

Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) combinata con navigazione cerebrale nella Depressione Bipolare farmaco-resistente: un caso clinico

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) combined with navigated brain stimulation in drug-resistant Bipolar Depression: a case report

A.C. ALTAMURA
B. DELL'OSSO
M. MARIOTTI*

Dipartimento di Psichiatria,
*Laboratorio di Neurofisiologia,
Dipartimento di Scienze Cliniche
"Luigi Sacco", Università di Milano,
Milano

Key words

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) • Brain Navigation • Bipolar Depression

Correspondence: A.C. Altamura,
Dipartimento di Psichiatria, Diparti-
mento di Scienze Cliniche "Luigi
Sacco", Università di Milano, via
G.B. Grassi 74, 20157 Milano, Italy
Tel. +39 02 39042904
Fax +39 02 39042510
c.altamura@hsacco.it

Summary

Recently, Transcranial Magnetic Stimulation – a brain stimulation technique that allows electrical stimulation of the brain via magnetic fields induction – has been combined with Brain Imaging techniques increasing the precision and the reliability of stimulation during treatment. Herein it presented the case of a 52-year-old female suffering from drug-resistant Major Depressive Episode and with a diagnosis of Bipolar Disorder (type I), who was successfully treated with a 3-week treatment of low-frequency Transcranial Magnetic Stimulation (1 Hz, intensity 110% of the motor threshold, stimulation on the right hemisphere) combined with brain navigation via magnetic resonance. At the end of the treatment, patient's symptoms were markedly improved as supported by the reduced scores on the Hamilton depression rating scale and Clinical Global Impression scale. Patient restarted working. Side-effects, consisting of mild headache and confusion, limited primarily to the first hour after the first daily sessions, disappeared during the second week of treatment. After three months of follow-up, the patient maintains the same level of improvement.

Introduzione: Stimolazione Magnetica Transcranica e Navigazione Cerebrale

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una tecnica di *Brain Stimulation* capace di attuare una stimolazione elettrica della corteccia cerebrale per mezzo dell'induzione di un campo magnetico prodotto da un *coil* applicato sul capo del paziente ¹. La TMS, il cui impiego in campo psichiatrico è andato crescendo nell'ultimo decennio, è la meno invasiva tra le tecniche di *Brain Stimulation* utilizzate nel trattamento di alcuni disturbi psichiatrici (*Deep Brain Stimulation*, *Vagus Nerve Stimulation*, Terapia Elettroconvulsivante), poiché non richiede alcun intervento chirurgico né procedure anestesilogiche per il suo impiego ². La non invasività della TMS associata alla buona tollerabilità del trattamento hanno facilitato la diffusione di questa metodica nel trattamento sperimentale della Depressione Maggiore e di altre condizioni neuropsichiatriche spesso resistenti al trattamento farmacologico ³. Nell'ultimo decennio, benché in costante ascesa, gli studi con TMS, specialmente quelli condotti in maniera controllata, si sono concentrati prevalentemente nel trattamento della Depressione Maggiore con buoni risultati ottenuti sia trattando in alta frequenza la corteccia prefrontale dorsolaterale (CPFDL) di sinistra, che in bassa frequenza la corteccia di destra ⁴⁻⁶. Il numero di stimoli forniti per sessione, la pausa tra un treno di stimoli e il successivo e l'intensità di stimolazione relativa alla soglia motoria reperita rappresentano parametri variabili nei diversi studi pubblicati e, nonostante specifiche Linee Guida relative ai valori entro cui attenersi durante la stimolazione per ridurre al

minimo la possibilità di una crisi convulsiva⁷, è presente una certa variabilità in merito ai parametri ottimali da impiegare. A ciò si aggiunge un'ulteriore variabilità legata alla localizzazione dell'area da trattare. Generalmente, una volta reperita l'area della corteccia motoria che, stimolata, provoca un movimento controlaterale del pollice, si provvede a stabilire il valore di soglia motoria a riposo, inteso come la più bassa intensità di stimolazione capace di provocare tale movimento in almeno 5 di 10 tentativi. L'area da trattare viene individuata posizionandosi 5 cm anteriormente a tale punto di reperi. Diversi Autori ritengono la procedura d'individuazione dell'area da stimolare non sufficientemente precisa e soggetta a possibili errori sistematici dovuti alla ripetizione quotidiana di tale procedura nell'ambito del trattamento. Non solo nella prospettiva di superare tali limitazioni, negli ultimi anni sono state sviluppate metodiche di navigazione cerebrale in grado di accoppiare la TMS alla risonanza magnetica (RM)⁸. Sostanzialmente la navigazione cerebrale permette, previa acquisizione di una RM dell'encefalo del paziente, di riprodurre su un monitor la fisionomia cerebrale e di individuare la posizione del *coil* nell'ambito della corteccia cerebrale tramite un sistema di sfere magnetiche applicate sia sul *coil* che sul capo del paziente. Tale procedura ha un margine di errore nella localizzazione anatomica molto basso (< 4 mm) e, una volta individuato il punto da trattare, permette di registrare tale area e di riposizionare il *coil* esattamente nella medesima zona durante le successive sessioni di TMS. Unitamente alla possibilità di visualizzare direttamente l'area corticale che si sta trattando con la massima precisione e alla possibilità di ripetere la stimolazione nella medesima zona durante le successive sessioni, la TMS combinata alla navigazione cerebrale permette di conoscere l'esatto voltaggio che viene applicato alla superficie stimolata.

