



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato finale

**La TMS come tecnica riabilitativa per la dipendenza da
cocaina**

TMS as a rehabilitation technique for cocaine addiction

Relatore

Prof. Massimo Nucci

Laureando: Francesco Carabba

Matricola: 1221194

Anno Accademico 2021-2022

Indice

Introduzione	3
Capitolo 1.....	5
-La stimolazione magnetica transcranica	5
-Il disturbo da abuso di cocaina.....	7
-L'idea alla base dell'utilizzo della rTMS nel disturbo da abuso di cocaina	8
Capitolo 2.....	13
Conclusioni	25
-La situazione attuale	25
-Limiti.....	26
-Prospettive future	27
Bibliografia	31

Introduzione

Questo lavoro parte da una serie di domande: è possibile utilizzare la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva come tecnica riabilitativa per la dipendenza da cocaina? Quali sono i dati scientifici a favore e a sfavore di questa ipotesi? L'obiettivo è prendere in esame le evidenze scientifiche che supportano l'impiego della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva come trattamento per il disturbo da abuso di cocaina (*cocaine use disorder-CUD*), così da tratteggiare una panoramica di questo argomento. Vista la capacità di questa tecnica di stimolazione magnetica di indurre cambiamenti neuroplastici si è ipotizzato che il suo impiego in un disturbo come la dipendenza, alla cui base sembrano esserci circuiti neurali disregolati, possa portare a dei benefici (come la riduzione sia del desiderio che dell'assunzione della sostanza). Ciò sarebbe di enorme importanza considerando che al momento non ci sono trattamenti approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il CUD e che i costi in termini economici e di vite umane sono particolarmente preoccupanti. Inoltre, vale la pena approfondire questo argomento visto l'ancor esiguo numero di studi così da cercare di raggiungere una conoscenza esaustiva che possa guidare i successivi sforzi di ricerca. Questa tecnica di stimolazione magnetica, se venisse standardizzato efficacemente un protocollo, sarebbe estremamente vantaggiosa sia in combinazione con le attuali terapie sia da sola per chi non può assumere farmaci contro la dipendenza per via dei loro effetti collaterali. Un altro elemento d'interesse è che i risultati osservati per la dipendenza da cocaina sono spesso estendibili ad altre dipendenze (tra cui dipendenze comportamentali come la dipendenza da gioco d'azzardo).

Verranno inizialmente descritte in maniera sintetica la stimolazione magnetica transcranica e il CUD. Dopo di che si procederà con una descrizione dei substrati neurali primariamente coinvolti nella dipendenza così da approfondire l'idea che sta alla base dell'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva in questo ambito. Una volta fatto ciò verranno esposti i principali risultati presenti in letteratura e concluderemo con una sintesi della situazione attuale, dei limiti e delle prospettive future.

Capitolo 1

-La stimolazione magnetica transcranica

La stimolazione magnetica transcranica (*transcranial magnetic stimulation-TMS*) è una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva che modula l'attività cellulare della corteccia. Ciò può indurre dei cambiamenti neuroplastici nelle regioni subcorticali (Parkin et al., 2015). Questa tecnica è utilizzata sia come strumento investigativo che come strumento riabilitativo. Nel primo caso può essere usata per individuare la funzione delle aree cerebrali o per la cronometria mentale (individuare le tempistiche di elaborazione di una certa area in risposta ad un compito). La sua efficacia terapeutica risiede nella capacità di modulare l'attività di alcune aree per portare a dei benefici clinici. Ad oggi ci sono due principali tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva: la TMS e la stimolazione elettrica transcranica (*transcranial electrical stimulation-tES*). Entrambe permettono di aumentare o di ridurre l'eccitabilità corticale e sembrano garantire effetti di lunga durata. La TMS però, tramite i suoi impulsi magnetici, produce dei potenziali d'azione nei neuroni stimolati. Mentre la tES manipola il potenziale di membrana dei neuroni senza produrre direttamente la loro scarica, modulando così l'attività neuronale spontanea.

In sintesi, la TMS si compone di un'unità centrale collegata ad una bobina (*coil*). L'unità centrale comprende diverse componenti elettriche che permettono l'avvio e la configurazione della stimolazione. La bobina consiste in una serie di spire circolari di rame molto vicine tra loro. Il funzionamento della TMS si basa sull'induzione elettromagnetica di un campo elettrico e segue quindi la legge di Faraday. Questa ci dice che la rapida variazione di un flusso magnetico in un circuito elettrico induce una forza elettromotrice pari all'opposto della variazione temporale del flusso. L'unità centrale produce una corrente elettrica ad alta intensità di breve durata. Il movimento delle cariche elettriche nella bobina genera un campo magnetico, perpendicolare al piano della corrente elettrica, che decade molto rapidamente. La rapida variazione del campo magnetico applicata ad un conduttore come la corteccia cerebrale, per la legge di Faraday, induce un ulteriore campo elettrico. Se la sua magnitudine è sufficiente può causare la depolarizzazione dei neuroni della zona della corteccia stimolata. La TMS, quindi, genera artificialmente dei potenziali d'azione. Ciò permette di stimolare

determinate aree cerebrali e di modulare l'attività dei circuiti subcorticali ad esse associati. Uno dei punti di forza di questa tecnica è che induce un campo elettrico tramite un campo magnetico, il quale non viene influenzato dai tessuti dello scalpo.

A seconda della geometria e delle dimensioni della bobina utilizzata variano l'estensione e la profondità del campo magnetico (e di conseguenza di quello elettrico). Bobine a forma di otto permettono la stimolazione di aree del cervello focali e relativamente superficiali (Cohen et al., 1990). Bobine con disegno ad H possono stimolare contemporaneamente più regioni (es. stimolazione bilaterale della corteccia prefrontale) e permettono stimolazioni più profonde (regioni subcorticali) (Zangen et al., 2005), sembra che proprio per queste caratteristiche i risultati siano più consistenti e prolungati (Bolloni et al., 2016).

Le conseguenze della stimolazione variano in funzione del protocollo scelto. Un singolo impulso produce un effetto che dura solo una frazione di secondo, se però applichiamo ripetitivamente un grande numero di impulsi (*repetitive transcranial magnetic stimulation-rTMS*) possiamo modulare l'eccitabilità corticale per periodi di tempo che vanno oltre il periodo di stimolazione (da qualche minuto a delle ore a seconda del protocollo) così da aumentare la probabilità di indurre cambiamenti neuroplastici (Terraneo et al., 2016). Coerentemente il numero delle sessioni e la loro durata giocano un ruolo nel determinare la durata degli effetti, generalmente si ritiene che più sessioni di stimolazione garantiscano risultati più a lungo termine. Fondamentali sono anche i parametri scelti come: frequenza e intensità di stimolazione. Si considera che basse frequenze (<1hz) di stimolazione abbiano effetti inibitori (Chen et al., 1997) mentre alte frequenze (>5hz) abbiano effetti eccitatori (Pascual-Leone et al., 1994). L'intensità di stimolazione solitamente si calcola come una certa percentuale della soglia motoria (*motor treshold-MT*) del soggetto. Questa rappresenta la minima intensità di stimolazione della corteccia motoria primaria (M1) necessaria per registrare un potenziale evocato motorio. In altre parole, la minima intensità di stimolazione di M1 necessaria per osservare un movimento motorio (solitamente una risposta del pollice). Nella maggior parte dei casi viene usata un'intensità del 100% della MT, valori inferiori sembrano non garantire

risultati particolarmente consistenti, mentre valori superiori sembrano non essere ben tollerati da tutti (Martinez et al., 2018).

-Il disturbo da abuso di cocaina

La cocaina è una sostanza psicostimolante, assunta per aumentare la fiducia in se stessi, la socievolezza, l'energia e la veglia. Il suo abuso è associato a dipendenza e a deficit cognitivi. Il disturbo da abuso di cocaina (*cocaine use disorder-CUD*) è un disturbo cronico e recidivo. È caratterizzato dal desiderio della sostanza (*craving*), dalla perdita del controllo e dalla tolleranza (Fattore & Diana, 2016). Con tolleranza si intende quel processo per cui il cervello si adatta all'esposizione ad una sostanza d'abuso, rendendo il meccanismo della ricompensa meno sensibile alla sostanza. Viene sviluppata dopo ripetute assunzioni e comporta che una certa dose della sostanza produca un effetto minore di quello ottenuto alla prima somministrazione. In generale è frequente che pazienti con disturbo da abuso di sostanza (*substance use disorder-SUD*) non interrompano l'assunzione della sostanza, pur essendo a conoscenza delle conseguenze negative e nonostante l'insorgenza di problematiche rilevanti. Tra cui lo sviluppo di sintomi cognitivi, comportamentali e fisici. In particolare, la dipendenza comporta la disregolazione dei sistemi dell'attenzione, della memoria di lavoro, dell'elaborazione della ricompensa e del controllo esecutivo. Tale effetto è dovuto ai cambiamenti neuroplastici conseguenti alla ripetuta esposizione a sostanze d'abuso (Volkow et al., 2016). Sotto questo aspetto la dipendenza è considerata come una forma aberrante di neuroplasticità indotta dall'abuso di sostanza.

