

BJPsych



# Advances

Continuing professional development in psychiatry

Italian translation of:

## Transcranial magnetic stimulation in clinical practice

**Sheila Hardy, Lorraine Bastick, Alex O'Neill-Kerr, Priyadharshini Sabesan, Sudheer Lankappa & Lena Palaniyappan**

*BJPsych Advances* 2016, 22: 373–379

doi: 10.1192/apt.bp.115.015206

Reprints/permissions To obtain reprints or permission to reproduce material from this article, please write to [permissions@rcpsych.ac.uk](mailto:permissions@rcpsych.ac.uk)

© The Royal College of Psychiatrists 2017

# La stimolazione magnetica transcranica (TMS) nella pratica clinica<sup>†</sup>

Sheila Hardy, Lorraine Bastick, Alex O'Neill-Kerr, Priyadharshini Sabesan, Sudheer Lankappa & Lena Palaniyappan

## SUMMARY

Fino al 40% delle persone affette da depressione non guarisce a seguito dei trattamenti standard come farmacoterapia e psicoterapia. La stimolazione magnetica transcranica (*transcranial magnetic stimulation*, TMS) è un trattamento impiegato in tutto il mondo su pazienti adulti affetti da depressione grave, clinicamente rilevante, quando i farmaci antidepressivi abbiano ripetutamente fallito nel tentativo di controllarne i sintomi. Questo articolo spiega l'impiego della TMS nella pratica clinica.

## OBIETTIVI DI APPRENDIMENTO

- Capire come la TMS agisca nel trattamento della depressione
- Valutare quali pazienti possano beneficiare della TMS e quando invece essa risulti controindicata
- Conoscere le attuali indicazioni cliniche per l'impiego della TMS come trattamento per la depressione

## CONFLITTO D'INTERESSE

L.P. ha ricevuto un'indennità di viaggio per parlare ad una conferenza organizzata da Magstim (azienda produttrice di un apparecchio per TMS) a Oxford nel 2014.

di una bobina stimolante contenente una spirale elettromagnetica posizionata per produrre un breve, potente campo magnetico (1,5–2,0 T) attraverso il cuoio capelluto e indurre una corrente elettrica cerebrale. La TMS è un trattamento di impiego relativamente recente per i disturbi psichiatrici, tuttavia il suo utilizzo è stato ben assodato in esperimenti di ricerca neuroscientifica e nelle applicazioni cliniche per le malattie neurologiche (Groppa 2012). Il Box 1 sintetizza le applicazioni della TMS.

## Il trattamento

Barker e colleghi a Sheffield hanno per primi dimostrato che la TMS può essere applicata per stimolare la corteccia cerebrale (Barker 1985). La stimolazione può essere eseguita sia emettendo un singolo impulso sia emettendo impulsi seriatati (TMS ripetuta, *repetitive TMS*, rTMS). L'impegno clinico della TMS prevede impulsi ripetuti applicati in serie di stimolazioni su di un'area bersaglio della corteccia cerebrale. La risposta al trattamento è influenzata da diversi fattori, quali la frequenza, l'intensità e la durata dello stimolo e la sua capacità di eccitare o inibire specifiche

**Sheila Hardy** è Education Fellow presso UCLPartners, Honorary Senior Lecturer presso UCL e Visiting Fellow presso l'Università di Northampton. **Lorraine Bastick** lavora presso il Northamptonshire Healthcare NHS Foundation Trust. **Alex O'Neill-Kerr** è Medical Director presso il Northamptonshire Healthcare NHS Foundation Trust. **Priyadharshini Sabesan** lavora presso il Nottinghamshire Healthcare Foundation Trust. **Sudheer Lankappa** è Clinical Lead al Nottingham Neuromodulation Unit al Queen's Medical Centre di Nottingham. **Lena Palaniyappan** è Professore Associato presso i Dipartimenti di Psichiatria e Biofisica Medica dell'Università dell'Ontario Occidentale. **Corrispondenza** Dr Sheila Hardy, Northamptonshire Healthcare NHS Foundation Trust, Berrywood Hospital, Berrywood Drive, Northampton NN5 6UD, UK. Email: sheila.hardy@nhft.nhs.uk

<sup>†</sup>Titolo originale: 'Transcranial magnetic stimulation in clinical practice', *BJPsych Advances*, 2016, 22: 373–379. Traduzione di Andrea Sacchetti, M.D., University of Modena and Reggio Emilia. © The Royal College of Psychiatrists.

