RIFORMULAZIONE PROGETTO DI STUDIO

"Stimolazione cerebrale non invasiva mediante tDCS nel disordine di coscienza dopo grave cerebrolesione acquisita".

Come previsto nel draft presentato alla Fondazione di Sardegna il progetto verra' realizzato in partnership con l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara.
La riformulazione è basata sulla necessità di ridurre i costi previsti sulla base di

- Acquisizione di uno strumento EEG a 32 canali invece che a 64 canali
- Riduzione ad un numero di 10 pazienti da arruolare e quindi riduzione dell'impegno di personale borsista e di personale dipendente da dedicare alla ricerca in quota oraria settimanale (l'affiliazione con l'azienda ospedaliera di Ferrara e l'introduzione di un disegno di studio crossover non precludera' la significatività dei dati ottenuti)
- Riduzione a 5000 euro la disponibilità di finanziamento per una borsa di studio part time per 12 mesi
- Contenimento delle spese accessorie (viaggi, presentazioni, materiale di consumo)

Disegno dello studio e metodi:

1. Disegno dello studio

Questo è uno studio randomizzato controllato, in doppio cieco, che coinvolgerà soggetti con disordine dello stato di coscienza.

2. Selezione dei soggetti

Verranno arruolati 10 soggetti con disordine dello stato di coscienza (Stato Di Minima Coscienza e Sindrome della vigilanza non responsiva). I soggetti reclutati verranno assegnati ad uno dei due gruppi di trattamento attraverso randomizzazione:
- tDCS real (gruppo sperimentale)
- tDCS sham (gruppo di controllo)

Criteri di inclusione:

- maschi e femmine di età > 18 anni e < 70 anni
- diagnosi di disordine dello stato di coscienza classificata come stato di minima coscienza (MCS) o sindrome della vigilanza non responsiva, secondo Giacino 2002 [1-2]
- eziologia traumatica, vascolare ed anossica entro 6 mesi dall'evento acuto.

SC NEURORIABILITAZIONE
Blocco M dell'Ospedale San Martino
Via Fondazione Rockfeller, Oristano

Tel. 0783320185-6-7-8
neuroriabilitazione.or@asloristano.it

Criteri di esclusione:

- controindicazioni alla tDCS quali: la presenza di impianti metallici che possono essere stimolati, mal posizionati o surriscaldati dalla corrente elettrica
- presenza di craniolacunie
- malattie cardio-polmonari, renali, epatiche di grado severo
- gravidanza

3. Arruolamento dei soggetti

I soggetti verranno reclutati tra i pazienti che accedono alla SC Neuroriabilitazione ATS-ASSL Oristano (provenienti dai reparti di terapia intensiva o altri reparti per acuti).
I familiari dei soggetti eleggibili verranno intervistati preliminarmente per verificarne i requisiti di inclusione. I familiari o il tutor legale firmeranno un consenso informato prima di ogni valutazione o trattamento; una copia del consenso verrà consegnata al paziente.

4. Procedure dello studio
Dopo aver raccolto il consenso informato al soggetto verrà fornito un numero identificativo (ID) e verrà sottoposto a randomizzazione che avverrà mediante un programma gratuito disponibile online (www.randomization.com). Ogni lista verrà creata e gestita da un amministratore esterno ai gruppi di ricerca; l'assegnazione al gruppo di trattamento verrà comunicata al familiare o tutore legale dal medico sperimentatore.
Lo studio sarà condotto in doppio cieco, quindi l'operatore valutatore clinico non sarà a conoscenza del trattamento real o sham, come anche il familiare/tutor legale del paziente. Un secondo operatore sarà dedicato alla somministrazione del trattamento. L'operatore addetto all'arruolamento dei pazienti non dovrà essere a conoscenza del gruppo di trattamento al quale sarà destinato il soggetto che andrà a valutare (allocazione nascosta). Il campione verrà stratificato per eziologia del disordine di stato di coscienza, quindi paziente con disordine dello stato di coscienza conseguente a grave trauma cranio encefalico, lesione di tipo vascolare, anossia cerebrale.

Gruppo sperimentale (tDCS real)
I soggetti verranno sottoposti a 5 sedute di tDCS real per 5 giorni consecutivi nel corso di una settimana.

Gruppo di controllo (tDCS sham)
I soggetti verranno sottoposti a 5 sedute di tDCS sham per 5 giorni consecutivi nel corso di una settimana.
Dopo 2 settimane dal termine della stimolazione sham i soggetti verranno sottoposti ugualmente sottoposti al trattamento sperimentale.