I seri danni correlati all'utilizzo della cocaina hanno fatto sì che questa sia divenuta oggetto di attenzione globale. Nel 2002 soltanto negli Stati Uniti 19.5 milioni di persone facevano uso di sostanze illecite, lo 0.9% di queste era dipendente dalla cocaina (Camprodon et al., 2007). In totale l'abuso di sostanze illecite è costato approssimativamente 200 miliardi di dollari. Il CUD è comune nel mondo, nel 2014 tra i 14 e i 21 milioni di persone hanno utilizzato cocaina (Terraneo et al., 2016). In generale nel mondo occidentale il SUD rappresenta uno dei maggiori problemi della salute pubblica. Nel 2015 27.7 milioni di giovani adulti (15-35) assumevano sostanze di abuso (Bolloni et al., 2016). Secondo il

manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-V, 2014), negli Stati Uniti, la prevalenza di utilizzo di cocaina tra gli adulti è maggiore tra i nativi americani (0.8%) rispetto agli afroamericani (0.4%), ispanici (0.3%), caucasici (0.2%), americani di origine asiatica (0.1%) e abitanti delle isole del pacifico (0.1%). In generale viene riportata una prevalenza maggiore tra i maschi (0,4%) rispetto alle femmine (0.1%). Il range di età in cui ci sono le percentuali maggiori di CUD è tra i 18 e i 29 anni (0.6%). Questi dati sottolineano l'importanza di sviluppare delle terapie efficaci.

Infatti, il CUD rimane ad oggi refrattario al trattamento. Non sono state sviluppate terapie farmacologiche o psicologiche che siano approvate dalla *food and drug administration* (FDA). Tradizionalmente l'idea era quella di mettere a punto farmaci o interventi psicologici per diminuire la sensazione di ricompensa associata al consumo della sostanza d'abuso, che è per lo più mediata dalla via dopaminergica che dall'area tegmentale ventrale (VTA) arriva al nucleus accumbens (Madeo et al., 2020). Questo approccio però non ha portato ad interventi efficaci per la dipendenza da cocaina. In generale l'obiettivo primario dei trattamenti per SUD è il raggiungimento dell'astinenza, anche se c'è sempre più interesse verso le strategie di riduzione del danno. Vista la mancanza di terapie efficaci, trovare dei trattamenti per il CUD è di enorme importanza. Una forma di trattamento promettente si basa sull'utilizzo della rTMS per indurre cambiamenti neuroplastici nei circuiti disregolati.

-L'idea alla base dell'utilizzo della rTMS nel disturbo da abuso di cocaina

Abbiamo visto che il CUD è un complesso disturbo neurobiologico caratterizzato da circuiti disregolati per via dei cambiamenti neuroplastici indotti dalla ripetuta assunzione di cocaina (Volkow et al., 2016). La rTMS è una tecnica di neuro modulazione che può indurre dei cambiamenti neuroplastici nei circuiti subcorticali stimolando le strutture corticali (Parkin et al., 2015). Infatti, la modulazione dell'attività neuronale porta a delle modifiche nella forza delle connessioni e a dei cambiamenti strutturali dell'architettura dei sistemi cerebrali coinvolti. Sintetizziamo il razionale dietro l'impiego della rTMS in questo ambito. La rTMS modula l'attività dei neuroni della corteccia, questo fa sì che venga modulata l'attività dei neuroni dei circuiti subcorticali ad essi collegati. Ciò porta

a delle coerenti modifiche nella forza delle connessioni e nell'architettura dei circuiti coinvolti. Tali modifiche neuroplastiche dovrebbero riportare l'attività del circuito dopaminergico ad un corretto equilibrio, così da diminuire le conseguenze della sua disregolazione (desiderio e consumo della sostanza). Da qui nasce l'idea di applicare la rTMS a quelle aree e quei circuiti disregolati come trattamento terapeutico. Questa idea si basa principalmente sulle conoscenze neurobiologiche dei substrati neurali implicati nei disturbi da abuso di sostanza. Prima di osservare le evidenze del coinvolgimento di alcune regioni cerebrali nella dipendenza, è necessario riassumere l'anatomia del sistema mesocorticolimbico (*mesocorticolimbic system-MCL*) dopaminergico (anche detto sistema della ricompensa). Questo è uno dei substrati neurali maggiormente coinvolti nel ciclo della dipendenza (Figura 1.1). Il sistema MCL dopaminergico comprende varie strutture tra cui: l'area tegmentale ventrale (*ventral tegmental area-VTA*) il nucleus accumbens (NAcc) e la corteccia prefrontale (*prefrontal cortex-PFC*) (Goldstein & Volkow, 2002). È importante nell'apprendimento, nel comportamento orientato agli obiettivi e nell'elaborazione della ricompensa (Everitt & Robbins, 2005).

La ripetuta assunzione di sostanze d'abuso porta ad un deterioramento dei sistemi dell'attenzione, della memoria di lavoro, dell'elaborazione della ricompensa e del controllo esecutivo. Questi comprendono aree cerebrali come: la corteccia dorsolaterale prefrontale (*dorsolateral prefrontal cortex-dlPFC*), la corteccia cingolata anteriore (*anterior cingulate cortex-ACC*), il giro frontale anteriore, la corteccia orbito frontale, lo striato, l'ippocampo, l'amigdala basolaterale e l'insula (Goldstein & Volkow, 2011; Koob & Volkow, 2010).

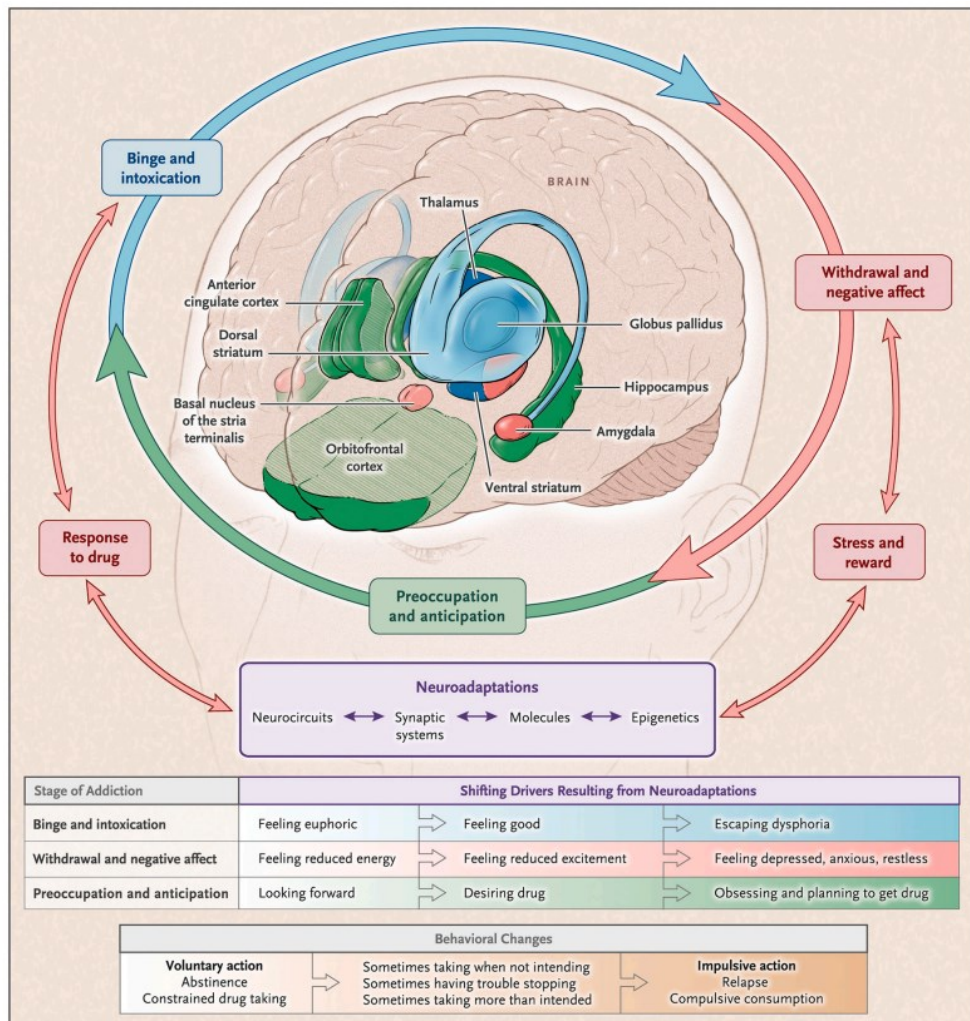


Figura1.1

Rappresentazione delle fasi del ciclo della dipendenza con i relativi substrati neurali coinvolti. Le aree in blu rappresentano le aree primariamente coinvolte durante l'intossicazione, le aree in rosso quelle coinvolte nell'astinenza e le aree in verde quelle coinvolte maggiormente nella preoccupazione e nell'anticipazione. La ripetuta esposizione alla sostanza d'abuso provoca un incremento nell'iterazione dei cicli e modifiche neuroplastiche che conducono alla disregolazione del sistema (Tratto da Volkow et al., 2016)

Si considera che la disregolazione dei sistemi sia dovuta primariamente ad una disfunzione nella via mesocorticolimbica dopaminergica (Volkow & Morales, 2015). In particolare, ad una disfunzione nel rilascio di dopamina dalla VTA al NAcc, alla PFC e all'amigdala. Questo fenomeno è collegato all'inizio e al mantenimento della dipendenza (Goldstein & Volkow, 2002). Questa disfunzione è dovuta al fatto che durante la fase acuta dell'assunzione della sostanza si registra un aumento dell'attività dopaminergica (Nestler, 2005). In risposta all'utilizzo cronico l'organismo tende verso una diminuzione di questa attività tramite un meccanismo omeostatico di sotto regolazione (*downregulation*) (diminuzione del rilascio di dopamina nello striato e del numero dei suoi recettori).