La Società Americana di Psichiatria (*American Psychiatric Association*, APA 2013) descrive il disturbo depressivo maggiore come una condizione medica che incide su come una persona si sente, pensa ed agisce, provocando persistenti sentimenti di tristezza e perdita d'interesse per attività che prima erano piacevoli. Essa può portare ad una serie di problemi emotivi e fisici e generalmente richiede un trattamento a lungo termine. Tuttavia dal 20 al 40% delle persone affette da depressione non guarisce a seguito di un trattamento standard di psicofarmaci e psicoterapia (Bauer 2002). La stimolazione magnetica transcranica (*transcranial magnetic stimulation*, TMS), una forma di neuromodulazione, è una tecnica non invasiva, non convulsivante utilizzata per stimolare il tessuto nervoso. Il procedimento vede l'impiego

## BOX 1 Cos'è la TMS e quando si utilizza?

- La TMS consiste nell'applicazione di impulsi magnetici attraverso il cuoio capelluto per indurre attività elettrica in specifiche regioni dell'encefalo.
- Nella stimolazione transcranica ripetuta (rTMS), la spirale elettromagnetica è attivata e disattivata ripetutamente per produrre una stimolazione pulsata.
- La principale indicazione per il trattamento TMS è la depressione unipolare resistente al trattamento senza sintomi psicotici, specialmente in pazienti che non prendono in considerazione la terapia elettroconvulsivante (ECT).
- Il trattamento della depressione tramite l'impiego della TMS generalmente consta di sessioni giornaliere 4–5 giorni a settimana per 4–5 settimane.

funzioni neuronali (Hoogendam 2010). La potenza del campo magnetico impiegata in ambito clinico è sovrapponibile a quella di una normale risonanza magnetica (RMN) (Rossi 2009).

### Presunto meccanismo d'azione

Come nel caso di molti altri trattamenti anti-depressivi disponibili nella pratica clinica, l'esatto meccanismo attraverso il quale rTMS allevi la depressione è tuttora sconosciuto. Da un punto di vista fisiologico frequentemente viene riportato come gli effetti della rTMS siano simili ad un potenziamento a lungo termine (*long-term potentiation*, LTP) oppure ad un depotenziamento a lungo termine (*long-term depression*, LTD) dei neuroni stimolati. Questo, a sua volta, comporta cambiamenti nella plasticità sinaptica (ovvero la capacità delle sinapsi di potenziarsi o depotenziarsi in risposta alla loro maggiore o minore attivazione nel tempo) (Fitzgerald 2006). LTP ed LTD sono fenomeni ampiamente studiati dal momento che rappresenterebbero i correlati cellulari di memoria ed apprendimento (Luscher 2012). Sarebbe tuttavia riduttivo invocare questo meccanismo per spiegare gli effetti della rTMS; ricerche più approfondite sono quindi necessarie (Hoogendam 2010). Numerosi studi indicano che in pazienti affetti da depressione non solo i principali circuiti cerebrali risultano alterati ma anche che il grado di cambiamento nella connettività di queste reti è predittivo della gravità della depressione (Salomons 2014). La stimolazione ripetuta dei nodi focali di queste reti può produrre una riorganizzazione degli schemi di connettività cerebrale, grazie alla plasticità cerebrale intrinseca, e ad un rafforzamento legato all'uso di vie già esistenti (Box 2). La ricerca suggerisce come la rTMS provochi cambiamenti nell'attività e nel metabolismo di aree cerebrali e che l'applicazione di rTMS alla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) di sinistra possa rafforzare la connettività di questa regione con altre regioni che hanno un ruolo fondamentale nel regolare l'elaborazione delle emozioni (Kito 2008).

