

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) nel trattamento della depressione maggiore resistente

Gianluca Rosso



Dipartimento di Neuroscienze – Università degli Studi di Torino

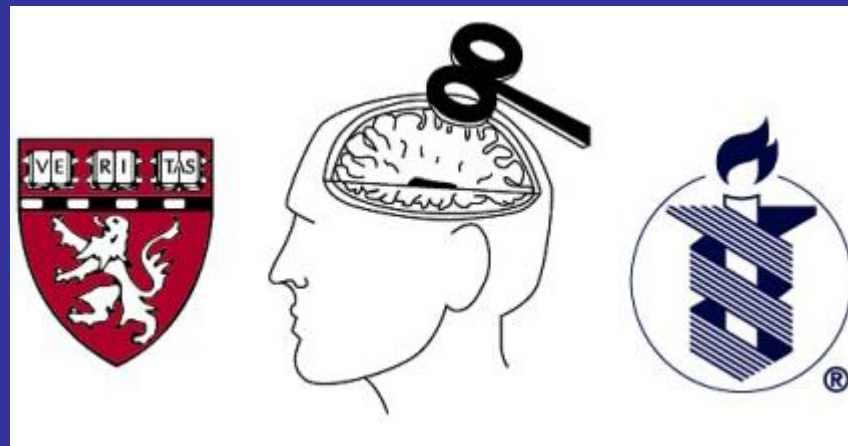
SCU Psichiatria – AOU S Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation (CNBS)

Harvard Medical School

Boston, MA

Intensive Course in TMS.



Alvaro Pascual-Leone

Come funziona la TMS?

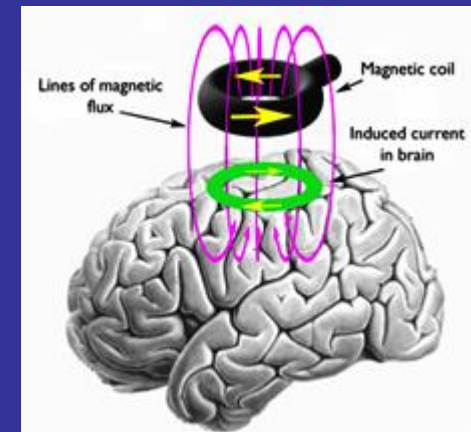


un generatore di impulsi elettrici
fornisce energia elettrica
ad un **coil** (*ansa*)



il passaggio di corrente all'interno del coil
genera un campo magnetico (Legge di
Faraday)

Il campo magnetico passa attraverso la
scatola cranica e modifica l'attività
elettrica della corteccia cerebrale



Trancranial Magnetic Stimulation (TMS): aree di interesse



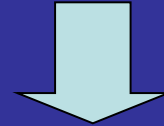
Barker, 1985

Single-Pulse TMS

- Studio di specifiche funzioni cerebrali: memoria, linguaggio, visione, attenzione;
- Tempo di conduzione motoria centrale;
- Cortical mapping;

Repetitive TMS

- Modificazione dell' attività di specifiche aree cerebrali – neuroplasticità

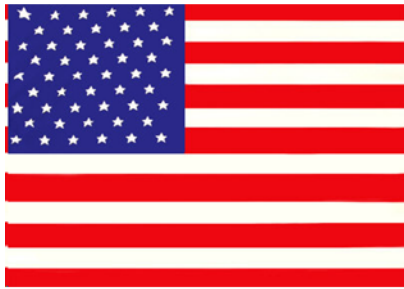


Applicazioni terapeutiche:
Neurologia
Riabilitazione
Psichiatria

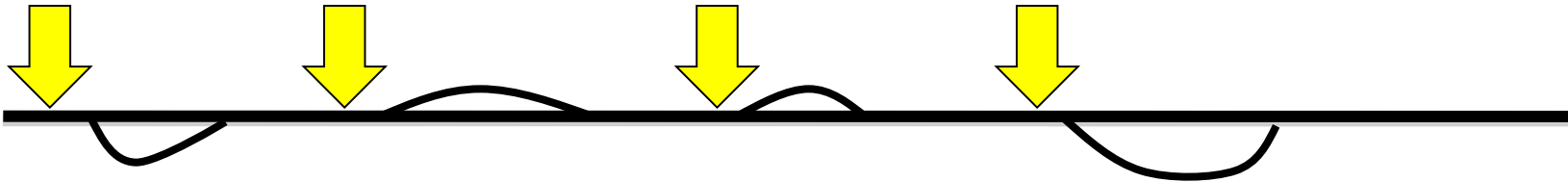
Applicazioni terapeutiche

- Riabilitazione post-stroke:
 - funzioni della mano
 - linguaggio
 - visione
- Dolore cronico
- Disturbi psichici

**La rTMS ha ricevuto l'indicazione dall' FDA
per il trattamento della
depressione maggiore resistente
ad almeno 1 trial farmacologico con
antidepressivi (2008)**



Tono dell'umore



Varianti fisiologiche del tono dell'umore

Tristezza



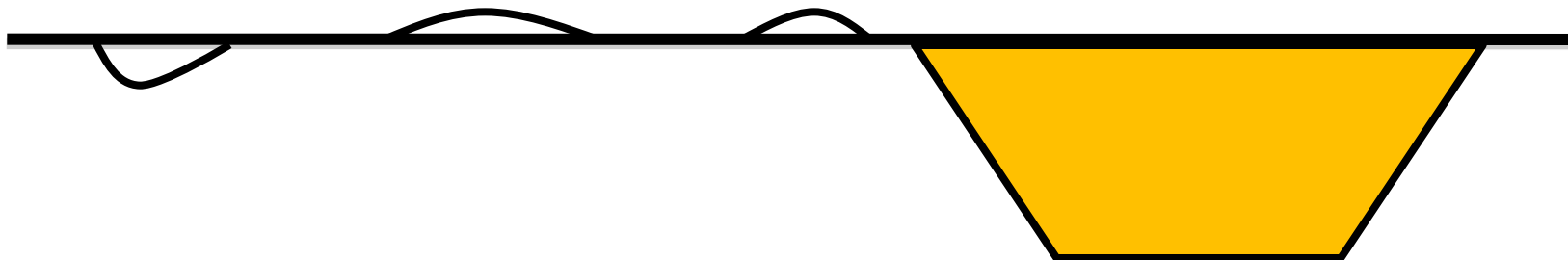
Felicità



- Adeguate agli eventi
- Percepite dal soggetto e/o dagli altri come normali
- Non associate a sintomi
- No compromissione del funzionamento

I disturbi dell'umore

Depressione



**Compromissione del funzionamento
in ambito sociale e lavorativo**

Varianti patologiche del tono dell'umore

Depressione



- Può essere Indipendente da eventi negativi
- Intensità dell'alterazione affettiva (si associa a sintomi)
 - Qualità dell'umore/Frattura del continuum
 - Compromissione del funzionamento

Episodio depressivo maggiore

- Umore depresso
- Anedonia
- Modificazioni peso / appetito
- Disturbo del sonno
- Sintomi psicomotori
- Faticabilità
- Sentimenti di autosvalutazione, colpa
- Disturbi di concentrazione / indecisione

Episodio depressivo maggiore

Esordio e decorso

- Durata naturale: 4 mesi – 2 anni

Sottotipi di depressione per tipo di decorso:

- Postpartum
- Stagionale
- Cronica

Episodio depressivo maggiore

Complicanze

- suicidio
- abuso di sostanze

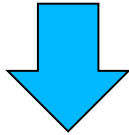
NB: Episodio depressivo maggiore può associarsi ad ogni altro disturbo psichico:

- esordio
- comorbidità
- risoluzione

Depressione maggiore



5-8% pop. adulta/anno



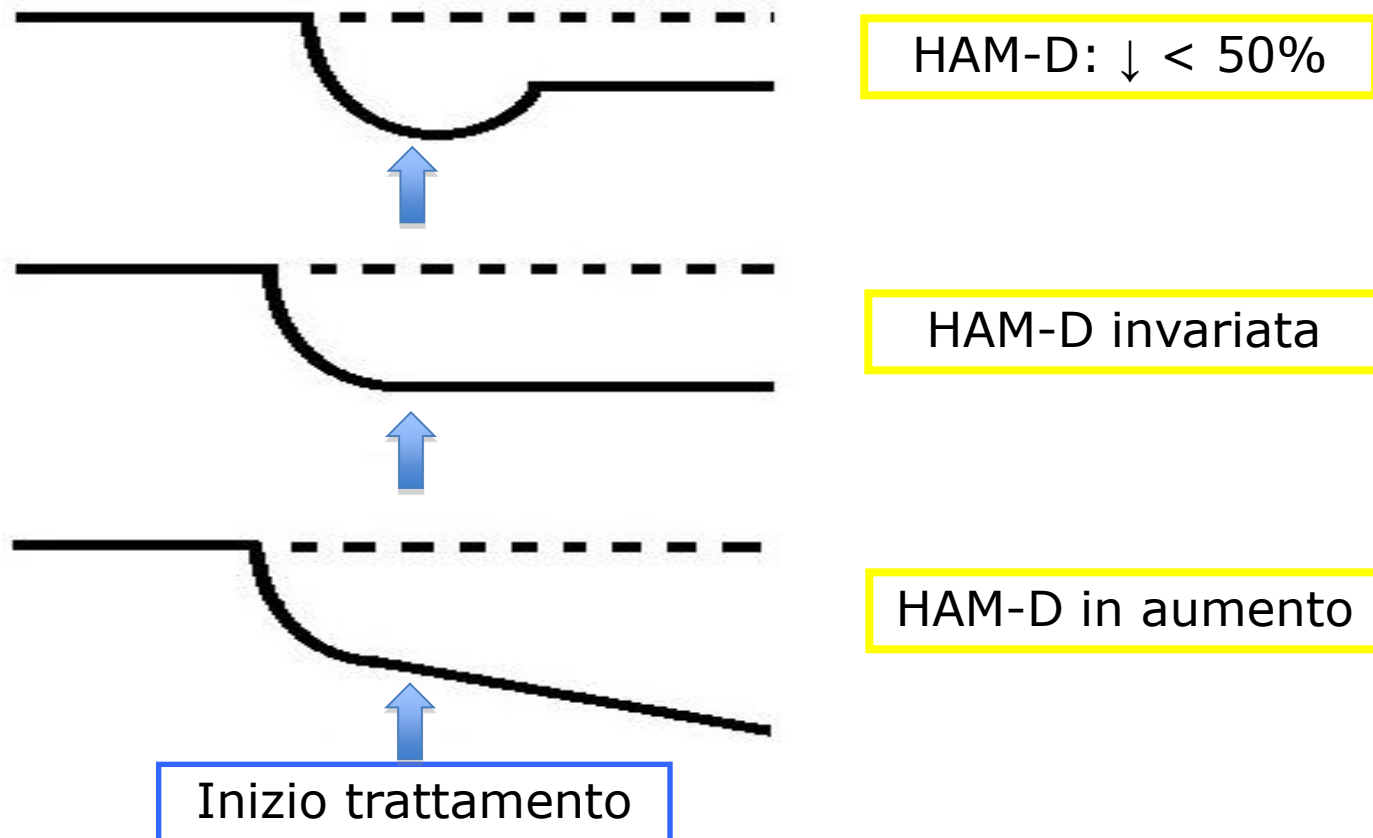
50% si rivolge al medico



**40% circa non risposta
soddisfacente a terapia
Farmacologica standard**

Depressione resistente al trattamento

Non risposta al trattamento con un antidepressivo di provata efficacia, a dosi e per tempi adeguati (almeno 6 settimane) e regolarmente assunto dal paziente.



Strategie di cura

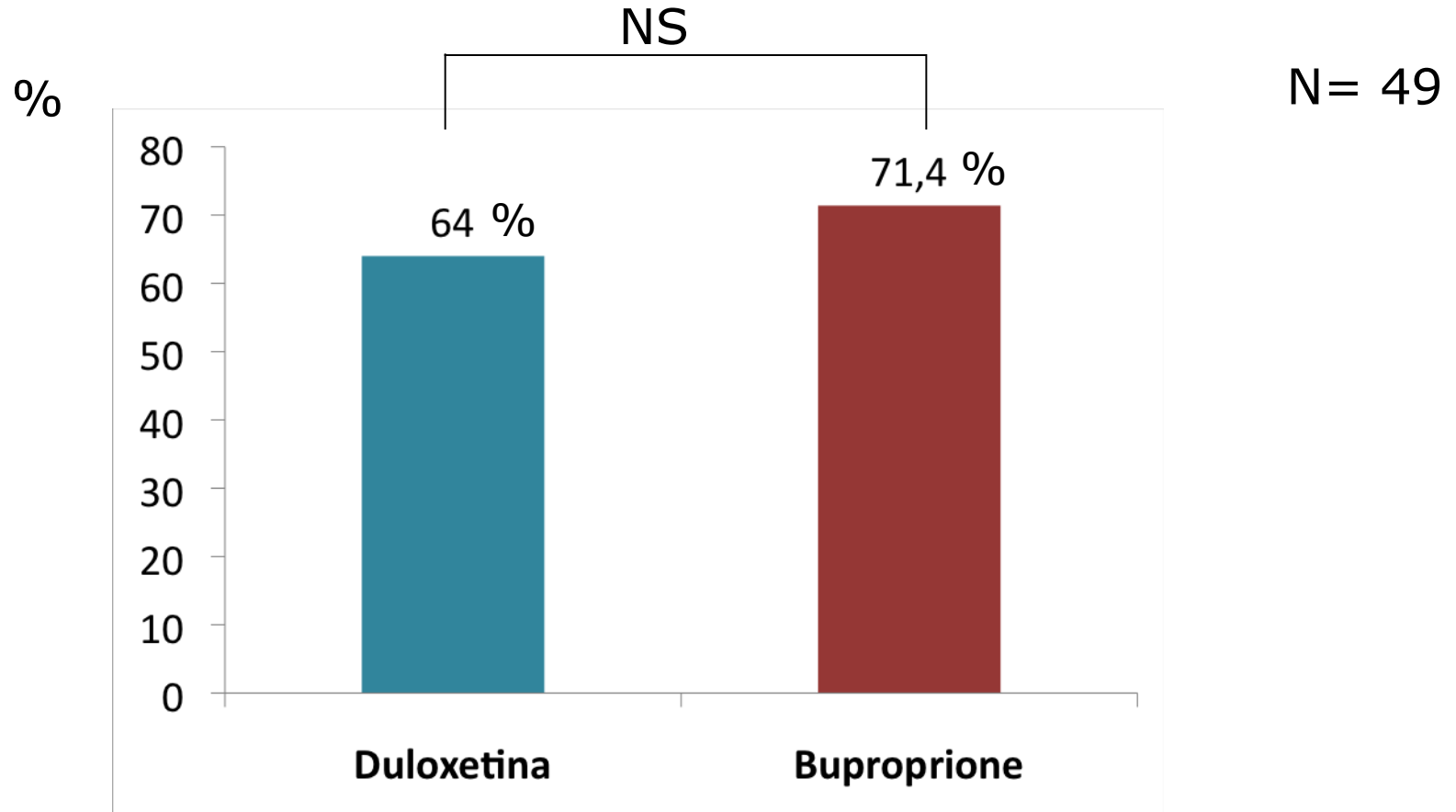
VALUTAZIONE E GESTIONE DI EVENTUALE
PSEUDORESISTENZA