Questo comporta che quando non viene assunta la sostanza ci sia una ipoattivazione dopaminergica (Volkow et al., 2007). Da qui nasce l'idea che indurre dei cambiamenti neuroplastici nel sistema MCL dopaminergico potrebbe essere efficace per trattare le dipendenze.

Osserviamo ora delle ulteriori evidenze che consolidano il coinvolgimento di alcune specifiche aree rispetto al CUD. La PFC ha un ruolo critico nell'apprendimento per rinforzo, nel desiderio della sostanza e nel controllo inibitorio, per questo si pensa che sia implicata nel ciclo della dipendenza (Koob & Volkow, 2010). Jasinska et al. (2015) hanno evidenziato come la diminuzione di controllo inibitorio conseguente al danneggiamento della PFC sembri essere alla base di comportamenti compulsivi di ricerca della sostanza. Altri studi hanno dimostrato come l'utilizzo cronico di cocaina comporti: una significativa riduzione del volume del cervello (Moreno-López et al., 2012), ipoattività corticale (Kaufman et al., 2003), deterioramento delle funzioni esecutive e disregolazione di alcuni sistemi di neurotrasmettitori (Licata & Renshaw, 2010). La dIPFC in particolar modo è una delle aree del circuito della ricompensa di maggiore importanza. Costituisce, insieme alla ACC (Terraneo et al., 2016), uno dei substrati neurali maggiormente implicati nel controllo inibitorio delle opzioni che promettono una ricompensa immediata (Goldstein & Volkow, 2002). Strafella et al. (2001) hanno anche mostrato come la rTMS della dIPFC possa indurre un rilascio di dopamina nel nucleo caudato mentre l'attività dopaminergica è ridotta durante l'astinenza. Sia la ACC che la corteccia prefrontale mediale sembrano essere implicate nel CUD. Alcuni studi hanno mostrato come queste aree siano cruciali per regolare il controllo cognitivo sulle decisioni (Goldstein & Volkow, 2011; Hanlon et al., 2015). Goldstein et al. (2007) hanno osservato che l'ipoattivazione della ACC dorsale è associata ad un maggiore uso di cocaina. Queste evidenze suggeriscono che la rTMS potrebbe agire sul sistema MCL dopaminergico attraverso un incremento del rilascio di dopamina, così da indurre dei cambiamenti capaci di comportare una riduzione del *craving* e del consumo della sostanza d'abuso (Figura 1.2).

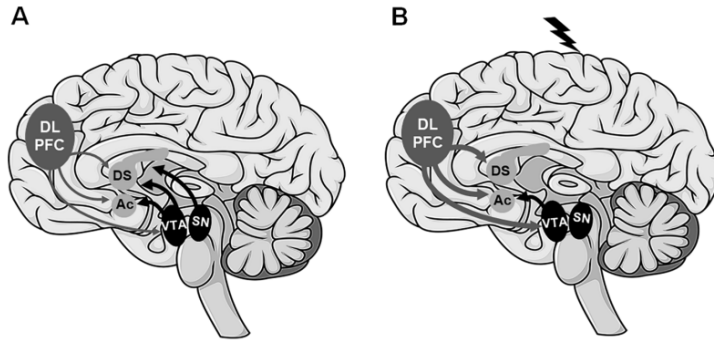


Figura 1.2. La figura illustra l'ipotesi del meccanismo di funzionamento neurale della rTMS applicata alla dl-PFC. A sinistra la sezione sagittale del cervello prima della rTMS, le frecce indicano le connessioni. A destra l'effetto della rTMS, rappresentato dall'ispessimento delle frecce, che indica che le connessioni tra la dl-PFC e la VTA sono rafforzate dalla stimolazione. Questo fa sì che i neuroni dopaminergici della VTA incrementino la loro frequenza di scarica e il rilascio di dopamina nel Nucleus Accumbens. Abbreviazioni: DLPFC (Dorso Lateral Pre Frontal Cortex)→Corteccia Prefrontale Dorsolaterale; DS (Dorsal Striatum)→ Striato Dorsale; Ac→ Nucleus Accumbens; VTA (Ventre Tegmental Area)→ Area Tegmentale Ventrale; SN→ Substantia Nigra (Tratto da Antonelli et al., 2021)

Capitolo 2

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (*repetitive transcranial magnetic stimulation-rTMS*) può essere utilizzata efficacemente nel trattamento del disturbo da abuso di cocaina (*cocaine use disorder-CUD*)? Uno dei primi studi che ha cercato di rispondere a questa domanda è quello condotto da Camprodon et al. (2007). In particolare, si trattava di verificare l'effetto di una sessione di rTMS ad alta frequenza applicata alla corteccia dorsolaterale prefrontale (*dorsolateral prefrontal cortex-dlPFC*) sui livelli di desiderio soggettivo di cocaina (*craving*). In letteratura (Wilson et al., 2004) è noto il coinvolgimento di alcune aree nel disturbo da abuso di sostanze (*substance use disorder-SUD*): nucleus accumbens, amigdala, corteccia cingolata anteriore (*anterior cingulate cortex-ACC*), corteccia orbitofrontale e la corteccia dorsolaterale prefrontale. L'idea è di utilizzare la rTMS per stimolare delle aree corticali allo scopo di modulare i circuiti neurali subcorticali disfunzionali. Questo studio si concentra sulla dlPFC per via del suo ruolo nel sistema della ricompensa, della motivazione e della decisione. Ruolo che la rende fondamentale in quelle situazioni dove è necessario applicare un controllo inibitorio su opzioni attraenti che prospettano una ricompensa immediata. Per indagare l'ipotesi che una sessione di rTMS applicata alla dlPFC possa ridurre il desiderio soggettivo della sostanza sono stati presi in considerazione sei pazienti maschi che soddisfano i criteri del DSM-IV per la dipendenza da cocaina. Questi sono stati ospedalizzati per il periodo del trattamento ed è stata accertata la loro astinenza tramite prove tossicologiche delle urine. I pazienti inoltre non erano dipendenti da altre sostanze e non facevano uso di medicazioni psichiatriche. Il protocollo di stimolazione ha previsto una singola sessione di rTMS ad alta frequenza (*high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation-hf-rTMS*) applicata casualmente alla dlPFC destra o sinistra. Dopo una distanza temporale minima di una settimana ogni paziente ha ricevuto anche la stimolazione alla dlPFC controlaterale rispetto a quella precedentemente stimolata. I parametri utilizzati sono stati: 20 treni di 10 secondi separati ognuno da un minuto di pausa con frequenza di 10 hertz (hz) e intensità al 90% della soglia motoria (*motor threshold-MT*) individuale. La misura primaria raccolta è stata una valutazione del desiderio soggettivo della sostanza dieci minuti prima, immediatamente dopo e quattro ore dopo la stimolazione.