#### BOX 2 Come funziona la rTMS

- Stimola specifiche regioni della corteccia cerebrale
- Si suppone aumenti l'efficacia della trasmissione sinaptica
- Una stimolazione ripetuta di nodi focali delle reti cerebrali può portare ad una riorganizzazione nei loro sistemi di connessione che regolano il processo emozionale

### Linee guida e usi approvati

In tutto il mondo la rTMS è impiegata come un'opzione terapeutica per i disturbi depressivi. Nel 2008, l'Agenzia Statunitense del Farmaco (*Food and Drug Administration*, FDA) ha dato il via libera all'impiego di un apparecchio per la TMS su pazienti affetti da depressione (Horvath 2010). Questa decisione è stata presa tenendo conto dei risultati di uno studio condotto su pazienti che non avevano risposto ad un precedente trattamento antidepressivo. La *American Psychological Association* (APA), Il *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* (RANZCP), la *British Association of Psychopharmacology* (BAP) e svariate organizzazioni di diversi Paesi europei hanno affrontato nelle loro linee guida il livello di evidenza scientifica per l'efficacia della rTMS nel trattamento della depressione e quando l'opzione della rTMS vada presa in considerazione. In Inghilterra, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), ha messo a punto una linea guida per l'impiego della rTMS, raccomandando che il suo utilizzo come trattamento per la depressione si limiti all'ambito della ricerca finché non si siano stabiliti dosi e parametri d'impiego ottimali (NICE 2007). Questa linea guida è stata riformulata ed aggiornata nel 2011; tuttavia, per mancanza di evidenze scientifiche, la raccomandazione riguardo la TMS è rimasta immutata. Nonostante ciò, nel 2012 il *NHS Evidence* ha preso in esame ricerche più aggiornate, compresa un'approfondita revisione sistematica della letteratura (Allan 2011). La conclusione è stata che la rTMS può essere un'opzione terapeutica per pazienti affetti da una depressione resistente al trattamento, nell'ambito di una gestione specialistica d'équipe. Si è ribadito che sono necessarie ulteriori ricerche per mettere a punto protocolli terapeutici ottimali. NICE ha concluso una consultazione nel Luglio 2015 (NICE 2015a). La linea guida aggiornata al Dicembre 2015 riporta che la rTMS nella depressione può essere utilizzata nel contesto dei normali sistemi di governo clinico e di audit periodico (NICE 2015b).

### Indicazioni

Al momento, la rTMS è indicata nella terapia della depressione quando il paziente sta rispondendo in modo inadeguato ai trattamenti convenzionali (farmaci antidepressivi, terapia psicologica o una combinazione di entrambe) e quando la terapia elettroconvulsivante (ECT) sarebbe l'opzione successiva. Dati su pazienti provenienti da 42 centri che praticano TMS nel Nord America indicano che il numero medio di precedenti trattamenti antidepressivi adeguati per dosi e durata che hanno ricevuto coloro che poi si sottopongono a

