



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

Fondi 5 per mille ANNO 2020
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: Stimolazione transcutanea del nervo vago associata a riabilitazione intensiva dell'arto superiore nei bambini affetti da Paralisi Cerebrale Infantile

Note: Il progetto è stato condotto dalla dott.ssa Gasparroni fino al 18/10/2024. A seguito delle sue dimissioni, il progetto è stato preso in carico e portato avanti dalla Dr.ssa Michelutti, che firma la relazione.

Abstract dei risultati ottenuti:

Riferimento teorico e metodologie previste dallo studio. Con l'espressione paralisi cerebrale infantile (PCI) si fa riferimento a un gruppo di disturbi permanenti non progressivi che derivano da un danno al cervello immaturo e causano disturbi del movimento e della postura e che, insieme ai conseguenti disturbi neurologici e neuropsicologici, hanno un impatto importante sui pazienti e sulle loro famiglie.

Nei bambini e negli adolescenti con PCI si osservano spesso deficit della funzione motoria grossolana e di destrezza manuale. Questi deficit hanno un impatto significativo sul loro livello di attività e autonomia, con delle ripercussioni sul funzionamento sociale anche in età adulta. Il miglioramento della destrezza manuale e del livello di attività dei pazienti con PCI è spesso un obiettivo al centro della riabilitazione. Riconosciuta l'importanza di interventi precoci ed intensivi per trattare le paralisi cerebrali infantili è evidente come sia necessario individuare di metodi di trattamento innovativi e co-adiuvanti i trattamenti riabilitativi gold standard, che possano supportare la riabilitazione e facilitare la plasticità cerebrale anche nelle condizioni croniche. Questo aspetto è particolarmente rilevante per il trattamento di bambini ed adolescenti con PCI. La stimolazione cerebrale non invasiva facilita la plasticità neurale, con vantaggi evidenti anche nei disturbi cronici. Tra le varie tecniche di stimolazione non invasiva, una tecnica promettente è rappresentata dalla stimolazione transcutanea del nervo vago (tvNS). Si tratta di una tecnica che fornisce una stimolazione bottom-up delle strutture cerebrali sottocorticali e corticali, migliorando i livelli cerebrali di GABA e noradrenalina. Questa tecnica può svolgere un ruolo fondamentale nella plasticità cerebrale, ma l'efficacia di tale tecnica non è ancora stata testata nei pazienti con PCI. Nonostante l'elevato interesse, i meccanismi di azione della tvNS e gli effetti dell'eccitabilità corticale sono stati scarsamente esplorati nella popolazione pediatrica e lo scopo primario di questo progetto è stato quello di verificare il grado di tollerabilità e sicurezza del trattamento nei bambini con PCI affinché possa essere esteso anche ad altre popolazioni. Il secondo obiettivo è stato quello di studiare gli effetti del trattamento combinato (training intensivo bimanuale + stimolazione transcutanea

auricolare del nervo vago, tVNS) verificando la possibilità di ottenere un effetto sinergico nel recupero della funzionalità degli arti superiori di bambini con emiparesi, migliore rispetto a quanto riportato dalla letteratura per il solo trattamento intensivo bimanuale a parità di dose complessiva di intervento (30 h). La ricerca ha previsto la conduzione di uno studio randomizzato, doppio cieco, con analisi pre-test/post test su un campione di 44 bambini con diagnosi di Paralisi Cerebrale Infantile che non presentino controindicazioni alla stimolazione transcutanea del nervo vago e con caratteristiche motoscopiche specifiche. I due gruppi sono stati sottoposti ad un training bimanuale in un ambiente fortemente motivante durante l'applicazione di un protocollo di stimolazione tVNS attiva (gruppo active) o sham (gruppo sham). Il trattamento riabilitativo è consistito in 10 sessioni consecutive di 3h ciascuna (totale 30 ore di intervento). La tVNS, sham o attiva, è stata applicata a partire da 15 minuti prima l'inizio del training e per la prima ora di svolgimento del trattamento (15 minuti di stimolazione + 60 minuti durante il trattamento = 75 minuti per sessione, per un totale di 12,5 ore alla fine dei 10 gg di trattamento). L'assegnazione dei bambini ai due gruppi è avvenuta in modo randomizzato. Il trattamento proposto ha avuto come scopo quello di migliorare in termini qualitativi e quantitativi l'utilizzo dell'arto superiore affetto, durante lo svolgimento di compiti bimanuali, prediligendo attività ludico ricreative. L'esito primario include i punteggi dell'Assisting Hand Assessment (AHA) e del Box and Block Test (BBT), e di un compito visuo-motorio ad hoc che valuta il controllo visuo-motorio manuale. I punti di valutazione includono le valutazioni pre (T0), post (T1) e di follow-up a 3 mesi (T2). Vengono valutate anche la sicurezza e la tollerabilità.

L'applicazione di tVNS attiva rispetto a tVNS sham nella prima parte del training bimanuale doveva facilitare la plasticità neurale e potenziare gli effetti del training, con risultati clinicamente significativi anche nella valutazione follow-up a tre mesi. Sulla base delle esperienze in letteratura, l'applicazione della tVNS è tollerabile in bambini e adolescenti e fornisce un'alternativa non invasiva alla VNS, ottimizzando i rischi/benefici del trattamento in questa popolazione.