Questa è stata raccolta grazie al completamento da parte del paziente di un set di quindici scale analogiche visive (*visual analogue scales-VAS*). Il VAS è uno strumento di misurazione delle caratteristiche soggettive delle sensazioni provate dal paziente. Spesso è usato per valutare il dolore, può essere impiegato nelle dipendenze per misurare il *craving*. Consiste in una linea in cui, nel nostro caso, l'estremo di sinistra rappresenta l'assenza di desiderio della sostanza mentre l'estremo di destra il massimo desiderio. Il paziente deve segnare un punto sulla linea e la sua distanza in centimetri dai due estremi rappresenta l'entità della sensazione. Immediatamente dopo la stimolazione della dIPFC destra si è osservata una diminuzione significativa dei livelli di desiderio soggettivo della sostanza (Figura 2.1), il punteggio medio al VAS si è ridotto del 19% (intervallo di confidenza del 95%=13.4-24.6). Questi livelli non differivano invece tra prima e quattro ore dopo la stimolazione. Questo effetto transiente nel ridurre i livelli di desiderio soggettivo della sostanza dato dalla sessione di hf-rTMS non è stato osservato dallo studio quando veniva stimolata la dIPFC sinistra. Questa sembra essere la prima dimostrazione che una singola sessione di hf-rTMS possa ridurre in maniera significativa, per quanto transiente, il desiderio soggettivo della sostanza. La spiegazione ipotizzata è che la stimolazione della dIPFC possa indurre un rilascio subcorticale di dopamina nel nucleo caudato modulando così la via dopaminergica mesocorticolimbica che ha un ruolo critico nel desiderio soggettivo della sostanza. L'aumento di attività della dIPFC potrebbe quindi comportare una maggiore capacità inibitoria e un maggiore controllo soppressivo rispetto a opzioni superficialmente attraenti. Questo studio, per quanto mostri risultati incoraggianti, che suggeriscono un possibile utilizzo terapeutico della rTMS nella dipendenza da cocaina, mostra anche alcuni limiti. Il campione è particolarmente ristretto (sei pazienti) ed è composto solo da maschi, manca inoltre un gruppo di controllo. Ci sono poi aspetti di grande interesse che lo studio non prende in considerazione. Non indaga i possibili benefici a lungo termine poiché non applica molteplici sessioni di stimolazione e non osserva se questa stimolazione ha effetti anche su altri comportamenti legati alla dipendenza (ad esempio una misura diretta come l'assunzione della sostanza).

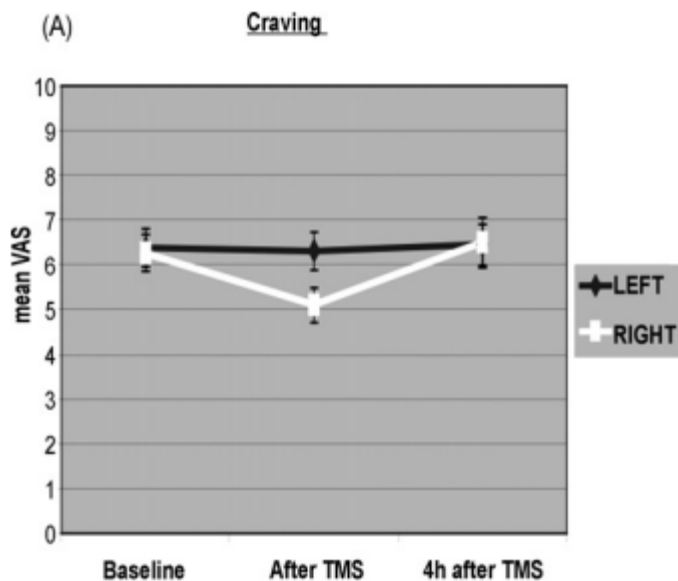


Figura 2.1 L'immagine mostra i cambiamenti dei punteggi medi del desiderio soggettivo della sostanza dopo la rTMS con frequenza a 10 Hz della dl-PFC. La linea nera gli effetti della stimolazione sulla dl-PFC sinistra e la linea bianca gli effetti della stimolazione sulla dl-PFC destra (Tratto da Camprodon et al., 2007).

In considerazione dei limiti e dei suggerimenti emersi da questo studio Terraneo et al. (2016) ricorrono ad un campione più ampio, con un protocollo che prevede un maggior numero di sessioni di stimolazione e un gruppo di controllo. Altro aspetto importante: viene effettuata una misura più diretta del CUD, cioè il consumo di cocaina. L'obiettivo dello studio è di indagare l'ipotesi secondo cui la rTMS, applicata alla dlPFC, possa efficacemente ridurre l'utilizzo di cocaina. La corteccia prefrontale (*prefrontal cortex*-PFC) è strettamente coinvolta nella dipendenza essendo un substrato neurale implicato nell'apprendimento per rinforzo, nel desiderio soggettivo della sostanza e nel controllo inibitorio. Il prolungato utilizzo di cocaina danneggia e modifica la PFC: riduzione del volume del cervello, ipoattività corticale, peggioramento delle funzioni esecutive e disregolazione dei sistemi di neurotrasmettitori. In particolare, nei ratti, una prolungata esposizione alla cocaina riduce significativamente l'eccitabilità intrinseca dei neuroni della corteccia prelimbica (considerata l'omologo della dlPFC umana). Terraneo et al. (2016) per queste ragioni hanno applicato la rTMS alla dlPFC. Per verificare l'ipotesi sperimentale hanno condotto uno studio clinico randomizzato tra pazienti. Il campione comprende trentadue pazienti (trenta maschi e due femmine) con diagnosi di CUD motivati a ricevere un trattamento, vengono esclusi pazienti con altre dipendenze (a parte quella da tabacco). Il gruppo sperimentale viene sottoposto alla rTMS con una bobina con forma ad

otto, il gruppo di controllo ad un trattamento *standard* (che include il trattamento farmacologico). Ad entrambi i gruppi il trattamento viene somministrato in una clinica ambulatoriale. I parametri di stimolazione per il gruppo sperimentale sono: 40 treni di stimolazioni da 60 pulsazioni con intervalli di 15 secondi, con intensità al 100% della soglia motoria a riposo (*resting motor threshold-rMT*) e frequenza di 15 hz. Interessante notare come i parametri garantiscano un maggiore livello di stimolazione essendo meno conservativi rispetto alle precedenti ricerche. La procedura prevede tre fasi: nella fase 0 viene fatta la selezione, nella fase 1 ventinove giorni di trattamento (in maniera randomizzata tra pazienti), nella fase 2 sessantatre giorni di *follow-up* dove i pazienti possono scegliere con quale trattamento continuare. La misura primaria raccolta è il consumo della sostanza, ottenuta tramite test delle urine. Durante la fase 1 si è notata una differenza significativa nel numero di risultati positivi (pazienti che sono sempre risultati negativi al test delle urine) tra il gruppo di controllo e quello sperimentale (Figura 2.2). Nel gruppo trattato con rTMS undici pazienti (69%) hanno mostrato un risultato positivo, nel gruppo di controllo solo tre pazienti (19%). Il maggior numero di risultati positivi nel gruppo sperimentale mostra un effetto significativo della rTMS. Durante la fase 2 quelli che hanno deciso di passare al trattamento sperimentale (dieci pazienti su tredici) hanno mostrato un aumento significativo dei risultati positivi. Infatti, tre pazienti sono risultati positivi al test delle urine invece che otto come nella precedente fase. Non sono emerse differenze significative con i risultati del gruppo sperimentale nella fase 1. Lo studio fornisce prove a favore sia della sicurezza (non sono stati riportati effetti avversi) sia dell'efficacia dell'utilizzo della rTMS per trattare pazienti con CUD. Gli autori ipotizzano che l'effetto della rTMS dipenda dalla sua capacità di alterare l'eccitabilità corticale modulando diversi neurotrasmettitori coinvolti nella dipendenza (come GABA e dopamina). Altri studi hanno infatti visto come la rTMS della dIPFC aumenti il rilascio di dopamina nel nucleo caudato (Strafella et al., 2001b) e la neurotrasmissione del GABA (Daskalakis et al., 2006). Per quanto i risultati consolidino l'ipotesi dell'efficacia di questa tecnica di stimolazione, e lo facciano attraverso un dato oggettivo come l'assunzione di cocaina, sono rilevabili alcuni limiti nel disegno sperimentale. Il campione continua ad essere limitato (trentadue pazienti) e non bilanciato per genere (solamente due femmine). La durata del periodo di stimolazione e della raccolta dati non è

sufficiente per studiare gli effetti a lungo termine. Vale anche la pena notare come il gruppo di controllo riceva un trattamento farmacologico e non un placebo. Permane la necessità di studi randomizzati in doppio cieco, con campioni di grandi dimensioni e gruppo di controllo con placebo.

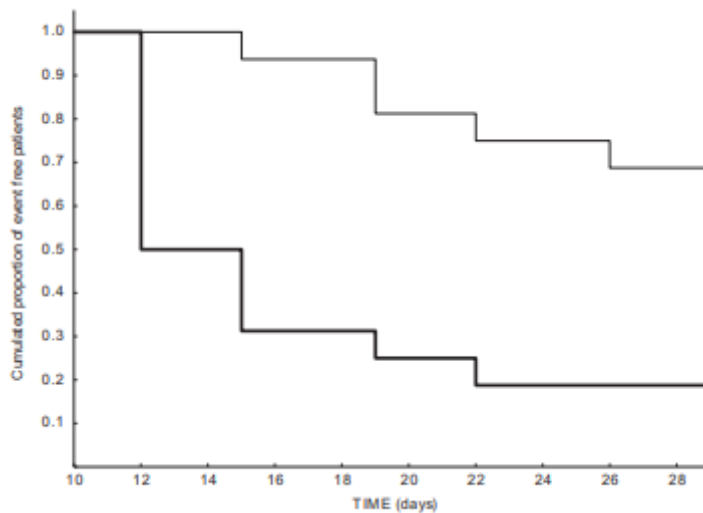


Figura 2.2 Nell'immagine viene rappresentato il numero di pazienti che sono risultati negativi al test delle urine al passare del tempo (fase 1). La linea sottile corrisponde al gruppo trattato con rTMS mentre la linea spessa corrisponde al gruppo di controllo (trattamento farmacologico) (Tratto da Terraneo et al., 2016).

