni.

Valutazione dei soggetti inclusi al T0: l'efficacia dei trattamenti di stimolazione sarà valutata in base alle prestazioni dei pazienti in alcune scale di misura somministrate in diversi momenti dello studio.

### Come e con che modalità, in questo studio, sarà gestita la randomizzazione?

Il processo di "randomizzazione"<sup>7</sup> prevede l'assegnazione di ciascun paziente che rispetti i criteri di inclusione e esclusione all'interno di uno dei bracci che sarà oggetto della sperimentazione (in questo studio, l'assegnazione avviene in remoto dal centro di randomizzazione attraverso comunicazione via posta elettronica, in seguito alla segnalazione delle caratteristiche del paziente). Il centro di randomizzazione attribuirà una serie di numeri alle variabili "trattamento reale" e "trattamento placebo", mentre l'operatore del centro riabilitativo (valutatore) sarà a conoscenza del numero associato al paziente, ma non del tipo di stimolazione associata allo stesso. In tal modo, sia l'operatore che effettua il trattamento, sia il paziente non conoscono qual è l'assegnazione.

### Quali accorgimenti sono stati indicati per svolgere lo studio in condizioni di "doppio cieco"?

Per evitare eventuali "bias" da parte dell'investigatore e dei pazienti, questo meccanismo prevede il "masking" degli interventi di elettro-stimolazione attraverso il caricamento di 3 diversi protocolli (stimolazione anodica, catodica e sham/placebo) che saranno programmati e inseriti nel *device* prima dell'avvio della stimolazione. Un ricercatore attribuirà una serie di numeri a "trattamento reale" e "trattamento placebo", mentre un secondo ricercatore (valutatore) saprà il numero associato al paziente

ma non il tipo di stimolazione associata allo stesso. Né il fisioterapista che ha in carico il paziente, né i pazienti saranno al corrente della tipologia del trattamento che sarà utilizzato.

### Che cosa si intende, in questo studio, per "sham/placebo" *intervention* e come sarà somministrata?

I pazienti che saranno randomizzati alla ricezione della stimolazione *sham/placebo* riceveranno comunque il trattamento neuromotorio standard e non saranno penalizzati rispetto agli altri. Lo studio clinico è stato approvato dal comitato etico dell'IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli che è il sito pilota e non sono previsti rischi derivanti dalla partecipazione allo studio. Il protocollo *sham/placebo* prevederà l'attivazione degli elettrodi per 10 secondi. Successivamente, il paziente non sarà esposto a stimolazione, diversamente dagli altri due protocolli (anodico e catodico), poiché il *device* non trasmetterà corrente per 20 minuti. Al termine del trattamento sarà prevista una riattivazione degli elettrodi per ulteriori 10 secondi. La stimolazione di per sé non determina né effetti positivi né effetti potenzialmente nocivi, ma predispone il tessuto a stimolazioni successive come l'apprendimento motorio legato al trattamento riabilitativo. La responsabilità di un buon risultato dello studio, successivamente all'intervento, è anche del paziente (se mostrerà una buona *compliance* agli esercizi proposti). Il rischio di *bias* potrà essere più o meno elevato nella misura in cui gli effetti positivi o negativi dipenderanno da quanto si farà fatto nel corso del tempo.

Alla giornata hanno partecipato circa una quarantina di professionisti sanitari (Medici Fisiatri, Psicologi, Logopedisti e Specializzandi in Medicina Fisica e Riabilitativa) provenienti da tutta Italia, Direttori o professionisti dei 28 Centri che hanno aderito alla ricerca. Il *Principal investigator* professor Carlo Miniussi, professore ordinario di Fisiologia Umana e Direttore

del Centro Interdipartimentale Mente/Cervello dell'Università degli Studi di Trento, e il dottor Mauro Mancuso, Direttore della UOC Recupero e Rieducazione Funzionale dell'Azienda USL Toscana Sud Est., insieme alla dottoressa Donatella Bonaiuti, hanno illustrato e chiarito la metodologia di trattamento e di registrazione dei casi da seguire.