Protocollo di stimolazione elettrica transcranica diretta a corrente continua (tDCS)

SC NEURORIABILITAZIONE
Blocco M dell'Ospedale San Martino
Via Fondazione Rockfeller, Oristano

Tel. 0783320185-6-7-8
neuroriabilitazione.or@asloristano.it

Saranno previste per ogni paziente 5 sedute di stimolazione anodica con intensità di corrente di 2 mA (per 5 giorni consecutivi) per il gruppo sperimentale e 5 sedute di stimolazione sham, 5 giorni consecutivi (con erogazione di corrente solo per i primi 30 secondi) per il gruppo controllo. Successivamente (dopo 2 settimane dal termine della tDCS sham) il gruppo controllo riceverà la stimolazione real, 5 sedute per 5 giorni consecutivi.
La durata della stimolazione di ogni seduta pari a 40 minuti.
In entrambe le due tipologie di stimolazione verranno posizionati due elettrodi (anodici) a livello della corteccia motoria primaria (M1) dei due emisferi e l'elettrodo catodo (elettrodo di riferimento) in corrispondenza del nasion. Il posizionamento degli elettrodi è in accordo con il Sistema Internazionale di posizionamento degli elettrodi per l'EEG, validato con una valutazione stereotassica. La corrente diretta viene trasmessa attraverso gli elettrodi a spugna di superficie pari a 16 cm^2 (4x4), imbevuti di soluzione salina e viene generata da uno stimolatore di corrente costante a batterie ricaricabili (Brainstim, per omogeneità con il partner AOU Ferrara)

Misure di outcome
Tutti i soggetti saranno sottoposti a valutazioni cliniche e strumentali verranno eseguite a meno una settimana dall'inizio del trattamento (T-1), ad inizio (T0) e fine (T1) della settimana di trattamento, dopo 2 settimane dalla fine del trattamento (T2). Il gruppo sperimentale sarà sottoposto a follow up a 3 mesi (T5). Il gruppo controllo sarà valutato al termine delle 5 sedute di tDCS real (T3), dopo 2 settimane dal trattamento real (T4) e a 3 mesi (T6).

Valutazioni cliniche

JKF Coma Recovery Scale Revised
E' una scala clinica neuro comportamentale standardizzata composta da 6 sottoscale che valutano la funzione uditiva, visiva, motoria, oro motoria, comunicativa e la vigilanza. Rappresenta il golden standard valutativo nei disturbi dello stato di coscienza.

GOSE Gasgow Outcome Scale Extended
E' una scala di valutazione della disabilità residua validata su pazienti con trauma cranico severo. E' composta da 8 items che esplorano le aree della vigilanza/responsività, abilità cognitiva per la cura personale, livello funzionale e impiegabilità. Il punteggio varia da 0 (nessuna disabilità) a 30 (morte) (16).

Al termine di ogni sessione verrà compilato un questionario dove riportare la presenza di eventuali effetti collaterali imputabili alla stimolazione stessa (arrossamento nella sede cutanea di stimolazione, modificazioni dello stato di vigilanza).
Nel corso delle sedute valuteremo l'eventuale presenza di dolore con una scala validata per i soggetti con disordini dello stato di coscienza (Nociception Coma Scale) (17).

SC NEURORIABILITAZIONE
Blocco M dell'Ospedale San Martino
Via Fondazione Rockfeller, Oristano

Tel. 0783320185-6-7-8
neuroriabilitazione.or@asloristano.it

Diario del familiare
Ad ogni familiare verrà consegnato un diario dove annotare giorno per giorno il riscontro di eventuali comportamenti mai osservati prima e quindi eventuali modifiche comportamentali (ad esempio vocalizzazioni, modifiche dell'espressione del viso, modiche dello sguardo, movimenti ai quattro arti e al capo, ecc).

Valutazione elettroencefalografica:
La valutazione EEG verrà eseguita con dispositivo a 32 canali con elettrodi posizionati in accordo con il sistema di riferimento internazionale 10-20. La registrazione durerà 15 minuti circa.
Attraverso le registrazioni elettroencefalografiche si vorrà studiare l'analisi delle bande delle diverse frequenze, le eventuali modifiche delle stesse, lo studio della coerenza per valutare i livelli di connettività tra gli elettrodi e le eventuali modifiche della sincronizzazione delle bande di frequenza studiate, confrontando le registrazioni pre e post stimolazione attiva e sham.

5. Analisi statistica

La statistica descrittiva (media, mediana, deviazione standard, percentili e intervallo di confidenza) verrà utilizzata per descrivere il campione di 20 soggetti alla baseline, dopo il trattamento e ai follow-up.
Per valutare eventuali differenze tra i risultati nei due gruppi (real-tDCS e sham-tDCS) al termine del trattamento e a distanza di 2 settimane dalla fine, verrà utilizzato il test non parametrico Mann-Whitney test. Per valutare la presenza di differenze statisticamente significative nei parametri clinici prima, dopo il trattamento e a distanza di 3 mesi verrà utilizzato il test non parametrico di Wilcoxon. L'analisi statistica verrà svolta con il software STATA statistical software v12.1 college station, Texas. Verranno considerati significativi i risultati con $p < 0.05$.