Un contributo importante in questo senso è arrivato dalla ricerca di Bolloni et al. (2016). Questa ha indagato l'effetto della rTMS bilaterale della PFC utilizzando una bobina con *design* ad H. Tale configurazione permette una stimolazione bilaterale più profonda rispetto a quella tradizionale, facendo sperare in effetti più consistenti e prolungati. L'esperimento è in doppio cieco, prevede il confronto con un gruppo di controllo a cui sono somministrate delle sessioni placebo e l'osservazione dura per un periodo di tempo maggiore. La dopamina è uno dei neurotrasmettitori fondamentali nei meccanismi neurobiologici sottostanti il CUD. L'ipotesi dopaminergica per la dipendenza dalle sostanze prevede che l'abuso di sostanze sia collegato ad un sistema dopaminergico ipofunzionante. Questo porta a teorizzare che si possa ottenere una riduzione dell'assunzione di sostanze grazie ad un incremento funzionale del segnale dopaminergico. L'idea è di sfruttare la capacità della rTMS di stimolare porzioni di corteccia cerebrale per modulare il circuito dopaminergico. L'ipotesi è che la stimolazione bilaterale della PFC riduca l'assunzione di cocaina. A scopo di verifica vengono effettuate delle analisi tossicologiche sul campione di pazienti in quattro momenti: prima del

trattamento (T0), alla fine del trattamento (T1), dopo tre e sei mesi dalla fine del trattamento (T2 e T3). Il campione ammesso alle analisi statistiche è formato da dieci pazienti tra i 18 e i 65 anni, con diagnosi di CUD, alla ricerca di un trattamento e motivati a smettere. Alcuni dei criteri di esclusione sono: diagnosi di altri SUD (escluso tabacco), utilizzo di farmaci psicotropi e la partecipazione ad altri studi clinici. Viene usato un test dei capelli che garantisce informazioni a lungo termine insieme ad una maggiore sensibilità e specificità rispetto al test delle urine. I pazienti sono assegnati casualmente al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo che riceve il placebo, con una procedura in doppio cieco. Il trattamento per chi viene assegnato al protocollo attivo consiste in tre sessioni di stimolazioni a settimana, per quattro settimane, della PFC bilaterale. Con i seguenti parametri: 20 treni da 50 impulsi con 15 secondi di pausa tra ognuno, intensità al 100% della rMT e frequenza di 10hz. Le prime analisi tra gruppi non mostrano una significativa riduzione nel tempo dell'assunzione di cocaina. Gli autori suggeriscono che ciò potrebbe essere dovuto alle ridotte dimensioni del campione. Successivamente però le analisi esplorative entro i gruppi mostrano che solo nel gruppo sperimentale c'era stata una significativa diminuzione nel consumo tra T0 e T2 e tra T0 e T3 (Figura 2.3). Si osserva anche un minor tasso di mortalità nel gruppo sperimentale (10% contro il 37% del gruppo di controllo). Questi risultati, come i precedenti studi, avvalorano l'idea che la rTMS possa essere un efficace strumento per trattare la CUD. Per quanto il disegno sperimentale adottato sia per molti aspetti un passo avanti rispetto ai precedenti studi, il campione continua ad essere ridotto e non bilanciato per genere (sono presenti solamente due femmine su dieci). Gli autori esortano a chiarire alcuni aspetti: è necessario individuare i parametri (es. frequenza, intensità, numero di sessioni etc.) e la geometria della bobina (con forma ad otto o *design* H) ottimali. Questi sembrano essere elementi chiave per ottenere un protocollo che produca effetti di lunga durata.

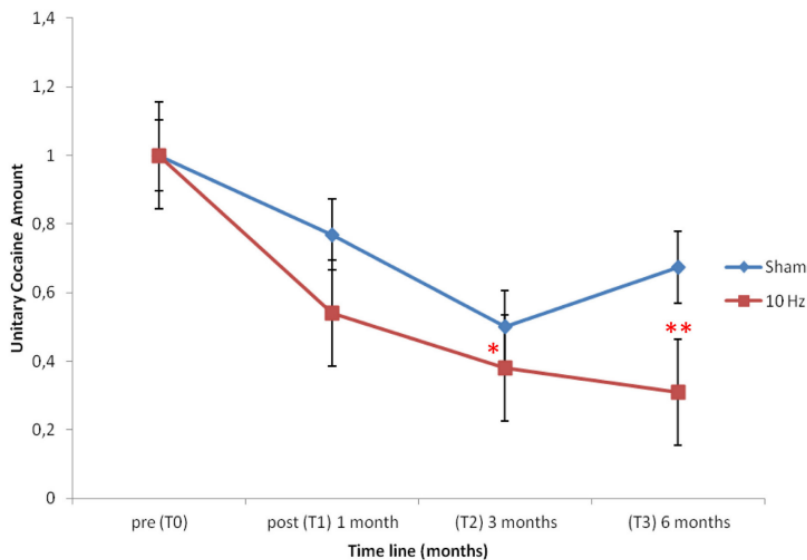


Figura 2.3 Mostra la quantità di cocaina assunta nei due gruppi (blu=gruppo di controllo; rosso=gruppo rTMS) nel tempo. Da notare come solamente nel gruppo rTMS ci sia una significativa riduzione nella quantità della cocaina assunta tra T0-T2 (*p = 0.02) e tra T0-T3 (**p = 0.01) (Tratto da Bolloni et al., 2016).

Fino a questo momento era stata presa in considerazione soprattutto la dlPFC. Martinez et al. (2018) decidono quindi di indagare gli effetti della rTMS di aree differenti. Stimolano la corteccia mediale prefrontale (*medial prefrontal cortex*-mPFC) e la corteccia cingolata anteriore dorsale (*dorsal anterior cingulate cortex*-dACC). Impiegano sia frequenze di stimolazione alte (tipicamente eccitatorie) che basse (tipicamente inibitorie). Considerano come variabile dipendente il numero di auto-somministrazioni di cocaina al posto dell'alternativa fornita. Le caratteristiche evidenziate differenziano questa ricerca da quelle precedentemente discusse (Camprodon et al., 2007; Terraneo et al., 2016; Bolloni et al., 2016) e fanno sì che le conoscenze in questo ambito siano ampliate e consolidate. Si considera che la mPFC e la dACC siano implicate nella regolazione del controllo cognitivo sulle decisioni. Queste (come anche la dlPFC) sono comprese nel *network* del controllo esecutivo centrale, nel *network* attentivo dorsale e nel *network* della salienza. Il CUD altera l'attivazione o la connettività di questi *network*. La stimolazione della dACC e della mPFC è stata compiuta grazie ad una bobina H, che garantisce l'induzione di un campo elettrico più profondo e la possibilità di stimolare simultaneamente più regioni. Martinez et al. (2018) ipotizzano che ciò porti ad una riduzione della auto-amministrazione di cocaina. Per verificarlo vengono ammessi in una clinica di ricovero, per tutta la durata dell'esperimento, diciotto volontari con CUD che: non sono dipendenti da

altre sostanze (se non caffeina e tabacco) e non ricevono altri trattamenti per il loro disturbo. Passati tre-cinque giorni di astinenza monitorata iniziano le sessioni di auto-amministrazione. Le sessioni, in cui deve essere fatta la scelta tra una dose di cocaina e una ricompensa in denaro, avvengono in tre momenti: prima dell'inizio del trattamento, dopo quattro giorni dall'inizio del trattamento e dopo tredici giorni di trattamento. Ogni sessione prevede: una dose iniziale senza alternativa in denaro e nove possibilità di scegliere se fumare una dose di cocaina o percepire una ricompensa in denaro. Viene misurato il numero di dosi scelte e consumate in ogni sessione. Il disegno sperimentale prevede tre gruppi, ciascuno di sei volontari, ognuno con diverso trattamento: un gruppo riceve una stimolazione ad alta frequenza, un altro riceve una stimolazione a bassa frequenza e il gruppo di controllo riceve una stimolazione placebo. Il trattamento dura tre settimane. I parametri per il gruppo ad alta frequenza sono: 40 treni da 3 secondi con frequenza di 10 Hz con un intervallo tra ciascun treno di 20 secondi. Per quello a bassa frequenza è stato adottato un protocollo standard che include 900 pulsazioni per sessione con frequenza di 1 Hz. Interessante notare come si sia reso necessario abbassare l'intensità di stimolazione massima, inizialmente programmata per essere del 120% della MT. Molti partecipanti, infatti, non riescono a tollerare bene intensità superiori al 100% della MT. Le analisi entro i gruppi mostrano una diminuzione significativa della scelta di cocaina tra la seconda sessione (dopo quattro giorni di trattamento) e la terza sessione (dopo tredici giorni di trattamento), nel gruppo con stimolazione ad alta frequenza (Figura 2.4). La scelta passa da una media di 5.0 (SD=2.5) dosi di cocaina ad una media di 1.8 (SD=1.9) dosi. Non si osservano cambiamenti significativi negli altri due gruppi (bassa frequenza e controllo). Le analisi tra gruppi mostrano che alla terza sessione c'è una differenza significativa tra il gruppo con stimolazione ad alta frequenza e quello con bassa frequenza. Rispettivamente la media delle scelte di assumere cocaina è di 1.8 (SD=1.9) e di 5.5 (SD=3.5). La differenza nella scelta di cocaina durante la terza sessione, tra il gruppo di controllo e il gruppo ad alta frequenza, è solo prossima alla significatività. Rispettivamente la media delle scelte di assumere cocaina è di 1.8 (SD=1.9) e di 4.7 (SD=4.0). Una spiegazione di ciò potrebbe essere la bassa potenza dell'analisi statistica dovuta alle dimensioni ridotte del campione. Quest'ultimo risultato non consente di ribadire con sicurezza l'efficacia di questa tecnica. Però, il fatto che alla terza