Dopo le prime sottomissioni presso il Comitato Etico Unico Regionale del Friuli Venezia Giulia (Prot. n. 364/2022 VERSIONE 1 11/04/2021 e Prot. n. 364/2022 VERSIONE 2 11/04/22) e ricevuto parere negativo a causa dell'errata classificazione da parte del fabbricante del dispositivo medico previsto in uso del presente progetto, è stato intrapreso il percorso di valutazione Pre-market, poi interrotto in seguito a riclassificazione di dispositivo analogo per l'erogazione della tVNS. In seguito alla riforma dei comitati etici regionali ed in base alle nuove conseguenti esigenze per la valutazione dello studio, questo è stato sottoposto al Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni Cliniche in ambito Pediatrico (CEN) (Versione n. 1 dell'08.06.2023) che, in seguito alle revisioni apportate per rispondere al parere sospensivo comunicato in data 02/05/2024, ha dato l'approvazione nella seduta 22.05.2024 Prot. 0088558-08/07/2024-AIFA-AIFA_STDG-P)/Seduta del 22.05.2024.

Il compito visuomotorio è stato sviluppato tramite il software E-Prime 3 (Psychology Software Tools, Inc., Pittsburgh, PA, USA). In questo compito computerizzato al bambino vengono presentate immagini di alcuni oggetti, come ad esempio una palla da basket e dei canestri (Fig.1). Il compito del bambino è quello di spostare il più precisamente e velocemente possibile la palla da basket nel canestro indicato dalla direzione di una freccia precedente la comparsa della palla da basket. Ogni prova sperimentale inizia con la comparsa di una croce di fissazione al centro dello schermo, presentata per 2000 ms e seguita dalla freccia, presentata al centro dello schermo per altri 2000 ms. A seguire, un oggetto (come la palla da basket) viene presentato al centro dello schermo per i successivi 3000ms e al bambino vengono concessi 6000ms per completare lo spostamento dell'oggetto verso il cestino indicato dalla freccia tramite un mouse. I cestini possono essere collocati in posizioni diverse, alcuni saranno vicini rispetto al punto di fissazione centrale, altri saranno lontani. Il compito viene eseguito con la mano meno affetta o non affetta. È prevista una prima fase di training prima dell'inizio della prova. Sono state poi definite le attività da svolgere entro il training intensivo bimanuale. Queste sono state

organizzate in accordo ai principi dell'Habit-ILE. È stato definito un set di attività tra le quali il bambino viene chiamato a scegliere quelle più rispondenti alle sue motivazioni ed in base alla sua valutazione clinica. È stata definita la successione tra le varie attività in modo da garantire un controllo posturale progressivamente maggiore, manipolando gradualmente la stabilità e le richieste del compito verso livelli crescenti di difficoltà. Sono state identificate strategie per rendere il training motivante, come ad esempio dei percorsi tematici che possano suscitare l'interesse del bambino ed aumentarne la motivazione. Le attività sono state definite in modo da poter essere svolte in coppia, favorendo gli aspetti motivazionali e la socialità durante il training.

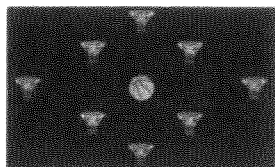


Figura 1. Esempio di configurazione e stimoli usati nel compito visuomotorio

Una volta ottenuta l'approvazione da parte del comitato etico sono stati testati 10 bambini con PCI (età media= 9.9 ± 3.3 anni, 2 femmine, 8 maschi). Il reclutamento è ancora in corso.

Essendo il reclutamento ancora in corso, si sottolinea che quelle presentate di seguito sono analisi preliminari.

Del campione di questi bambini in 7 l'arto prevalentemente compromesso è il braccio destro, in 3 quello sinistro. Come evidenziato analizzando la prestazione al BBT, la prestazione nell'esecuzione di questo compito con i due arti superiore era diversa del 44% (numero medio di blocchi spostati con la mano meno affetta: 37.6 ± 9.958 ; numero medio di blocchi spostati con la mano più affetta: 16.9 ± 9.073), a conferma dell'asimmetria tra i due arti. Trattandosi di bambini con caratteristiche cliniche (livello MACS, QI) ed età differenti la randomizzazione ha portato all'assegnazione di tutte le coppie alla stessa condizione di stimolazione. Il 100% del campione ha completato la valutazione a t0, le sessioni di training e la valutazione di t1, a suggerire una compliance immediata al trattamento proposto. Rispetto alla valutazione a t2, questa è stata completata dall'80% del campione, per i restanti bambini non è ancora intercorso il tempo necessario per la valutazione al follow up-t2. Dopo il completamento del training è stata svolta la valutazione relativa all'accettabilità del training da parte del bambino e dei suoi genitori, tramite le domande presentate in Tabella 1 (versione per bambini) e Tabella 2 (versione per genitori). Ai bambini e ai genitori è stato richiesto di fornire risposte da 1 (corrispondente a "sono molto in disaccordo") a 5 (corrispondente a "sono molto d'accordo"). Punteggi alti indicherebbero quindi un'alta accettabilità del training.