TMS è di 2,6 (DS=2,4) (Dunner 2014). Una meta-analisi ha scoperto che ECT è migliore della rTMS in termini di tassi di remissione (52% a fronte di 34%) e di miglioramento dei sintomi depressivi ma è sovrapponibile per quanto riguarda i tassi d'abbandono (Berlim 2013a). Gli autori sottolineano la necessità di ricerche comparative con una maggiore numerosità campionaria, un migliore abbinamento campionario all'inizio della ricerca, tempi più lunghi di follow-up e protocolli di stimolazione più intensa. Più recentemente un'altra revisione sistematica (Ren 2014) sul confronto tra TMS ed ECT ha concluso che ECT è superiore ad rTMS ad alta frequenza in termini di risposta (64,4% a fronte di 48,7%; Rischio Relativo (RR)= 1,41;  $p=0,03$ ) e di remissione (52,9% a fronte di 33,6%; RR=1,38;  $p=0,006$ ), mentre il tasso di abbandono non si è rivelato significativamente differente per i due trattamenti (8,3% a fronte di 9,4%; RR=1,11;  $p=0,80$ ). I risultati sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli di Berlin e colleghi, 2013a,b,c. I dati disponibili sono insufficienti per poter trarre delle conclusioni riguardo l'efficacia a lungo termine della rTMS. Uno studio ha dimostrato che pazienti affetti da depressione bipolare rispondono meno bene rispetto a quelli affetti da depressione unipolare (Connolly 2012), non ci sono tuttavia ricerche che si focalizzino specificatamente sul trattamento del disturbo bipolare con TMS. In sintesi, la principale indicazione per il trattamento con TMS è la depressione unipolare senza sintomi psicotici resistente al trattamento, in particolare in quei pazienti che rifiutano la ECT (Box 3). Al momento non c'è pressoché nessuna evidenza sull'efficacia della rTMS nella prevenzione delle ricadute del disturbo depressivo. Quando si utilizza la rTMS dopo una risposta a breve termine o la remissione della depressione, è importante proseguire con la farmacoterapia di comprovata efficacia e/o trattamenti psicoterapici volti a prevenire future ricadute. La rTMS, come indicato nella Figura 1, non ha per il momento alcun posto nel trattamento di mantenimento nella depressione.

### Controindicazioni

C'è una serie di controindicazioni per l'impiego della rTMS come trattamento per la depressione. Tra esse si ricordano:

- anamnesi positiva per epilessia o patologia organica dell'encefalo
- deprivazione di sonno
- sindrome acuta di dipendenza da alcol
- utilizzo di farmaci che comportino una significativa riduzione della soglia convulsiva
- cardiopatia recente o grave

### BOX 3 Linee guida ed usi approvati per la rTMS

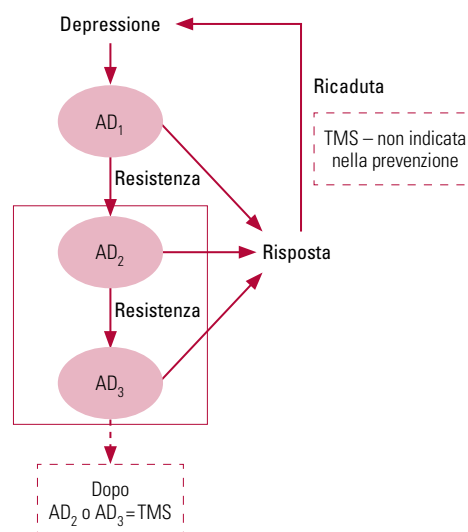
- La maggior parte delle linee guida riconosce un ruolo per la rTMS nel trattamento della depressione, tuttavia sottolinea la mancanza di salde evidenze ricavate da ampi campioni di pazienti resistenti agli altri trattamenti.
- Una nuova linea guida NICE del Dicembre 2015 afferma che la rTMS per la depressione può essere impiegata nel contesto dei normali sistemi di governo clinico e audit periodico.

- presenza di materiale ferromagnetico impiantato chirurgicamente come un impianto cocleare o un pacemaker cardiaco.

Le recenti evidenze scientifiche, tuttavia, mostrano come la deprivazione del sonno non costituisca una controindicazione (Krstic 2014; Tang 2015). Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un test di screening tramite un apposito questionario prima di essere arruolati per il trattamento con rTMS.

### Selezione dei pazienti

Nell'ambito del processo di selezione di pazienti per la rTMS è importante acquisire informazioni sugli aspetti clinici dei precedenti trattamenti inefficaci (Fitzgerald 2013). La più recente indicazione d'intervento per la rTMS nella depressione (NICE 2015) riporta che: "La Commissione è stata informata del fatto che il procedimento potrebbe non essere adeguato per trattare alcuni



**FIG 1** Il posto della stimolazione magnetica transcranica (TMS) nell'attuale iter terapeutico per la depressione. La TMS può essere impiegata se il paziente non ha risposto a due o più trattamenti farmacologici con antidepressivi (AD) ma non è appropriata come trattamento di mantenimento o per la prevenzione delle ricadute.