sessione si rilevi una differenza significativa tra il gruppo ad alta frequenza e quello a bassa frequenza e il dettaglio che solo entro il gruppo ad alta frequenza sia stata rilevata una riduzione significativa nelle scelte di assumere cocaina contribuiscono a evidenziare il potenziale della hf-rTMS. I risultati di questo studio completano le conoscenze precedentemente acquisite, grazie all'utilizzo di misure dirette del comportamento (come la auto-amministrazione) e grazie alla stimolazione di aree differenti. Permangono però quei limiti già osservati in precedenza che indeboliscono la solidità e la generalizzabilità dei risultati e che rendono difficile la standardizzazione di un protocollo efficace. Il campione è limitato, non bilanciato per genere (diciotto pazienti di cui solo una femmina) e non si osservano gli effetti a lungo termine della stimolazione.

	High frequency	Low frequency	Sham
	Mean (SD)		
Choices for cocaine			
Session 1	3.83 (4.0)	4.7 (3.3)	4.8 (3.8)
Session 2	5.0 (2.5)	6.5 (2.7)	5.0 (3.9)
Session 3	1.8 (1.9)*	5.5 (3.5)	4.7 (4.0)

Figura2.4 Mostra

il numero medio di scelte di fumare cocaina dei tre gruppi (gruppo hf-rTMS; gruppo lf-rTMS; gruppo di controllo) in ogni sessione (Tratto da Martinez et al., 2018).

Per superare questi limiti Madeo et al. (2020) conducono uno studio osservazionale retrospettivo unico nel suo genere. Il campione è di grandi dimensioni (284 pazienti) e il periodo di *follow-up* è prolungato (fino ad un massimo di due anni e otto mesi). Queste caratteristiche lo rendono una delle evidenze più solide del contributo che può dare questa tecnica. La loro è una revisione retrospettiva clinica, che studia i risultati a lungo termine della rTMS applicata alla l-DIPFC, in un grande campione. Questo è formato da 284 pazienti con CUD (di cui 268 maschi) che si sono volontariamente sottoposti al trattamento in un centro clinico per le dipendenze. L'età varia dai 18 ai 70 anni e tutti sono stati seguiti per almeno dodici settimane dopo la prima settimana di stimolazione. Di questi 284 147 pazienti hanno mantenuto un regolare contatto con la clinica. Questo ha permesso di seguire con precisione il loro utilizzo di cocaina durante il *follow-up*. Tuttavia, è necessario interpretare con cautela i risultati di questo gruppo in quanto rappresenta un campione autoselezionato. Come in precedenti studi (Camprodon et al., 2007; Terraneo et al., 2016) gli

autori prendono in considerazione la dIPFC per via del suo contributo nella modulazione *top-down* di processi emozionali e comportamentali implicati nella dipendenza. Si ipotizza che l'applicazione della hf-rTMS possa aumentare l'eccitabilità neuronale riducendo il bisogno e l'utilizzo della sostanza. I pazienti seguono un protocollo che prevede: due sessioni di stimolazione al giorno per i primi cinque giorni, successivamente un giorno di stimolazione a settimana per undici settimane e infine il periodo di *follow-up* (dove la somministrazione avviene in base alle necessità del paziente). I parametri sono i seguenti: 40 treni di stimolazione da 60 impulsi, ciascuno separato da 15 secondi di pausa, con frequenza di 15 hz e intensità al 100% della MT. La variabile dipendente è il tempo che precede la ricaduta (assunzione di cocaina) durante il *follow-up* (che si considera iniziare otto giorni dopo i cinque di stimolazione quotidiana). L'uso della sostanza è stato accertato tramite test delle urine, l'auto rapporto o indicazioni da parte di informatori (spesso amici o parenti). Le analisi statistiche effettuate, in virtù della natura dello studio (revisione retrospettiva clinica), sono delle analisi descrittive. Viene calcolata la mediana del tempo passato dall'inizio del *follow-up* alla prima ricaduta. I risultati ottenuti sono messi a confronto con i dati di un precedente studio (Dodge et al., 2005) che differisce principalmente per il tipo di trattamento adottato (psicoterapia) (Figura 2.5). Considerando l'intero campione emerge che la mediana del tempo prima della ricaduta è di 91 giorni (intervallo di confidenza del 95%=70-109); invece, nel campione con trattamento psicoterapeutico (studio di confronto) è di 51 giorni (intervallo di confidenza del 95%=39-78). Inoltre, il numero di persone che hanno mantenuto l'astinenza aumenta quando si prendono in considerazione dei sotto campioni caratterizzati da *follow-up* più lunghi. Il 18% del campione con almeno dodici mesi e il 33% del campione con almeno diciotto mesi hanno mantenuto l'astinenza. Considerando i 147 pazienti che è stato possibile seguire da vicino, mediamente è stata assunta meno di una dose al mese. I risultati di questa notevole mole di dati si aggiungono alle evidenze che la rTMS può essere utilizzata efficacemente nel trattamento del CUD. Indicano anche che è possibile ottenere degli effetti a lungo termine. Per quanto, con questi parametri, spesso sia necessario continuare le sessioni di stimolazione in maniera prolungata. Madeo et al. (2020) suggeriscono che questa tecnica potrebbe avere la massima efficacia integrata ad un trattamento comportamentale. Bisogna però notare come la natura dello

studio costituisca il principale limite. Infatti, il confronto con i dati di un altro studio non garantisce delle conclusioni forti riguardo l'efficacia della rTMS. Tuttora è necessario uno studio randomizzato con gruppo di controllo con placebo e sufficiente durata e dimensione del campione.

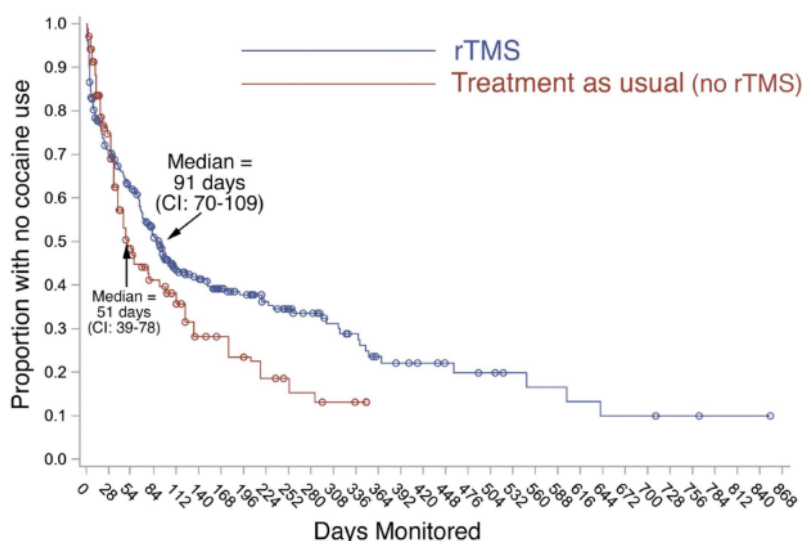


Figura 2.5

Rappresenta la proporzione di pazienti che non hanno avuto una ricaduta nell'utilizzo di cocaina al passare del tempo. La linea blu rappresenta il campione trattato nello studio di Madeo et al. (2020) (trattamento rTMS) mentre la linea rossa rappresenta i risultati di un campione che ha ricevuto un trattamento standard (Dodge et al., 2005). Viene anche riportato la mediana del tempo prima della ricaduta nei due campioni. (Tratto da Madeo et al., 2020)

Consideriamo gli studi osservati. Ci sono degli aspetti che rendono difficile un'interpretazione generale dei risultati. Uno di questi è l'eterogeneità della variabile dipendente. Infatti, le variabili dipendenti misurate sono: il *craving* (Camprodon et al., 2007), i risultati positivi (persone che non hanno mai avuto una ricaduta) (Terraneo et al., 2016), il consumo della sostanza (Bolloni et al., 2016), le autosomministrazioni in laboratorio al posto di un'alternativa (Martinez et al., 2018) e i giorni prima della ricaduta (Madeo et al., 2020). Inoltre, i periodi di misurazione della variabile dipendente variano notevolmente: dalle quattro ore (Camprodon et al., 2007) a due anni e otto mesi (Madeo et al., 2020). Questi ed altri aspetti, che verranno presi in considerazione in seguito, rendono difficile trarre conclusioni definitive.