Dispositivi utilizzati nel progetto di ricerca:

Brainstim, EMS
Elettroencefalografo a 32 canali

SC NEURORIABILITAZIONE
Blocco M dell'Ospedale San Martino
Via Fondazione Rockfeller, Oristano

Tel. 0783320185-6-7-8
neuroriabilitazione.or@asloristano.it

Ridefinizione budget

VOCE DI SPESA	CONTRIBUTO FONDAZIONE SARDEGNA	AUTOFINANZIAMENTO
Acquisto apparecchio tDCS "Brainstim"	5000 euro circa	
Acquisto apparecchio EEG	12000 euro circa	
Formazione	500 euro	
Borsa di studio 2 ore settimana/12 mesi	2500 euro	
Medico 4 ore settimana/12 mesi		7040 euro
Logopedista 4 ore settimana/12 mesi		3520 euro
Fisioterapista 4 ore settimana/12 mesi		3520 euro
TOTALE	**20000 euro**	**14080 euro**

SC NEURORIABILITAZIONE
Blocco M dell'Ospedale San Martino
Via Fondazione Rockfeller, Oristano

Tel. 0783320185-6-7-8
neuroriabilitazione.or@asloristano.it

Bibliografia

1) Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, et al. *The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria.* Neurology 2002;58:349–353.
2) Laureys, S., Celesia, G.G., Cohadon, F., Lavrijsen, J., Leon-Carrion, J., Sannita, W.G., Sazbon, L., Schmutzhard, E., von Wild, K.R., Zeman, A., Dolce, G. *Unresponsive wake fulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome.* BMC Med. 2010; 8, 68.
3) Boldrini P, Maietti A, Basaglia N. Progettazione e realizzazione di un registro regionale delle gravi cerebrolesioni acquisite in Emilia-Romagna. Europa Medicophysica 2004; 40(Suppl.1 to No.3): 9-11.
4) Kalmar K, Giacino JT. The JFK. *Coma Recovery Scale– Revised.* Neuropsychological Rehabilitation 2005;15: 454–460.
5) Nicholas D. Schiff. *Recovery of consciousness after severe brain injury: The role of arousal regulation mechanisms and some speculation on the heart-brain interface.* Cleve Clin J Med.2010 Jul;77 Suppl 3:S27-33.
6) Nicholas, D. Schiff. *Central Thalamic Deep-Brain Stimulation in the Severely Injured Brain Rationale and Proposed Mechanisms of Action.* Ann N Y Acad Sci. 2009 Mar;1157:101-16
7) Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Demertzi A, Noirhomme Q, Lehembre R, Damas P, Goldman S, Peeters E, Moonen G, Laureys S. *Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome andminimally conscious state.* Funct Neurol. 2011 Jan Mar; 26(1):25-30.
8) Laureys, S. & Schiff, N. D. *Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging.* Neuroimage 2012 Jun;61(2):478-91.
9) Chew E, Zafonte RD: *Pharmacological management of neurobehavioral disorders following traumatic brain injury--a state-of-the-art review.* J Rehabil Res Dev. 2009;46(6):851-79.
10) Louise-Bender Pape T, Rosenow J, Lewis G, Ahmed G, Walker M, Guernon A, Roth H, Patil V.: *Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery.* Brain Stimul. 2009 Jan;2(1):22-35
11) Lapitskaya N, Coleman MR, Nielsen JF, Gosseries O, de Noordhout AM: *Disorders of consciousness: further pathophysiological insights using motor cortex transcranial magnetic stimulation.* Prog Brain Res. 2009;177:191-200.
12) Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, Demertzi A, Laureys S. *tDCS in patients with disorders of consciousness: Sham-controlled randomized double-blind study.* Neurology. 2014 Apr 1;82(13):1112-8.
13) Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, Korfias S, Ktonas P, Stranjalis G, Sakas DE. *Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness.* Arch Phys Med Rehabil. 2014 Feb; 95(2):283-9.

SC NEURORIABILITAZIONE
Blocco M dell'Ospedale San Martino
Via Fondazione Rockfeller, Oristano

Tel. 0783320185-6-7-8
neuroriabilitazione.or@asloristano.it

14) Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. J Physiol 2000;527(3):633-9
15) 43° Congresso Nazionale SIMFER *The role of transcranial direct current stimulation in post traumatic cronic minimally conscious state.* Ferrara, 4-7 Ottobre 2015.
16) Wilson JTL, Pettigrew LEL, Teasdale GM. *Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines for Their Use*. J Neurotrauma 15(8): 573-85. 1997.
17) Schnakers C, Chatelle C, Vanhaudenhuyse A, Majerus S, Ledoux D, Boly M, Bruno MA, Boveroux P, Demertzi A, Moonen G, Laureys S. *The Nociception Coma Scale: a new tool to assess nociception in disorders of consciousness*. Pain. 2010 Feb;148(2):215-9

Il responsabile
Dott. Andrea Montis

ASSL Oristano
P. O. "San Martino"
U.O. Neurorlabilitazione
Dirigente Medico
Dott. Andrea Montis

SC NEURORIABILITAZIONE
Blocco M dell'Ospedale San Martino
Via Fondazione Rockfeller, Oristano

Tel. 0783320185-6-7-8
neuroriabilitazione.or@asloristano.it