tipi di depressione e che proprio per questo è fondamentale la corretta selezione del paziente”. Al momento, le maggiori evidenze a favore dell’uso della rTMS emergono da studi randomizzati controllati che coinvolgevano pazienti ambulatoriali. Questi pazienti erano affetti da una depressione di sufficiente gravità per interferire con lo svolgimento delle attività quotidiane ma con sintomi non così gravi da pregiudicare la frequenza quotidiana all’ambulatorio dedicato per ricevere 2–3 settimane di trattamento con rTMS. Inoltre, sebbene molte ricerche abbiano incluso pazienti che non avevano risposto positivamente ad almeno due trattamenti antidepressivi, la relazione tra il grado di resistenza al trattamento e l’efficacia della rTMS è tuttora incerta, soprattutto a causa del fatto che manca una chiara ed univoca definizione di depressione resistente al trattamento (Mitchell 2006; Schutter 2009). La rTMS è meno efficace della ECT in presenza di depressione psicotica, sebbene quest’ultima sia un’osservazione basata su un’analisi a posteriori raccolta su di un limitato numero di confronti svolti fra diverse coppie di soggetti sottoposti ad due tipi di trattamenti (Ren 2014).

### **Panoramica sulla somministrazione della TMS**

La somministrazione di un trattamento rTMS è una procedura ambulatoriale e non richiede sedazione né anestesia generale. Dopo che si è fatto accomodare il paziente su una sedia, una piccola spirale elettromagnetica isolata viene posta sul suo capo. Nei pazienti affetti da depressione, il posizionamento della spirale è sulla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) di sinistra. Il paziente indosserà tappi per le orecchie per schermare il rumore prodotto dalla spirale attivata. L’intensità della rTMS è di solito tarata come una percentuale della soglia motoria del paziente, definita come l’intensità minima necessaria per provocare un movimento muscolare involontario (di solito a livello della mano). Sebbene ci siano diversi protocolli di trattamento, i parametri standard dell’FDA sono quelli più ampiamente utilizzati. Questi includono un’intensità pari al 120% della soglia motoria del paziente, con un totale di 3000 impulsi per sessione, della durata di 37,5 minuti (4 secondi di stimolazione ogni 26 secondi). Il trattamento con rTMS di solito consiste di sessioni giornaliere cinque giorni a settimana per 4–5 settimane e, se possibile, anche più a lungo (Horvath 2010).

### **Efficacia**

L’efficacia del trattamento con rTMS per il disturbo depressivo maggiore è stata ben

determinata durante gli ultimi anni, impiegando popolazioni cliniche varie e differenziate così come diverse forme di TMS (ad alta frequenza, a bassa frequenza e bilaterali) (Tabella 1). Diverse revisioni sistematiche e meta-analisi di studi randomizzati controllati a doppio cieco sull’uso di rTMS per il trattamento del disturbo depressivo maggiore hanno dimostrato l’efficacia di rTMS come terapia aggiuntiva (*augmentation therapy*) o come monoterapia con un buon profilo di tollerabilità (Berlim 2013a,b,c; Gross 2007; Schutter 2009). L’approvazione iniziale dello strumento da parte dell’FDA si basava su un’analisi a posteriori condotta su pazienti per i quali era risultato inefficace un trattamento con un antidepressivo (cioè con un basso livello di resistenza al trattamento, così come definito da Thase & Rush, 1997). Ad ogni modo, una meta-analisi di studi randomizzati controllati su pazienti per i quali più di due trattamenti antidepressivi erano risultati inefficaci (range 3,2–6,5, dove i dati erano disponibili) suggerisce che la rTMS produce una risposta a breve termine tre volte maggiore rispetto al placebo ed un tasso di remissione a breve termine cinque volte maggiore (Gaynes 2014). Al momento non è chiaro quanto a lungo durino gli effetti benefici.