Item	Domanda
1	mi è piaciuto partecipare allo studio
2	credo che anche i miei amici vorrebbero partecipare
3	è stato semplice partecipare alle attività all'inizio del training
4	è stato difficile partecipare ogni giorno a tutte le attività del training
5	le attività da compiere erano troppo difficili

Tabella 1. Versione per bambini del questionario di accettabilità

Item	Domanda
1	È stato difficile motivare mio/a figlio/a la prima settimana del training
2	Ho fatto molta fatica a motivare mio/a figlio/a durante il training
3	È stato difficile motivare mio/a figlio/a fino alla fine del training
4	Sono soddisfatto/a dei risultati del training
5	Consiglierei questo training ad altri genitori/bambini

Tabella 2. Versione per genitori del questionario di accettabilità

In media, sono stati riportati dei punteggi alti, a segnalare l'alta accettabilità del training proposto sia da parte dei bambini/e sia da parte dei genitori (Tabella 3).

Item	Punteggi bambini/e	Punteggi genitori
1	4.53	4.82
2	4.18	4.91
3	4.71	5.00
4	4.35	3.82
5	4.59	4.36

Tabella 3. Punteggi al questionario di accettabilità.

Per valutare la sicurezza e l'impatto fisiologico immediato della tVNS durante il training, sono state valutate le variazioni dei parametri di frequenza cardiaca (FC) e saturazione di ossigeno (SpO2), prima e dopo la stimolazione. È stato registrato un valore medio della FC nei primi due minuti di stimolazione di 89.76 bpm, ed un valore di 90.77 bpm dopo la stimolazione. Entrambi i valori rientrano nell'intervallo di sicurezza tra 70 bpm e 120 bpm. Per la SpO2 abbiamo registrato un valore medio del 96,86% nei primi due minuti di stimolazione e del 96.67% al termine della stimolazione, entro il range di sicurezza. Questi dati suggeriscono la fattibilità di questo tipo di stimolazione nel gruppo di bambini che hanno preso parte allo studio.

Per valutare l'impatto dell'intervento tVNS sulla funzionalità motoria degli arti superiori, sono stati effettuati dei confronti pre-posto entro la stessa condizione di stimolazione sui punteggi logit dell'AHA su un sottogruppo di partecipanti per i quali erano disponibili dati completi a tutti i punti temporali (N=6). I confronti tra i punteggi a T0 e a T1 hanno mostrato un aumento medio del punteggio logit di 5.67 punti, a suggerire una tendenza verso il miglioramento.

Per valutare la prestazione al compito visuomotorio sono stati considerati dei parametri quali l'errore di precisione (PE) e il tempo di reazione (RT). Il PE è stato calcolato come la distanza euclidea tra la posizione di rilascio dell'oggetto (la palla da basket) e la posizione effettiva del suo cestino. Minore è la distanza tra il contenitore di destinazione e la posizione di rilascio dell'oggetto (valori prossimi a 0), più precisa è stata l'operazione di rilascio. Il RT, misurato in millisecondi, è stato definito come l'intervallo tra la comparsa

dell'oggetto e l'operazione di rilascio dell'oggetto. Questa metrica è stata utilizzata per valutare la prontezza alla risposta.

Osservando i punteggi da t0 a t1 e t2 troviamo una progressiva riduzione di questi indici a suggerire un miglioramento nella performance (PE, t0: 0.112 ± 0.055 ; t1: 0.092 ± 0.032 ; t2: 0.066 ± 0.015 ; RT, t0: 770.184 ± 276.844 ; t1: 727.78 ± 214.374 ; t2: 630.410 ± 155.460).

Complessivamente, i risultati preliminari supportano la fattibilità e la sicurezza del training. La validità e l'informatività di tali risultati è però limitata a causa del ridotto numero di pazienti che è stato finora testato. Tali risultati dovranno essere supportati da appropriate analisi statistiche che potranno essere svolte una volta raggiunta la numerosità del campione target.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

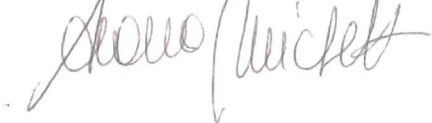
Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

Boscarol Sara, Turchi Letizia, Oldrati Viola, Urgesi Cosimo, Finisguerra Alessandra (2025); INVESTIGATING THE EFFECTS OF TRANSCUTANEOUS VAGUS NERVE STIMULATION ON MOTOR CORTEX EXCITABILITY AND INHIBITION THROUGH PAIRED-PULSE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION; Neuroimage, 321:121496 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2025.121496 PMID: 41038597

Data 18/12/2025

Il Responsabile del Progetto

Dr. ssa Michelutti Arianna



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

LA PRESIDENTE
dell'Associazione "LA NOSTRA FAMIGLIA"
dr.ssa Luisa Minoli