Conclusioni

-La situazione attuale

Presi nel loro insieme la maggioranza degli studi esaminati ha ottenuto dei risultati positivi. Questi indicano che la rTMS è una tecnica promettente e incoraggiano a lavorare per accrescere le conoscenze nel campo della stimolazione cerebrale per il trattamento delle dipendenze. Un aspetto importante è che la rTMS può essere molto utile sia per chi non può assumere farmaci anti-*craving* (per via dei loro effetti collaterali) sia per chi invece può assumerli. Nel primo caso la rTMS rappresenta una alternativa non farmacologica, nel secondo caso questa tecnica può essere usata insieme ad altri trattamenti farmacologici o psicoterapeutici. Infatti, dato che la rTMS può aumentare la neuroplasticità cerebrale, per ottenere i massimi effetti è opportuno coniugare questo effetto fisiologico con altre terapie. Così facendo la rTMS ne aumenterebbe gli effetti. Questi aspetti incoraggiano a lavorare per standardizzare un protocollo efficace e giustificano gli sforzi fatti finora. Osserviamo dunque i risultati degli studi esaminati. Camprodon et al. (2007) hanno osservato che una singola sessione di rTMS con frequenza di 10hz della dlPFC destra è in grado di ridurre in maniera transiente (per quattro ore) il desiderio della sostanza (*craving*). Terraneo et al. (2016) hanno mostrato come otto sessioni di rTMS della dlPFC sinistra con frequenza di 15hz nell'arco di ventinove giorni siano in grado di ridurre l'assunzione di cocaina rispetto al gruppo di controllo (che era trattato farmacologicamente). Bolloni et al. (2016) hanno osservato che la rTMS profonda della PFC con frequenza di 10 hz, condotta con un *coil* con forma ad H, tre volte a settimana per quattro settimane non comporta una diminuzione significativa dell'assunzione di cocaina tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo; ulteriori analisi hanno mostrato però nel gruppo sperimentale una diminuzione significativa dell'assunzione di cocaina nel tempo. Martinez et al. (2018) hanno osservato che la rTMS con frequenza a 10 hertz (ma non ad 1 hertz) della mPFC e della dACC, condotta con un *coil* con forma ad H, per tre settimane (stimolazione giornaliera nei giorni lavorativi) è in grado di ridurre la scelta di fumare cocaina rispetto al gruppo di controllo. Infine, Madeo et al. (2020) riportano che tre mesi di rTMS con frequenza di 15 hz della dlPFC sinistra riescono ad aumentare il tempo che intercorre prima della ricaduta.

-Limiti

I risultati non sono privi di limiti. Buona parte degli studi ha utilizzato un campione di dimensioni ridotte. Sintetizzando: Camprodon et al. (2007) studiano sei pazienti, Terraneo et al. (2016) trentadue, Bolloni et al. (2016) dieci e Martinez et al. (2018) diciotto. Madeo et al. (2020) invece prendono in esame un campione di 284 pazienti. Un altro limite riguardante il campione consiste nel mancato bilanciamento per genere. Infatti solitamente il numero dei maschi è nettamente maggiore rispetto al numero delle femmine: Camprodon et al. (2007) non campionano nessuna femmina, Terraneo et al. (2016) e Bolloni et al. (2016) solamente due, Martinez et al. (2018) solamente una e Madeo et al. (2020) solamente otto. Tale sbilanciamento potrebbe essere spiegato dal fatto che i maschi sembrano fare maggiore abuso di cocaina. Infatti, il DSM-5 riporta una prevalenza del disturbo maggiore tra i maschi (0,4%) rispetto alle femmine (0,1%). Un ulteriore aspetto da tenere in considerazione è la mancanza di un gruppo di controllo (Camprodon et al., 2007) e l'utilizzo di gruppi di controllo trattati farmacologicamente (Terraneo et al., 2016). Neanche Madeo et al. (2020) utilizzano un gruppo di controllo perché la loro è una revisione retrospettiva ed il confronto è fatto con i dati di un altro studio. È anche necessario ricordare che per via della natura degli studi i campioni sono composti da pazienti motivati al trattamento e rappresentano quindi campioni autoselezionati. Inoltre, è difficile trarre conclusioni definitive per via delle discrepanze nei protocolli. Manca del consenso circa l'area più efficace da stimolare: principalmente la dlPFC (Camprodon et al., 2007; Terraneo et al., 2016; Madeo et al., 2020), la PFC (Bolloni et al., 2016), la mPFC e la dACC (Martinez et al., 2018). Manca consenso sui parametri di stimolazione (frequenza, numero di impulsi, numero di sessioni, lateralità della stimolazione) e sul design della bobina più efficaci: Bolloni et al. (2016) e Martinez et al. (2018) utilizzano una bobina con forma ad H mentre Camprodon et al. (2007), Terraneo et al. (2016) e Madeo et al. (2020) utilizzano una bobina a forma di otto. La variabilità nei risultati può essere in parte spiegata da queste discrepanze. Infine, un'interpretazione generale dei risultati è resa difficile dall'eterogeneità della variabile dipendente e dalle differenze nella durata degli esperimenti. In particolare, una delle variabili dipendenti misurate, il *craving*, necessita delle considerazioni: Il *craving* è un costrutto psicologico che si misura con vari tipi di scale apposite, che non forniscono una misura oggettiva. Questo

limita il valore della sua interpretazione e rende tale indice poco costante (Antonelli et al., 2021). Per questo la misura del *craving* dovrebbe essere confrontata con concomitanti misure dell'assunzione della sostanza d'abuso. Va sottolineato come il numero di studi sull'efficacia della rTMS come trattamento per il CUD sia limitato e che sono presenti anche risultati contrastanti. Non sempre emerge chiaramente il vantaggio della stimolazione: nell'esperimento di Camprodon et al. (2007) la stimolazione della dIPFC sinistra non ha ridotto i punteggi di *craving* mentre Bolloni et al. (2016) non hanno trovato una differenza significativa nell'assunzione di cocaina nel tempo tra il gruppo di controllo e il gruppo sperimentale.

-Prospettive future

Ci sono aspetti su cui è opportuno concentrare gli sforzi di ricerca; infatti, i progressi nell'applicazione clinica della rTMS sono limitati da alcune incognite note. Steele & Maxwell (2021) nel loro studio delineano delle linee di ricerca che devono ancora essere chiarite e indicano la direzione da seguire per farlo. Questo sforzo è necessario per sviluppare trattamenti validati empiricamente.

Il primo elemento che deve essere indagato è la selezione del *target* corticale. Infatti in questo ambito la rTMS viene applicata ad una regione corticale per indurre neuroplasticità in uno specifico circuito subcorticale. La selezione del *target* corticale può essere fatta in vari modi. Un metodo che viene spesso usato per decidere la posizione della bobina (*coil*) è quello di basarsi (come per la localizzazione degli elettrodi per elettroencefalogramma) su dei punti di riferimento sullo scalpo e facendo semplici misure. Questo metodo, per quanto facile da implementare, non tiene conto delle differenze individuali del cervello umano, ciò potrebbe rendere difficile l'ottimizzazione della posizione della bobina per la modulazione dei circuiti. Per aumentare la specificità si potrebbe implementare una rTMS guidata dalla risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging-MRI*) (Hanlon et al., 2019). La scelta della posizione della bobina, basata sulla MRI del singolo paziente, terrebbe conto delle sue caratteristiche e quindi faciliterebbe la modulazione di specifici circuiti. Questo aumenterebbe l'efficacia del trattamento. Posto che si sia tenuto conto delle differenze individuali resta da individuare un circuito cortico-subcorticale correlato alla dipendenza. Così che la