Studi longitudinali hanno riportato una percentuale di ricaduta del 13% quando i partecipanti sono seguiti per sei mesi. In uno studio in particolare (Janicak 2010) 301 pazienti con depressione resistente al trattamento sono stati randomizzati a ricevere un trattamento a dosi terapeutiche di TMS o placebo per sei settimane, seguito da sei settimane di sperimentazione non in cieco (nella quale cioè sia i ricercatori che i partecipanti sapevano quale fosse il trattamento somministrato) includendo partecipanti che non avevano risposto nello studio iniziale. I partecipanti erano seguiti mentre proseguivano come da protocollo una monoterapia antidepressiva, con una TMS “di salvataggio” se necessaria. Il 38% dei partecipanti ha richiesto una TMS “di salvataggio” per un peggioramento dei sintomi; di questi l’8% ha avuto una buona risposta con la somministrazione della terapia “di salvataggio”. Nel complesso, il 10% ha subito una ricaduta nonostante questo approccio combinato di TMS e farmacoterapia.

Dati tratti da studi longitudinali con un anno di follow-up hanno mostrato un tasso di ricaduta del 37% tra coloro che avevano avuto una iniziale risposta o remissione con un trattamento di rTMS (Dunner 2014). Il 62% dei 49 pazienti che avevano ricevuto una rTMS di mantenimento per sei mesi dopo la loro iniziale risposta al trattamento rTMS

**TABELLA 1** Meta-analisi sull'efficacia antidepressiva della Stimolazione magnetica transcranica ripetuta (rTMS) pubblicate dal 2003<sup>a</sup>

Autori dello studio	Trials, n°	Sessioni di rTMS: media (deviazione standard)	Età dei partecipanti: anni, media (deviazione standard)	Effect size
Allan <i>et al</i> (2011)	25	Non riportate	Non riportata	NNT=5 rispetto al placebo per risposta a EOT, indipendentemente da area, dose totale, durata del trattamento ed uso di antidepressivi
Berlim <i>et al</i> (2013a)	7	12,9 (2,7)	49,3 (5,7)	NNT=6 (a EOT risposte per 7 RCT impiegando rTMS bilaterale); NNT=7 (a EOT remissioni per 4 RCT) rispetto al placebo
Berlim <i>et al</i> (2013b)	29	13,4 (5,7)	47,6 (7,1)	NNT=6 (a EOT risposta per 29 RCT impiegando rTMS-HF); 8 (a EOT remissioni da 15 RCT); indipendentemente dal numero di trattamenti antidepressivi falliti <2 oppure >2
Berlim <i>et al</i> (2013c)	8	12,6 (3,9)	49,39 (7,0)	NNT=5 (a EOT risposta da 8 RCT impiegando rTMS-LF); NNT=5 (a EOT remissione da 6 RCT)
Couturier (2005)	6	Non riportate	Non riportata	WMD=1,1 (inclusa solamente HF ≥10 Hz)
Gaynes <i>et al</i> (2014)	18	Non riportate	Non riportata	NNT=9 (a EOT risposta per TRD con fallimento di 2 o più antidepressivi dai 5 più ampi RCT tra 14 idonei); 5 (remissioni da TRD con fallimento di 2 o più antidepressivi da 7 RCT) indipendentemente da area, dose totale, durata e gravità
Gross <i>et al</i> (2007)	5	12,2 (3,03)	44,7 (4,2)	$d=0,76$ per 2 settimane (a EOT) cambiamento nella gravità (5 RCT pubblicati nel 2006)
Herrmann & Ebmeier (2006)	33	Non riportate	49,14 <sup>b</sup> (sottogruppi suddivisi a 50 anni)	$d=0,65$ per cambio medio di gravità a EOT, indipendentemente da età, TRD, dose ed uso di antidepressivi, basato su 33 RCT
Kedzior <i>et al</i> (2014)	14	Non riportate	27,0–53,0 <sup>c</sup>	$d=0,42$ basato su 14 RCT pubblicati tra il 2010 e il 2013; 8 includevano pazienti che avevano registrato il fallimento di due o più antidepressivi; effetto indipendente da trattamento farmacologico e dalla frequenza della rTMS
Lam <i>et al</i> (2008)	24	Non riportate	Non riportata	NNT=6 per risposta a EOT (22 RCT); NNT=7 per remissione a EOT (16 RCT); NNT=6 per entrambe le risposte EOT (14 RCT) e remissione (10 RCT) con il fallimento di due o più antidepressivi
Lepping <i>et al</i> (2014)	22	Non riportate	Non riportata	$d=0,63$ (a EOT cambio medio per 22 RCT nella depressione non resistente al trattamento; equivale a NNT=4 stando a Furukawa, 2014)
Lepping <i>et al</i> (2014)	10	Non riportate	Non riportata	$d=0,74$ (EOT cambio medio per 10 RCT per una depressione definita in maniera vaga come 'refrattaria')
Martin <i>et al</i> (2003)	14	Non riportate	41,8–60,9 <sup>c</sup>	$d=0,35$ per un cambio di gravità medio in due settimane; $d=0,18$ (non significativo) cambio per una settimana di trattamento (13 RCT impiegando rTMS-HF)
Schutter (2009)	30	10,67 (3,9)	49,5 (7,8)	$d=0,39$ al EOT cambio medio nella gravità, indipendentemente dalla resistenza al trattamento ed all'intensità della rTMS (30 RCT impiegando rTMS-HF)
Berlim (2013d)	6	13,3 (4,08)	44,47 (7,55)	NNT=7 confrontato al placebo per una risposta ad una rTMS-HF alla fine dell'utilizzo come trattamento aggiuntivo ai farmaci (in media di 3 settimane); NNT=5 per la remissione alla fine dello studio (in media alla settimana settimana)
Schutter (2010)	9	9 (3,57)	50,0 (6,3)	$d=0,63$ a EOT cambio medio nella gravità senza differenza fra aree frontali di destra o di sinistra; studio con l'impiego di rTMS-LF
Slotema <i>et al</i> (2010)	40	10,45 (3,33)	Non presente	$d=0,55$ basato su 34 rTMS rispetto a placebo in RCT; $d=0,53$ per l'emisfero sinistro, $d=0,84$ per il destro e $d=0,47$ per aree frontali bilaterali