Se DEPRESSIONE RESISTENTE AL TRATTAMENTO:

- Ottimizzazione
- Sostituzione ("switching")
- Combinazione
- Potenziamento ("augmentation")
- Psicoterapia

Duloxetina e bupropione in pazienti con depressione resistente agli SSRI



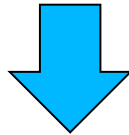
Pazienti responders (riduzione punteggio dell'HAM-D $\geq 50\%$) dopo 6 settimane

Depressione maggiore



5-8% pop. adulta/anno

**650.000 adulti/1.000000 abitanti
45.500 pz. con depressione/anno**



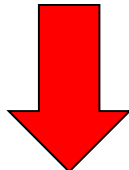
50% si rivolge ai medico

23.000/anno



**40% circa non risposta
soddisfacente a terapia
Farmacologica standard**

9.200/anno



**30% circa non risponde
a successive strategie farmacologiche e/o
ad aggiunta di psicoterapia**

3.000/anno

?

Tecniche di neurostimolazione

Applicazione di una corrente elettrica o di un campo magnetico per stimolare il sistema nervoso centrale

1. ECT
2. VNS
3. DBS
4. rTMS (non invasiva)
5. tDCS (non invasiva)



rTMS nella depressione maggiore

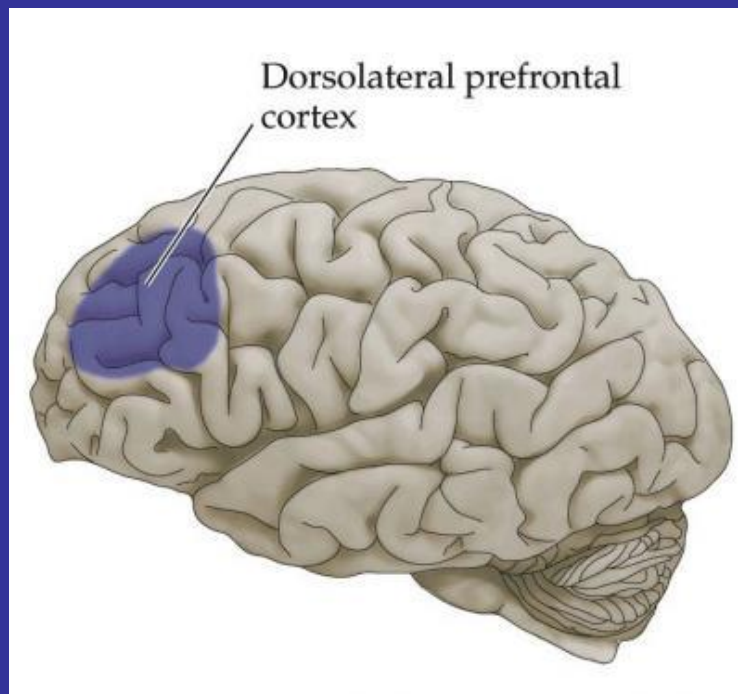
- Il trattamento dura dalle 3 alle 6 settimane
- 1 seduta al giorno (5gg/sett)
- Ogni seduta dura circa 30 minuti



rTMS nella depressione maggiore: parametri di stimolazione

- Area
- Frequenza
- Intensità

rTMS nella depressione maggiore: area di stimolazione (1)

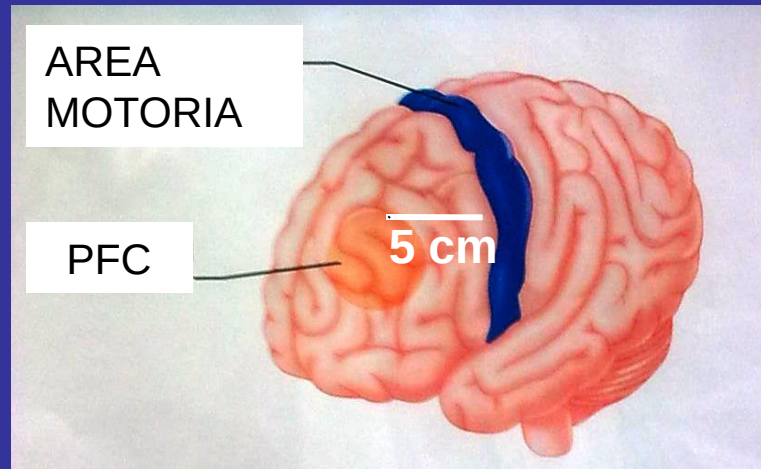


- Ricevere e integrare informazioni dalle altre aree corticali (attenzione)
- Comprendere il significato degli stimoli (ragionamento)
- Pianificare il comportamento (critica)

Principali aree interconnesse:

- Lobo limbico
- Locus Coeruleus
- Rafe mesencefalico

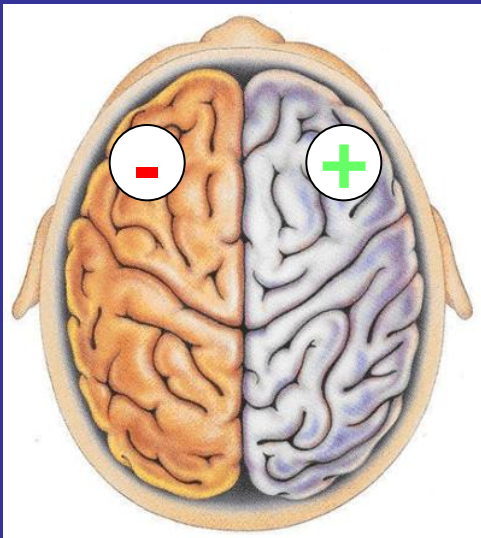
rTMS nella depressione maggiore: area di stimolazione (2)



1. Sistema di neuronavigazione interfacciato con TMS
2. Misurazioni cranio

rTMS nella depressione maggiore: area di stimolazione (3)