Caso clinico

La signora Maria C., di anni 52, si era rivolta al nostro centro circa 2 anni fa, in seguito all'insorgenza di una sintomatologia ansioso-depressiva che perdurava da alcuni mesi. La familiarità per disturbi psichiatrici della paziente era positiva con il padre affetto da Disturbo Bipolare di tipo I. L'esordio del quadro psicopatologico si collocava intorno ai 46 anni con un episodio depressivo maggiore trattato con antidepressivi serotoninergici e scarso beneficio clinico. Negli anni successivi, si sono verificati diversi episodi depressivi alternati ad episodi ipomanicali e maniacali evidenziando una caratteristica stagionalità. Il recupero interepisodico era apparso solamente parziale e, dall'età di 50 anni, la paziente aveva abbandonato l'attività lavorativa. Nei 6 mesi prece-

deni il trattamento con TMS, la paziente aveva evidenziato un nuovo episodio depressivo maggiore (diagnosticato per mezzo dell'Intervista Clinica Strutturata per il DSM-IV⁹[SCID]¹⁰) non traendo alcun beneficio dal trattamento con antidepressivi (citalopram, duloxetina) e stabilizzanti dell'umore (acido valproico). Abbiamo deciso di proporre alla paziente un ciclo di tre settimane di TMS in bassa frequenza da associarsi alla concomitante terapia farmacologica (duloxetina, 120 mg/dì; acido valproico, 750 mg/dì), mantenuta invariata nei 2 mesi precedenti e per tutto il corso del successivo trattamento con TMS. Una volta ottenuto il consenso informato, la paziente è stata sottoposta a RM senza mezzo di contrasto e tale esame è stato acquisito nel *software* del sistema Nexstim per la navigazione cerebrale¹¹. La paziente è stata inserita in un protocollo sperimentale per il trattamento della Depressione Bipolare mediante TMS a bassa frequenza applicata alla CPFDL dell'emisfero destro (frequenza: 1 HZ, 5 treni di stimoli da un minuto seguiti da un minuto di pausa, numero totale di stimoli per sessione: 300), in precedenza approvato dal comitato etico dell'Ospedale "Sacco" di Milano. Abbiamo quindi provveduto alla registrazione della soglia motoria della paziente, trovando valori più alti rispetto alla maggioranza dei pazienti depressi, verosimilmente in relazione alla concomitante assunzione di uno stabilizzante dell'umore capace, modificando l'eccitabilità neuronale, di elevare la soglia epilettogena e quindi anche la soglia motoria. Una volta localizzata l'area corrispondente al pollice della mano sinistra sulla corteccia motoria, abbiamo registrato tale punto e ci siamo spostati anteriormente di circa 5 cm in corrispondenza della CPFDL, registrando nuovamente tale punto. Abbiamo così provveduto a stimolare tale area per 15 sedute successive (dal lunedì al venerdì per tre settimane) ricalcolando la soglia motoria settimanalmente al fine di stimolare sempre ad un'intensità corrispondente al 110% della soglia motoria. Prima di essere sottoposta a TMS, la paziente era stata sottoposta ad una batteria testale che aveva evidenziato punteggi alla *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)¹², alla *Young Mania Rating Scale* (YMRS)¹³ e alla *Clinical Global Impression Scale* (CGI)¹⁴ (severità della malattia) rispettivamente di 26, 0 e 5. Al termine della prima settimana di trattamento, tali punteggi si erano ridotti a 18, 0 e 4 rispettivamente. La paziente riferiva un miglioramento dell'umore al termine del trattamento che durava per circa un'oretta, talora associato ad una lieve cefalea e a sensazione di confusione. Mentre questi ultimi effetti collaterali sono andati scomparendo al termine della prima settimana di trattamento, il miglioramento dell'umore si è fatto via via più consistente con punteggi al termine del trattamento di 13 alla HDRS, di 3 alla CGI e senza alcun sintomo di tipo maniacale. Una settimana dopo

