

EFFETTI A BREVE E LUNGO TERMINE DELLA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA RIPETITIVA (RTMS) SULLA DIPENDENZA DA COCAINA E GIOCO D'AZZARDO

Casula E.P.*[1], Idotta C.[2], Chieco F.[2], Boraso A.[2], Frizzarin F.[2], Camporese A.[2]

[1] Fondazione Santa Lucia IRCCS - Roma - Italy,

[2] Dipartimento Dipendenze ULSS 6 Euganea - Monselice - Italy

Sottotitolo: Abbiamo valutato gli effetti a breve e lungo termine di un protocollo di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), sulla dipendenza da cocaina (CUD) e gioco d'azzardo (GD). 2 settimane di rTMS sulla corteccia dorsolaterale prefrontale sinistra riducono il craving percepito in un campione di pazienti con CUD (18) e con GD (12).

Stato dell'arte

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) è una recente tecnica di neurostimolazione non invasiva in grado di modulare l'eccitabilità e la neurotrasmissione di specifiche aree cerebrali (Rossi et al., 2009). L'efficacia clinica della rTMS è stata ampiamente dimostrata in diverse patologie psichiatriche, come la depressione farmaco-resistente (George et al., 1996), mentre la sua applicazione nell'ambito dei disturbi da dipendenza è ancora dibattuta.

Obiettivi

In questo studio abbiamo valutato gli effetti terapeutici a breve e lungo termine di un protocollo rTMS di due settimane, applicato sulla corteccia dorsolaterale prefrontale sinistra (l-DLPFC), area associata al controllo inibitorio, in un gruppo di pazienti maschi con

disturbo di abuso da cocaina (CUD) o da gioco d'azzardo (GD). Gli obiettivi specifici del nostro studio erano due: (1) valutare se la rTMS sulla l-DLPFC è in grado di ridurre la frequenza e l'intensità del craving percepito tramite scala visuo-analogica (VAS); (2) valutare se la rTMS sulla l-DLPFC è in grado di ridurre la gravità della dipendenza misurata attraverso i test "severity of dependence scale" (SDS) per i pazienti CUD e "gambling symptom assessment scale" (G-SAS) per i pazienti GD.

Metodo

I pazienti sono stati reclutati nel periodo tra il 20/01/2020 e il 20/09/2021; dopo lo screening iniziale per l'inclusione nel protocollo di studio, è stata valutata la loro soglia di stimolazione ed è stata effettuata una valutazione clinico-anamnestica al baseline (W0). 18 pazienti CUD e 12 pazienti GD sono stati assegnati in modo pseudo-randomizzato a due gruppi: un gruppo trattato con rTMS "real" (ossia reale) (9 CUD di 34±7 anni; 6 GD di 46±9 anni), un gruppo trattato con rTMS "sham" (ossia placebo) (9 CUD di 37±9 anni; 6 GD di 45±3 anni). Il protocollo rTMS "real" prevedeva una sessione di stimolazione di 20 minuti nella quale 20 treni di impulsi a 10 Hz erano somministrati sulla l-DLPFC. La rTMS "sham" era eseguita con gli stessi parametri ma con il coil girato di lato, in modo che nessuna corrente venga indotta nel cervello. Le VAS erano poi ripetute dopo 1 delle due settimane di protocollo (W1), subito dopo il protocollo (W2) e dopo 4 (W4), 8 (W8) e 12 settimane (W12) dalla fine del protocollo rTMS. Le scale SDS e G-SAS sono state ripetute dopo 4 (W4), 8 (W8) e 12 settimane (W12) dalla fine del protocollo rTMS.