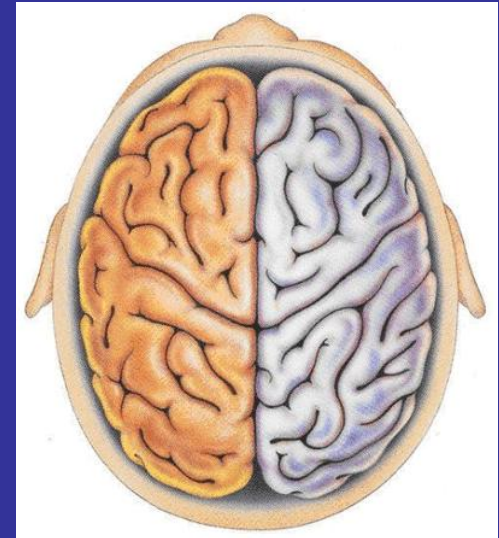
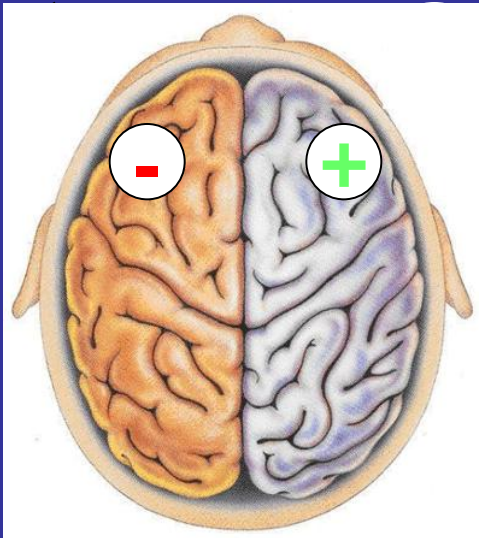
- DLPFC di destra: iperattivazione in pazienti depressi rispetto a controlli sani;
- DLPFC di sinistra: minor attivazione in pazienti depressi rispetto a controlli sani;



rTMS nella depressione maggiore: frequenze di stimolazione

- High frequency (10-20 Hz)   left DLPFC

- Low frequency (1Hz)   right DLPFC



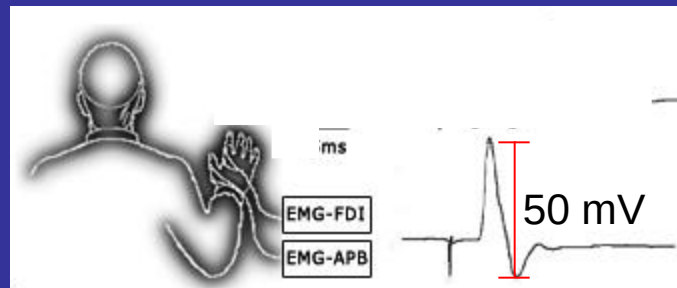
rTMS nella depressione maggiore: intensità di stimolazione



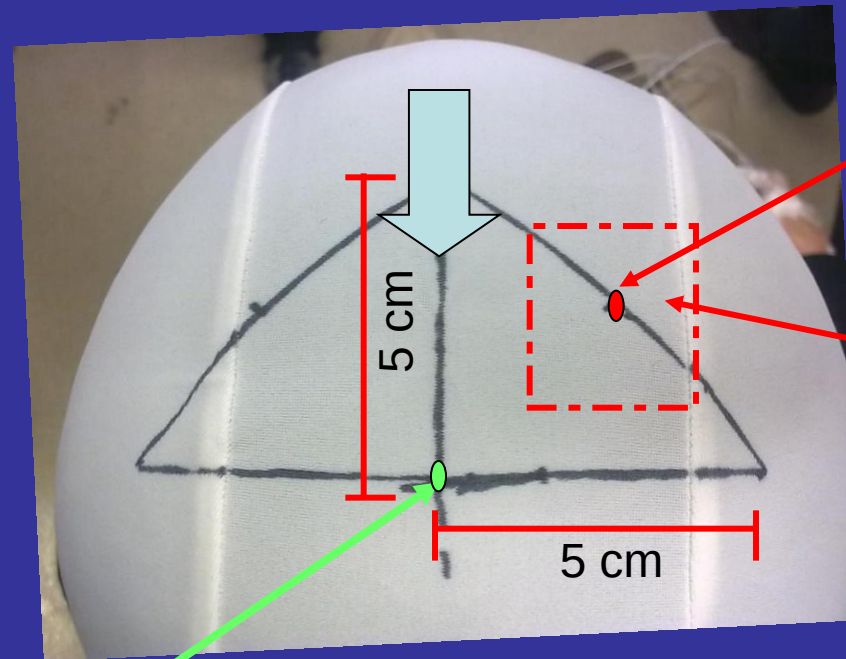
90-120% soglia motoria a riposo



**Intensità di stimolo tale da indurre 5/10 potenziali evocati motori di 50 mV
(contrazione del muscolo abduktore del pollice)**



rTMS nella depressione maggiore: ricerca della soglia motoria a riposo



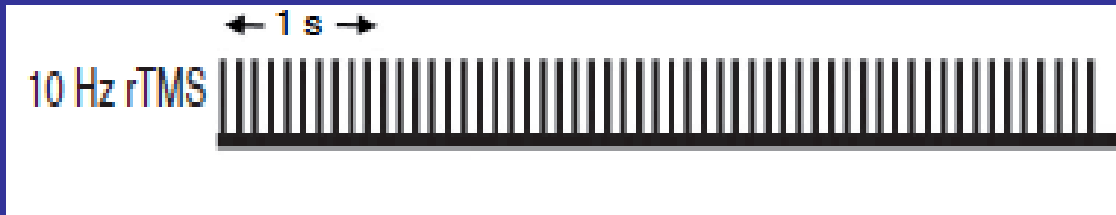
Punto di inizio per
ricerca soglia motoria

AREA MOTORIA
(mano)

VERTICE: incrocio tra linea che unisce NASION e INION
e linea che unisce antitrago orecchio dx/sx

rTMS nella depressione maggiore: procedura di stimolazione (1)

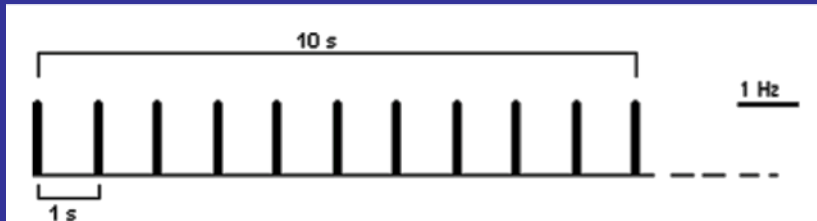
STIMOLAZIONE AD ALTA FREQUENZA - LEFT DLPFC



- 20 treni di stimolazione a 10 Hz
- 5 s on / 10 s off
- 3000 impulsi in totale per sessione
- durata circa 30 min

rTMS nella depressione maggiore: procedura di stimolazione (2)

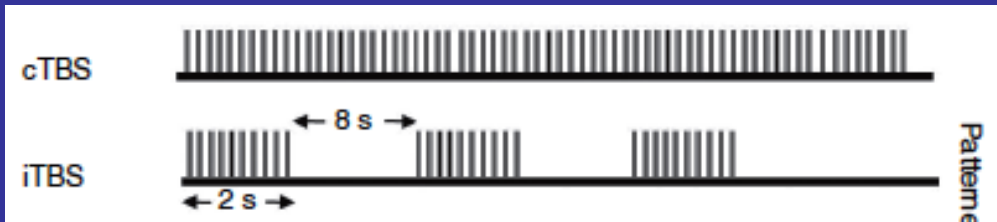
STIMOLAZIONE A BASSA FREQUENZA - RIGHT DLPFC