Infatti, nel corso della giornata sono stati effettuati i necessari approfondimenti per favorire una corretta comprensione del protocollo da parte di tutti gli *stakeholder* coinvolti, in particolare per quanto concerne l'utilizzo di diverse scale di valutazione qualitativa nell'interazione con i pazienti in particolare:

- *Fugl-Meyer Assessment*, utilizzata per valutare la *performance* del recupero dell'arto superiore<sup>8</sup> <https://www.youtube.com/watch?v=B-70qDf13LyA>
- *Box and Blocks test*: abilità nel manipolare cubi in 15 secondi <https://www.youtube.com/watch?v=O-OC6G3vO1kw>
- *L'Indice di Barthel*, che misura le *performance* nelle attività della vita quotidiana (ADL) <https://www.youtube.com/watch?v=FRmwRqgIJsM>
- *10 Meter Walking Test*, per la misurazione della velocità del cammino (il paziente deve camminare 10 metri e il valutatore cronometra il tempo) <https://www.youtube.com/watch?v=vKhgHOFCamU>

La dottoressa Laura Abbruzzese, Psicoterapeuta e Specialista in Neuropsicologia, ha mostrato e commentato alcuni video esplicativi sulla classificazione dei disturbi cognitivi. Tali scale saranno utilizzate, con finalità categoriali, in particolare l'*Oxford Cognitive Screen*<sup>9</sup>, strumento valido per lo *screening* ma non per la valutazione dei domini cognitivi. Tale scala è utilizzata per la *clusterizzazione* dei pazienti. La scala è stata tradotta in italiano, tarata su popolazione italiana e validata ufficialmente anche dall'Università di Oxford<sup>10</sup>.

Si è suggerito anche l'utilizzo dell'*NIH Stroke Scale*<sup>11</sup>, come suggerito dalle linee guida del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*<sup>12</sup>.

*(La lista delle scale menzionate non include in maniera esaustiva tutte quelle che saranno utilizzate nello studio; per consultare il dettaglio completo si rimanda al protocollo).*

## Bibliografia

- Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Rajakanan T. Update on Trial Registration 11 Years after the ICMJE Policy Was Established. *N Engl J Med.* 2017;376(4):383–391.
- Chan, A.-W. et al. “SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials.” *Annals of Internal Medicine* 158.3 (2013): 200–207.
- International Committee for Medical Journals Editors (ICMJE) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals – December 2019 update <http://www.icmje.org/recommendations/> (ultimo accesso online 2 febbraio 2020)
- Chan An-Wen, Tetzlaff Jennifer M, Gøtzsche Peter C, Altman Douglas G, Mann Howard, Berlin Jesse A et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials *BMJ* 2013; 346
- Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner’s Guide for Design and Implementation. *Front Neurosci.* 2017;11:641. Published 2017 Nov 22
- Fonteneau, Clara et al. “Sham tDCS: A Hidden Source of Variability? Reflections for Further Blinded, Controlled Trials.” *Brain Stimulation* 12.3 (2019): 668–673.
- McPherson, G.C., Campbell, M.K. & Elbourne, D.R. Use of randomisation in clinical trials: a survey of UK practice. *Trials* 13, 198 (2012)
- Singer, Barbara, and Jimena Garcia-Vega. “The Fugl-Meyer Upper Extremity Scale.” *Journal of Physiotherapy* 63.1 (2017): 53–53
- Mancuso, M., Varalta, V., Sardella, L. et al. *Neurol Sci* (2016) 37: 1713
- Sito italiano OCS [http://www.ocs-test.org/?page\\_id=155](http://www.ocs-test.org/?page_id=155) – ultimo accesso 3 febbraio 2020)
- NIH Stroke Scale Training Video tutorial <https://www.youtube.com/watch?v=x4b-jXqtfn6k> (ultimo accesso 2 febbraio 2020)
- Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke* (2017) Vol. 48, No. 2, 11