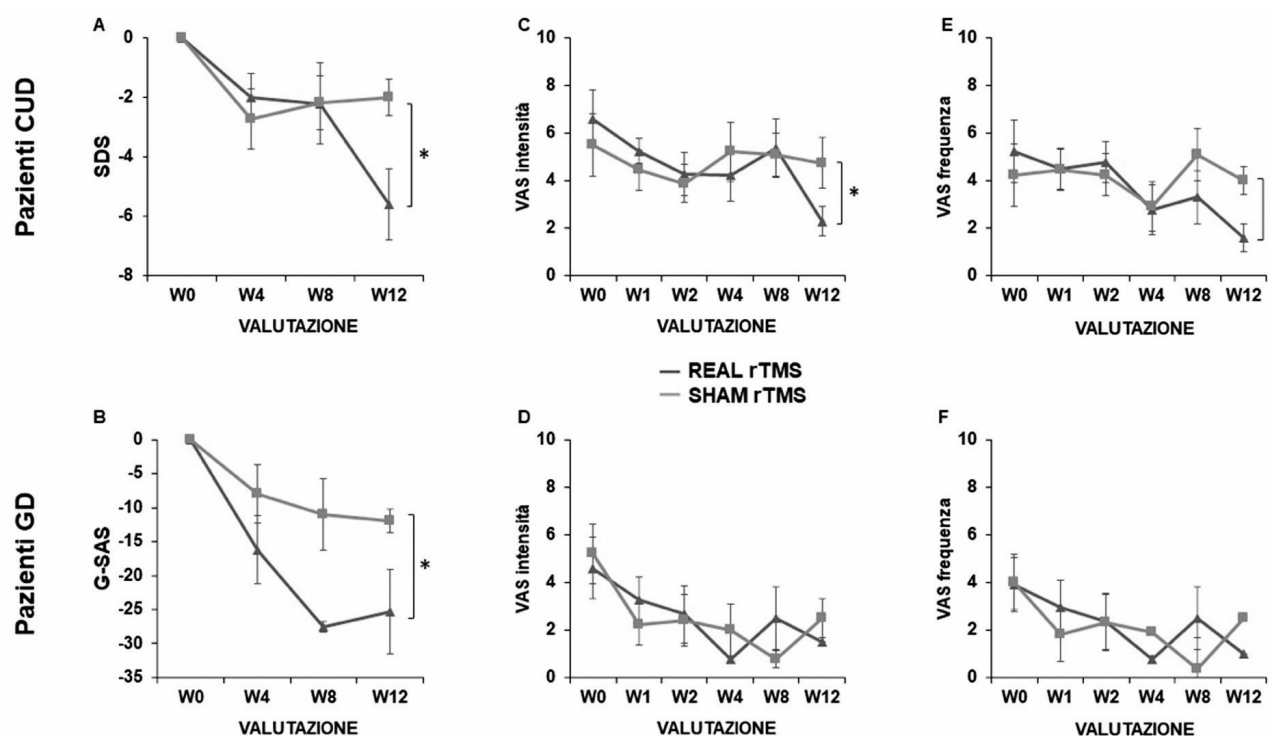
Risultati

Il protocollo rTMS è stato ben tollerato da tutti i pazienti senza nessun effetto collaterale. I due gruppi (real e sham) non differivano alla valutazione di baseline (W0) per nessuna delle variabili testate: età, intensità di stimolazione, VAS, SDS e G-SAS (tutti i p-value>0.05; tabella 1).

Le analisi delle SDS/G-SAS (fig.1A e B) hanno rivelato un abbassamento significativo del punteggio per il gruppo "real", rispetto al gruppo "sham" a 12 settime-