- 300 treni di stimolazione di 10 secondi a 1 Hz
- intervalli di 1 secondo
- 3000 impulsi in totale per sessione
- durata circa 30 min

rTMS nella depressione maggiore: procedura di stimolazione (2)

THETA BURST STIMULATION (TBS)



- 3 impulsi a 50 Hz in treni ripetuti ogni 200ms per 20-40 s (continuous TBS)
- 2 s on / 8 s off per 190 s (intermittent TBS)
- durata totale stimolazione circa 5 minuti

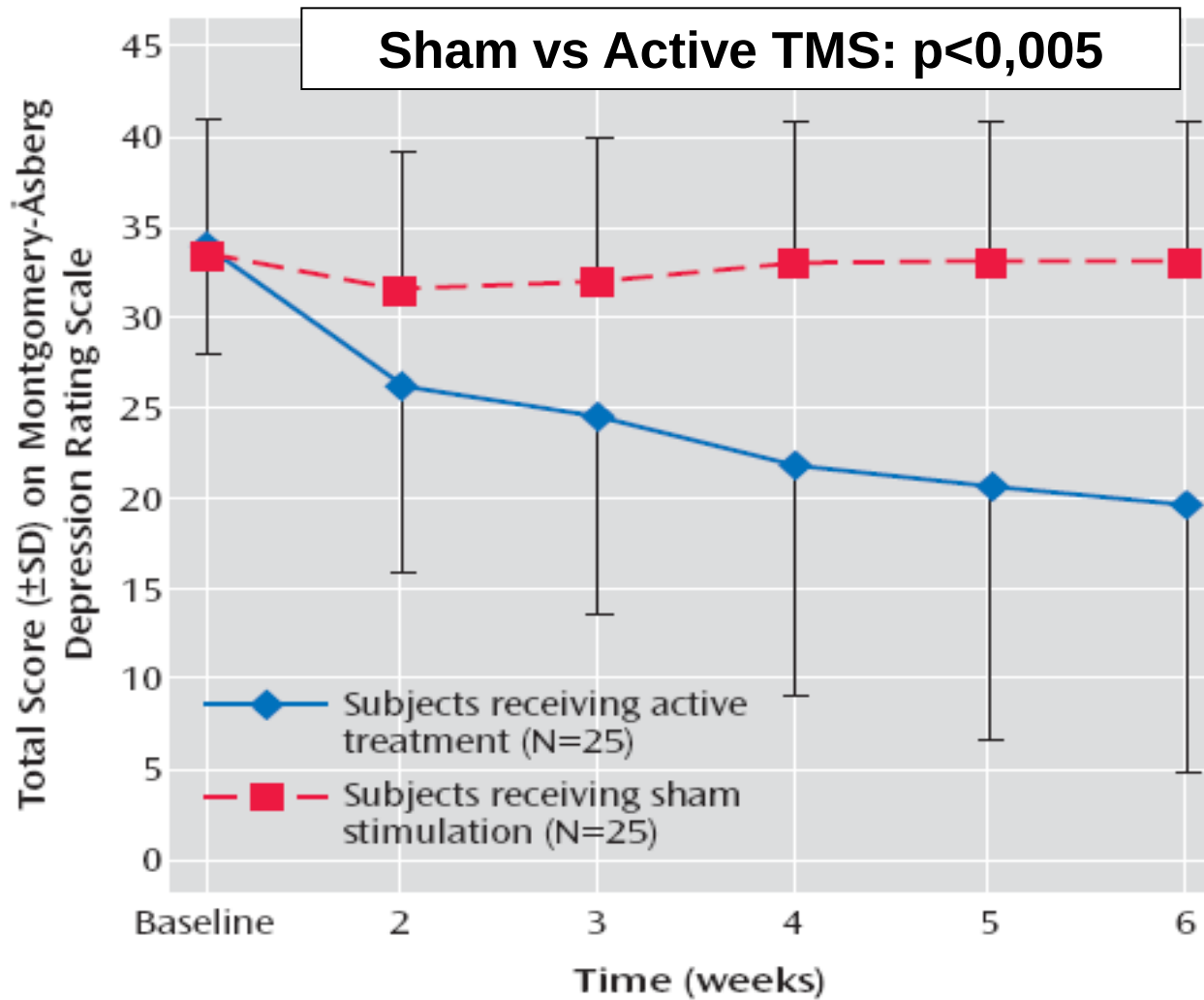
Effetti collaterali comuni della rTMS

- cefalea e dolore al collo (20-40%);
- disturbi all' udito (tappi per le orecchie);
- parestesie