stimolazione dell'area corticale possa modulare le connessioni subcorticali. La seconda incognita nota si aggancia direttamente alla prima, riguarda infatti l'attivazione del circuito subcorticale. Precisamente una volta che l'area corticale è selezionata è necessario assicurarsi che il circuito subcorticale ad essa associato sia modulato dalla rTMS. Solitamente l'intensità necessaria viene calcolata come una certa percentuale della soglia motoria. Partendo dall'assunto che questa sia sufficiente per depolarizzare i neuroni sotto alla bobina. Il limite di questo approccio è che non ci sono prove che una stimolazione sufficiente a depolarizzare i neuroni nella corteccia motoria faccia lo stesso per altre regioni. Una soluzione potrebbe essere quella di usare contemporaneamente l'elettroencefalogramma (EEG) e la TMS per misurare direttamente la depolarizzazione dei neuroni e l'attivazione del *network* (Rogasch & Fitzgerald, 2013). Una volta determinata la stimolazione necessaria per depolarizzare la regione corticale così da modulare il circuito di interesse si può applicare la rTMS. Un altro elemento da ottimizzare sono i parametri della rTMS. Non è ancora chiaro quali siano la frequenza, il numero di pulsazioni e di sessioni ottimali. Le differenze individuali rendono complesso dare una risposta generale. Sembra quindi necessario includere delle misure (EEG o MRI) della neuroplasticità indotta così da poter individuare i parametri più efficaci per modulare i circuiti di ciascun paziente. In futuro sarà necessario approfondire il funzionamento combinato della rTMS con altre terapie. Infatti, la rTMS da sola potrebbe non essere il modo più efficace per indurre cambiamenti neuroplastici e comportamentali a lungo termine. Mentre la sua implementazione combinata potrebbe aumentare l'efficacia di ciascun trattamento (Spagnolo et al., 2020). Un ulteriore elemento che merita approfondimento è la manipolazione dello stato fisiologico del cervello durante la stimolazione. Sembra infatti che l'attivazione dei circuiti subcorticali, indotta con compiti comportamentali, aumenti gli effetti della rTMS. Ad esempio, la presentazione di indizi (*cues*) relativi alla sostanza d'abuso induce il *craving* e attiva i corrispondenti circuiti (Garavan et al., 2000). L'istruzione ad inibire il desiderio della sostanza potrebbe rendere il circuito maggiormente malleabile ai cambiamenti. Quindi questo genere di compiti in concomitanza con la rTMS potrebbe essere efficace nell'aumentare il controllo inibitorio sul desiderio della sostanza. Infine, è di grande importanza selezionare le misure adeguate. Per i risultati a breve termine è possibile utilizzare la risonanza

magnetica funzionale e l'EEG. Mentre per i risultati a lungo termine della rTMS comunemente viene usata una misura del *craving*, questa non è però una misura diretta del disturbo. Sarebbe opportuno avvalersi anche di una misura diretta della dipendenza come una misura del cambiamento nei circuiti disregolati. Tutto questo potrebbe portare a grandi benefici nel trattamento delle dipendenze.

Bibliografia

- American Psychiatric Association (APA) (2013), DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, tr. it. Raffaello Cortina, Milano, 2014.
- Antonelli, M., Fattore, L., Sestito, L., Di Giuda, D., Diana, M., & Addolorato, G. (2021). Transcranial Magnetic Stimulation: A review about its efficacy in the treatment of alcohol, tobacco and cocaine addiction. *Addictive Behaviors*, *114*, 106760. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106760>
- Bolloni, C., Panella, R., Pedetti, M., Frascella, A. G., Gambelunghe, C., Piccoli, T., Maniaci, G., Brancato, A., Cannizzaro, C., & Diana, M. (2016). Bilateral Transcranial Magnetic Stimulation of the Prefrontal Cortex Reduces Cocaine Intake: A Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00133>
- Camprodon, J. A., Martínez-Raga, J., Alonso-Alonso, M., Shih, M.-C., & Pascual-Leone, A. (2007). One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug and Alcohol Dependence*, *86*(1), 91–94. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.06.002>
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *48*(5), 1398. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.5.1398>
- Cohen, Roth, B. J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., Friauf, W., & Hallett, M. (1990). Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology : an International Journal*, *75*(4), 350–357. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(90\)90113-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(90)90113-X)
- Daskalakis, Z. J., Möller, B., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Gunraj, C., & Chen, R. (2006). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Experimental Brain Research*, *174*(3), 403–412. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0472-0>

- Dodge, R., Sindelar, J., & Sinha, R. (2005). The role of depression symptoms in predicting drug abstinence in outpatient substance abuse treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment, 28*(2), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2004.12.005>
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience, 8*(11), 1481–1489. <https://doi.org/10.1038/nn1579>
- Fattore, L., & Diana, M. (2016). Drug addiction: An affective-cognitive disorder in need of a cure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 65*, 341–361. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.006>
- Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J.-K., Sperry, L., Ross, T. J., Salmeron, B. J., Risinger, R., Kelley, D., & Stein, E. A. (2000). Cue-Induced Cocaine Craving: Neuroanatomical Specificity for Drug Users and Drug Stimuli. *American Journal of Psychiatry, 157*(11), 1789–1798. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1789>
- Goldstein, R. Z., Tomasi, D., Rajaram, S., Cottone, L. A., Zhang, L., Maloney, T., Telang, F., Alia-Klein, N., & Volkow, N. D. (2007). Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience, 144*(4), 1153–1159. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.024>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *American Journal of Psychiatry, 159*(10), 1642–1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience, 12*(11), 652–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3119>
- Hanlon, C. A., Dowdle, L. T., Austelle, C. W., DeVries, W., Mithoefer, O., Badran, B. W., & George, M. S. (2015). What goes up, can come down: Novel brain stimulation

paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. *Brain Research*, 1628, 199–209.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.053>

Hanlon, C. A., Lench, D. H., Dowdle, L. T., & Ramos, T. K. (2019). Neural Architecture Influences Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation–Induced Functional Change: A Diffusion Tensor Imaging and Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Cue-Reactivity Modulation in Alcohol Users. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 106(4), 702–705.

<https://doi.org/10.1002/cpt.1545>

Jasinska, A. J., Chen, B. T., Bonci, A., & Stein, E. A. (2015). Dorsal medial prefrontal cortex (MPFC) circuitry in rodent models of cocaine use: Implications for drug addiction therapies: Dorsal MPFC in cocaine use. *Addiction Biology*, 20(2), 215–226.

<https://doi.org/10.1111/adb.12132>

Kaufman, J. N., Ross, T. J., Stein, E. A., & Garavan, H. (2003). Cingulate Hypoactivity in Cocaine Users During a GO-NOGO Task as Revealed by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 23(21), 7839–7843.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-21-07839.2003>

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>

Licata, S. C., & Renshaw, P. F. (2010). Neurochemistry of drug action: Insights from proton magnetic resonance spectroscopic imaging and their relevance to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187(1), 148–171. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05143.x>

Madeo, G., Terraneo, A., Cardullo, S., Gómez Pérez, L. J., Cellini, N., Sarlo, M., Bonci, A., & Gallimberti, L. (2020). Long-Term Outcome of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in a Large Cohort of Patients With Cocaine-Use Disorder: An Observational Study. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 158. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00158>

- Martinez, D., Urban, N., Grasseti, A., Chang, D., Hu, M.-C., Zangen, A., Levin, F. R., Foltin, R., & Nunes, E. V. (2018). Transcranial Magnetic Stimulation of Medial Prefrontal and Cingulate Cortices Reduces Cocaine Self-Administration: A Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry, 9*, 80. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00080>
- Moreno-López, L., Catena, A., Fernández-Serrano, M. J., Delgado-Rico, E., Stamatakis, E. A., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2012). Trait impulsivity and prefrontal gray matter reductions in cocaine dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence, 125*(3), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.02.012>
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience, 8*(11), 1445–1449. <https://doi.org/10.1038/nn1578>
- Parkin, B. L., Ekhtiari, H., & Walsh, V. F. (2015). Non-invasive Human Brain Stimulation in Cognitive Neuroscience: A Primer. *Neuron, 87*(5), 932–945. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.032>
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain, 117*(4), 847–858. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.847>
- Rogasch, N. C., & Fitzgerald, P. B. (2013). Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Human Brain Mapping, 34*(7), 1652–1669. <https://doi.org/10.1002/hbm.22016>
- Spagnolo, P. A., Montemitro, C., Pettorruso, M., Martinotti, G., & Di Giannantonio, M. (2020). Better Together? Coupling Pharmacotherapies and Cognitive Interventions With Non-invasive Brain Stimulation for the Treatment of Addictive Disorders. *Frontiers in Neuroscience, 13*, 1385. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01385>
- Steele, V. R., & Maxwell, A. M. (2021). Treating cocaine and opioid use disorder with transcranial magnetic stimulation: A path forward. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 209*, 173240. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173240>

- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001a). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus. *The Journal of Neuroscience*, *21*(15), RC157–RC157.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-15-j0003.2001>
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001b). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus. *The Journal of Neuroscience*, *21*(15), RC157–RC157.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-15-j0003.2001>
- Terraneo, A., Leggio, L., Saladini, M., Ermani, M., Bonci, A., & Gallimberti, L. (2016). Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(1), 37–44.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.11.011>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J., Swanson, J. M., & Telang, F. (2007). Dopamine in Drug Abuse and Addiction: Results of Imaging Studies and Treatment Implications. *Archives of Neurology*, *64*(11), 1575. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.11.1575>
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *New England Journal of Medicine*, *374*(4), 363–371.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>
- Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, *162*(4), 712–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Wilson, S. J., Sayette, M. A., & Fiez, J. A. (2004). Prefrontal responses to drug cues: A neurocognitive analysis. *Nature Neuroscience*, *7*(3), 211–214.
<https://doi.org/10.1038/nn1200>