il termine del trattamento con TMS combinata alla navigazione cerebrale, la paziente ha ripreso la precedente attività lavorativa, interrotta da oltre 1 anno. Rivalutata a tre mesi dal termine del trattamento, la paziente continua ad assumere la medesima cura farmacologica e le sue condizioni cliniche appaiono stabili.

Discussione e conclusioni

Abbiamo presentato il caso di una paziente di 52 anni affetta da Disturbo Bipolare di tipo I, con Episodio Depressivo Maggiore resistente al trattamento farmacologico in atto trattata con un ciclo di sessioni di TMS a bassa frequenza della durata di tre settimane. Nonostante il numero di pubblicazioni relative all'impiego di TMS nella patologia depressiva sia in costante crescita, pochi studi hanno valutato l'efficacia di tale tecnica nella Depressione Bipolare. Oltre ad utilizzare un trattamento in bassa frequenza sull'emisfero di destra, il caso presentato ci è apparso particolarmente interessante in quanto la TMS – risultata particolarmente efficace dopo tre settimane di trattamento – è stata accoppiata alla navigazione cerebrale mediante RM. La navigazione cerebrale potrebbe rappresentare

un valore aggiunto di notevole importanza nell'utilizzo della TMS. Infatti, oltre ad aumentare l'accuratezza e la riproducibilità della tecnica, la navigazione cerebrale permette di evidenziare gli effettivi voltaggi applicati alla superficie corticale stimolata. Abbiamo, infatti, potuto notare come semplici cambi d'inclinazione del *coil* si riflettano in differenze, talora anche sostanziali, nei voltaggi riscontrati. Il sistema di puntamento, segnalando anche minime differenze di angolazione nel posizionamento del *coil*, permette il mantenimento costante dei parametri di stimolazione durante la singola sessione e nel corso di quelle successive. Benché non ancora approvata dalla *Food and Drug Administration* per il trattamento della Depressione Maggiore – sebbene si attenda dagli studi multicentrici americani in corso di svolgimento un impulso forte in tal senso – la TMS accoppiata alla navigazione cerebrale potrebbe conferire a tale tecnica una maggiore affidabilità estendendo l'applicabilità ad altri disturbi psichiatrici e permettendo l'acquisizione di dati neurofisiologici e d'*imaging* particolarmente interessanti per la ricerca. Una limitazione metodologica al caso presentato è rappresentata dalla mancanza di un controllo ("*sham therapy*") rendendo necessari studi controllati su campioni più numerosi al fine di confermare quanto è stato riportato.

Bibliografia

- ¹ George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. *Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry*. Arch Gen Psychiatry 1999;56:300-11.
- ² Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, Hollander E. *Brain stimulation techniques in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current and future directions*. CNS Spectr 2005;10:966-79, 983.
- ³ Schlaepfer TE, Kosel M. *Transcranial Magnetic Stimulation in Depression*. In: Lisanby SH editor. *Brain Stimulation in Psychiatric Treatment*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc. 2004, p. 1-22.
- ⁴ Holtzheimer PE, Russo J, Avery DH. *A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression*. Psychopharmacol Bull 2001;35:149-69.
- ⁵ Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. *Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis*. Br J Psychiatry 2003;182:480-91.
- ⁶ Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. *Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation. A meta-analysis*. Int J Neuropsychopharmacol 2002;5:73-103.
- ⁷ Wassermann EM. *Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;108:1-16.
- ⁸ Bohning DE, Shastri A, Wassermann EM, Ziemann U, Lorbbaum JP, Nahas Z, et al. *BOLD-fMRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS)*. J Magn Reson Imaging 2000;11:569-74.
- ⁹ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edn. Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- ¹⁰ First MB, Spitzer RL, Gibbon M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I (SCID-I) Clinician Version*. Washington DC: American Psychiatric Press 1997.
- ¹¹ *Nexstim: Operator's guide and technical information*. Helsinki, Finland: Nexstim LTD 2004.
- ¹² Hamilton M. *A Rating Scale for Depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
- ¹³ Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. Br J Psychiatry 1978;133:429-35.
- ¹⁴ Guy W, ed. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Publication ADM 76-338*. Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare 1976, p. 218-22.