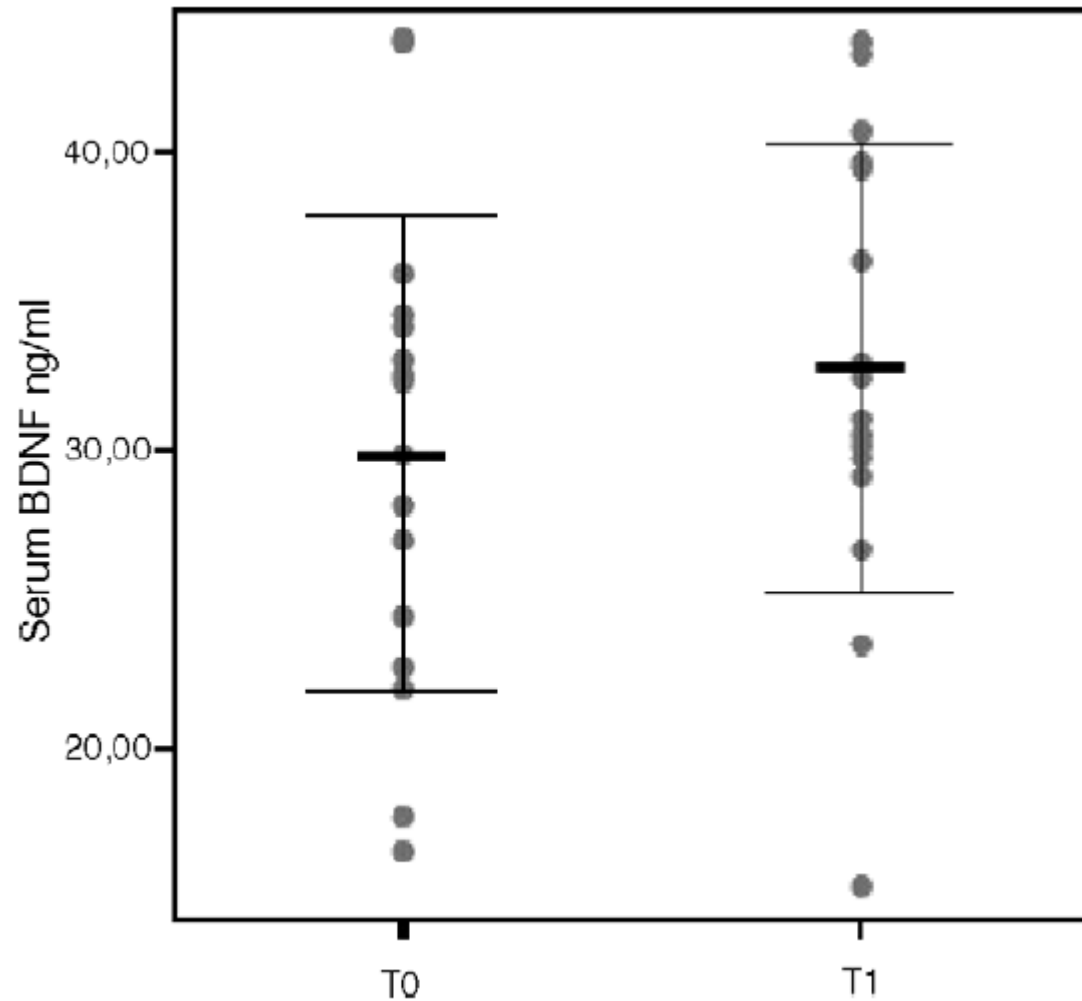
Effetti collaterali rari della rTMS

- Crisi epilettiche ($R < 1/1000$)
 - Soggetti con anamnesi positiva per epilessia
 - Soggetti con familiarità per epilessia
- Alterazioni dell' umore (switch ipomaniacali)
- Aumento dell' ansia, agitazione, insonnia
- Nausea

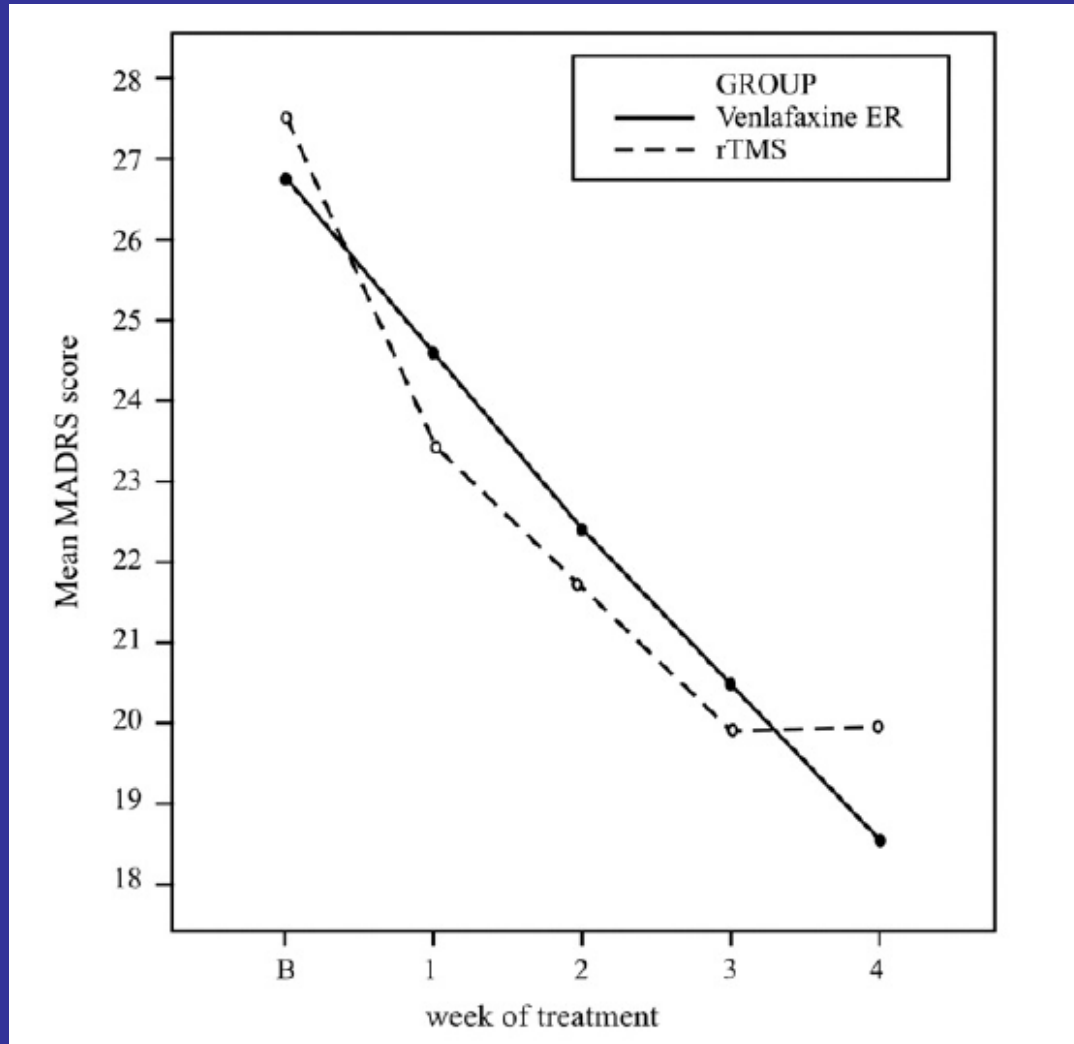
TMS as AUGMENTATION in treatment resistant depression



Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients

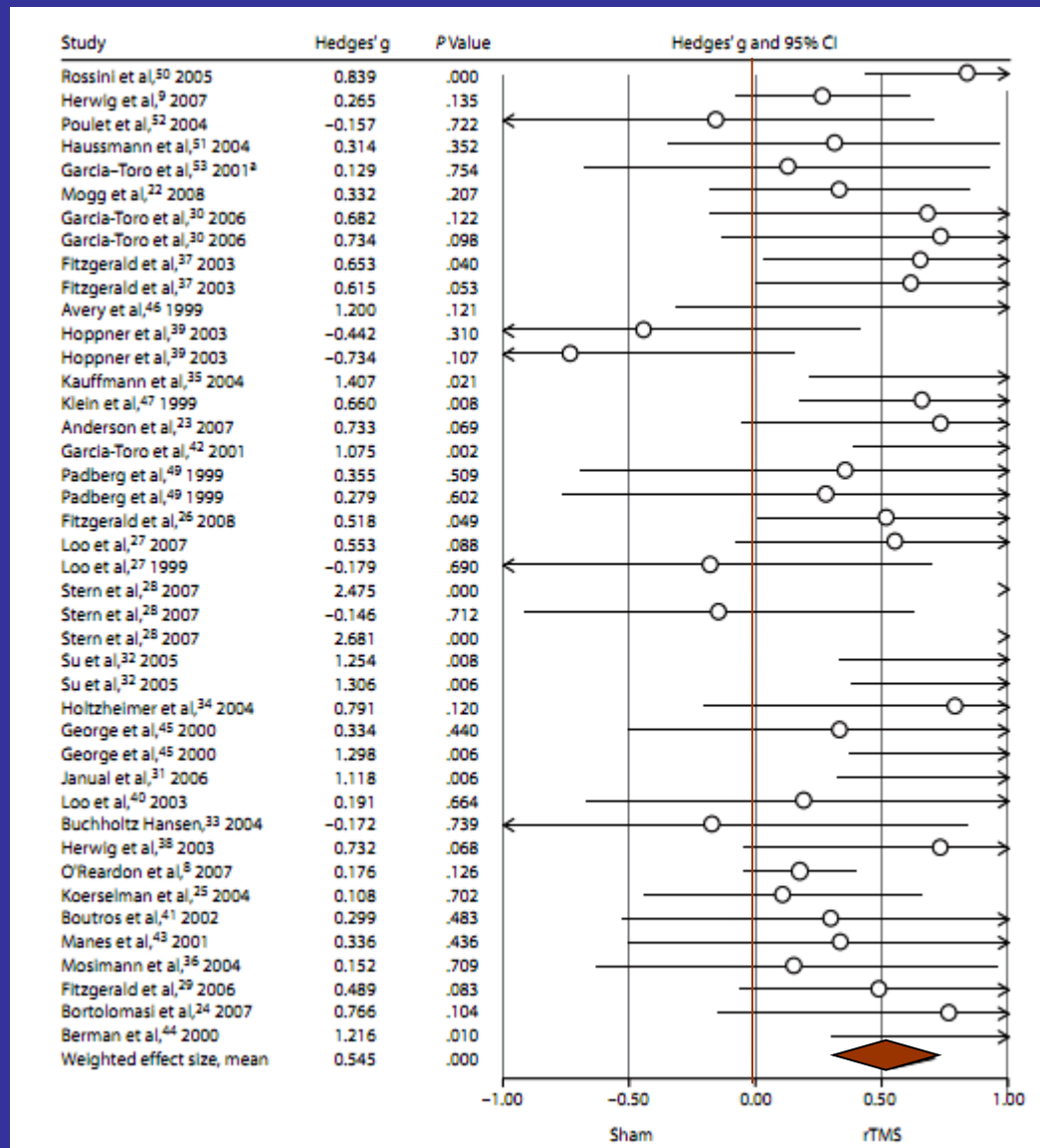


TMS as MONOTHERAPY in treatment resistant depression



**N=60 pazienti
non-responders ad
almeno 1 trattamento
con AD**

rTMS for depression: results of a meta-analysis



REVIEW

Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials

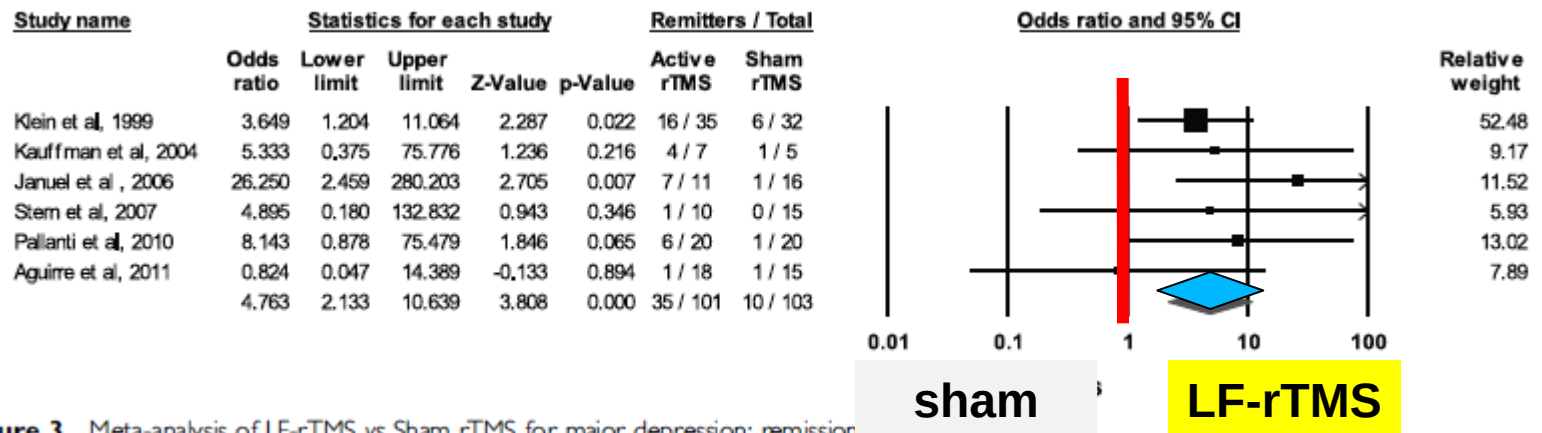
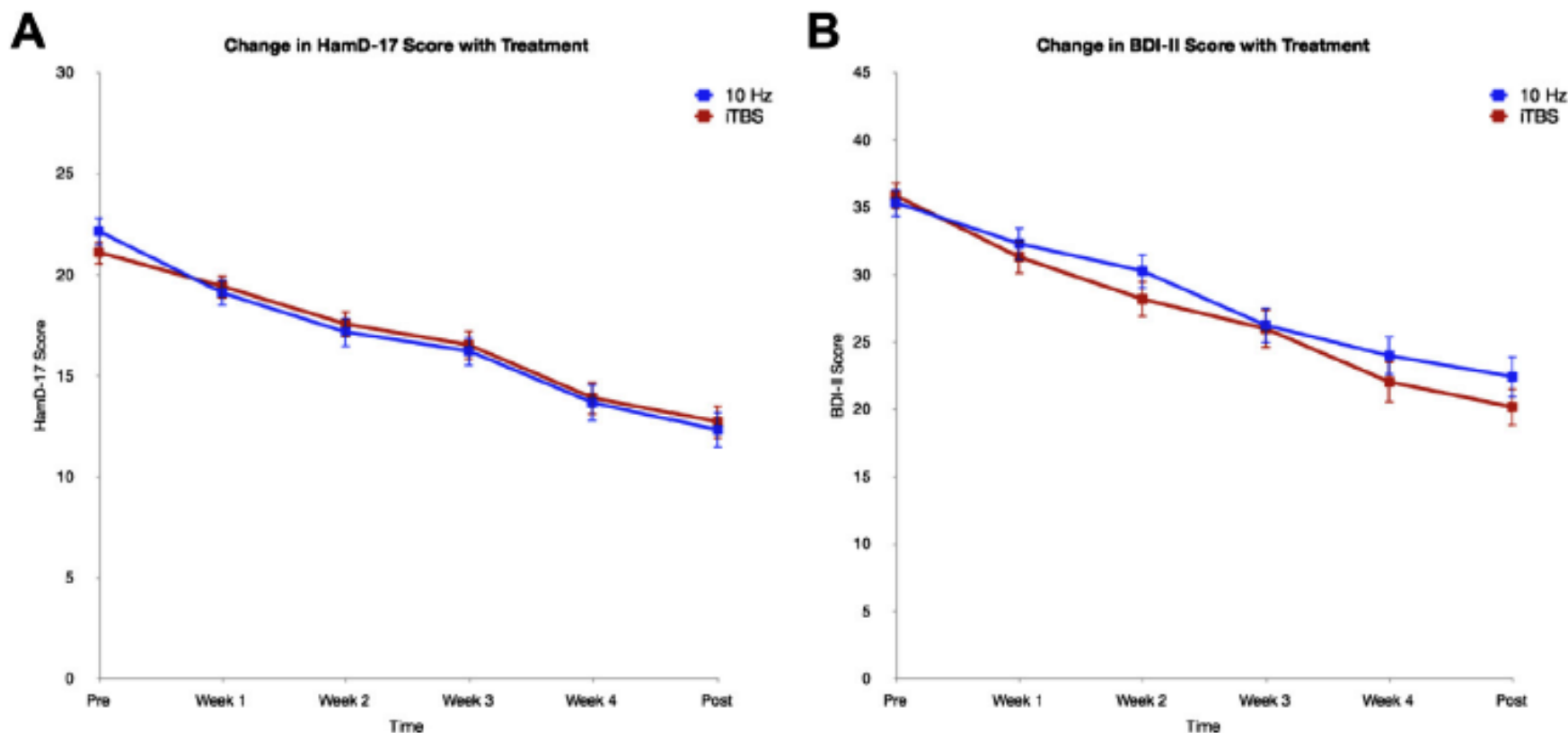