Tabella 1

PAZIENTI	GRUPPO	INFO			SDS / G-SAS				VAS intensità					VAS frequenza						
		VALORE	RMT	ETA	W0	W4	W8	W12	W0	W1	W2	W4	W8	W12	W0	W1	W2	W4	W8	W12
CUD	REAL rTMS	MEDIA	55.67	34.67	9.78	7.43	6.20	4.00	6.61	5.25	4.27	4.21	5.38	2.30	5.22	4.50	4.79	2.79	3.30	1.60
		DS	8.83	7.57	3.35	2.44	0.84	1.22	3.20	1.39	2.45	2.90	3.20	1.57	3.47	2.27	2.31	2.78	2.91	1.52
	SHAM rTMS	MEDIA	56.44	37.33	10.00	7.29	7.50	7.00	5.50	4.44	3.88	5.21	5.08	4.75	4.22	4.44	4.25	2.93	5.08	4.00
		DS	7.21	8.92	2.78	3.20	2.35	3.16	3.45	2.24	2.10	3.31	2.48	2.84	3.15	2.51	2.66	2.01	1.80	2.35
GD	REAL rTMS	AVG	56.00	46.60	32.40	16.20	8.00	8.33	4.60	3.26	2.66	0.75	2.50	1.50	3.90	2.94	2.36	0.75	2.50	1.00
		SD	11.73	9.74	5.94	10.52	7.07	11.15	3.44	2.58	3.17	0.35	3.50	1	3.05	3.00	3.14	0.35	3.50	1.00
	SHAM rTMS	AVG	59.60	45.00	15.80	7.80	4.50	8.33	5.20	2.20	2.40	2.00	0.75	2.50	4.00	1.80	2.30	1.90	0.38	2.50
		SD	7.13	3.16	9.09	7.76	5.45	9.07	3.27	2.28	2.88	2.92	0.96	2.18	2.65	1.64	2.44	2.97	0.48	2.18



ne dall'inizio del protocollo (W12), sia nei pazienti CUD ($p=0.04$; fig. 1A) che nei pazienti GD ($p=0.03$; fig. 1B). Nessun'altra differenza è stata trovata significativa (tutti i p -value >0.05).

Le analisi delle VAS hanno rivelato un significativo decremento della frequenza ($p<0.05$; fig. 1C) e dell'intensità ($p<0.05$; fig. 1E) del comportamento di craving percepito dai pazienti CUD dopo 12 settimane dal protocollo rTMS (W12) per il gruppo "real", rispetto al gruppo "sham". Nessun'altra differenza significativa è stata riscontrata (tutti i p -value >0.05).

Discussione

I nostri risultati suggeriscono una efficacia a 12 settimane della rTMS sulla l-DLPFC nel ridurre il craving percepito dei pazienti CUD e GD. Non è stata osservata alcuna differenza tra i gruppi "real" e "sham" nel primo mese dopo il trattamento: questo può essere dovuto al noto effetto placebo associato alla TMS (Duecker e Sack, 2015). Da un punto di vista fisiologico, il protocollo rTMS utilizzato potrebbe aver indotto un meccanismo di plasticità simile al potenziamento a lungo termine (LTP) sulla l-DLPFC andando ad agire sulle connessioni dopaminergiche verso il sistema limbico (Gay et al., 2013). La nostra ipotesi è che attraverso l'induzione di LTP sulla l-DLPFC sia stato rinforzato il controllo inibitorio che quest'area esercita sul craving nei pazienti con CUD e GD. I nostri risultati sembrano essere più solidi nei pazienti CUD rispetto a quelli GD, ma questo potrebbe essere legato alla bassa numerosità del campione GD. Ulteriori studi sono in corso per

valutare la persistenza dell'efficacia terapeutica della rTMS in finestre temporali più lunghe.

Bibliografia

- Duecker, F., & Sack, A. T. (2015). Rethinking the role of sham TMS. *Frontiers in Psychology*, 6, 210. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00210>
- Gay, A., Boutet, C., Sigaud, T., Kamgoue, A., Sevos, J., Brunelin, J., & Massoubre, C. (2017). A single session of repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cue-induced craving in patients with gambling disorder. *European Psychiatry*, 41(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.11.001>
- George, M. S., Taylor, J. J., & Short, E. B. (2013). The Expanding Evidence Base for rTMS Treatment of Depression. *Current opinion in psychiatry*, 26(1), 13–18. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835ab46d>
- Rossi, S. (2009). Safety of TMS Consensus Group: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120, 2008–2039.