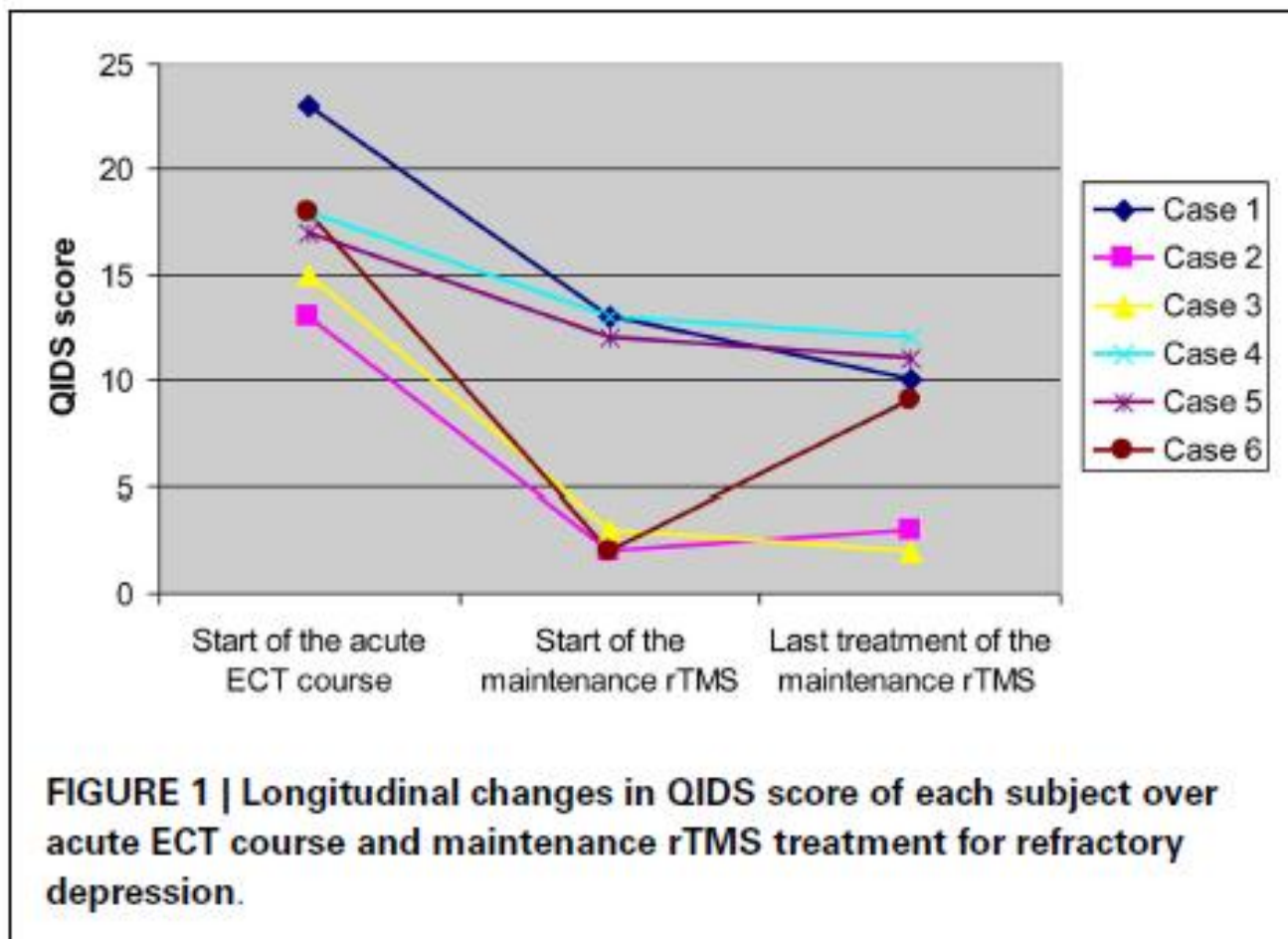
Figure 3 Meta-analysis of LF-rTMS vs Sham rTMS for major depression: remission.

Original Research

rTMS of the Dorsomedial Prefrontal Cortex for Major Depression: Safety, Tolerability, Effectiveness, and Outcome Predictors for 10 Hz Versus Intermittent Theta-burst Stimulation



Repetitive transcranial magnetic stimulation to maintain treatment response to electroconvulsive therapy in depression: a case series



**Protocollo di trattamento
con rTMS
per pazienti con depressione
maggiore resistente**

Criteri di inclusione

- **Pazienti ambulatoriali M/F 18-70 anni;**
- **Diagnosi principale di Episodio Depressivo Maggiore, Unipolare o Bipolare**
- **Trattamento farmacologico per l'episodio in corso con antidepressivi (e/o stabilizzatori dell'umore) secondo linee guida**
- **Risposta clinica considerata inadeguata in base ad un punteggio HAM-D > 18 o miglioramento HAM-D $< 50\%$**

Criteri di esclusione (1)

CLINICI

- Gravidanza/Allattamento
- Condizioni mediche/neurologiche gravi o instabili:
 - Epilessia (familiarità positiva per epilessia, anamnesi positiva per epilessia);
 - Demenza; Parkinson; Corea di Huntington; Tic motori; Sclerosi Multipla
 - Pregressi TIA/Ictus o altre cerebropatie vascolari accertate;
 - Lesioni cerebrali occupanti spazio;

PSICHIATRICI

- Presenza di sintomi psicotici durante l' episodio depressivo in corso;
- Utilizzo di farmaci con proprietà proconvulsivanti;
- Utilizzo di sostanze d' abuso negli ultimi tre mesi;

Criteri di esclusione (2)

TECNICI

- Pace-maker cardiaci o pompe di medicamento, protesi intracardiache o condizione cardiaca instabile o acuta;
- Protesi acustiche (impianti cocleari)
- Clip metalliche cerebrali;
- Neurostimolatore (ad esempio stimolatore del nervo vago, stimolazione cerebrale profonda)

Trattamento

- 3 settimane in acuto (1-10 Hz)
- 1 seduta al giorno (5gg/sett)
- Cicli di rinforzo a 3-6 mesi di 1 settimana



Risultati attesi

- Miglioramento del tono dell' umore in pazienti farmacoresistenti (in fase acuta)
- Buona tollerabilità del trattamento
- Prevenzione delle ricadute depressive (?)

Grazie per l'attenzione!

Per ogni ulteriore informazione...

gianlucarosso@hotmail.com