$d$ , effect size "d" di Cohen.; EOT, sessione finale di trattamento (tempo effettivo dipendente dal numero di sessioni somministrate, di solito in 2–4 settimane); HF, Alta frequenza; LF, bassa frequenza; NNT, number needed to treat, indica il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico; RCT, studi randomizzati controllati; remissione, punteggi dopo il trattamento non superiori a 7 o 8 alla *Hamilton Rating Scale for Depression* rispettivamente a 17 o a 21 punti, o punteggi alla *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* non superiori a 6; risposta, almeno 50% di riduzione nei punteggi dopo il trattamento su di una scala per la depressione validata; rTMS, Stimolazione magnetica transcranica ripetuta; TRD, Depressione resistente al trattamento; WMD, differenza media ponderata.

a. Attenzione: tutti gli studi sono stati di breve durata; nella maggior parte dei casi la durata dei singoli studi è coincisa con la durata del trattamento rTMS.

b. Deviazione standard non fornita.

c. Media e deviazione standard non fornite.

Fonte: adattata da Sabesan *et al* (2015).

in acuto, hanno continuato a mantenere la loro responsività (Connolly 2012). Tuttavia, a causa della scarsa evidenza a favore dell'efficacia a lungo termine della rTMS, riteniamo che al momento l'evidenza d'efficacia si limiti al breve termine e non sia applicabile alla prevenzione delle ricadute (Figura 1). Approcci quali la rTMS una tantum "di salvataggio" sembrano promettenti ma in questa fase non sono adeguatamente sostenuti da dati sperimentali.

### Sicurezza

La comunità scientifica internazionale ha valutato le evidenze disponibili riguardo alla somministrazione di TMS sia in ambito clinico che di ricerca e ha messo a punto un protocollo di sicurezza (Rossi 2009). I possibili effetti collaterali della TMS comprendono: crisi epilettiche, ipomania acuta transitoria, sincope, cefalea transitoria, dolore al rachide cervicale e dolore locale, alterazioni transitorie dell'udito ed alterazioni cognitive temporanee. Una revisione delle più recenti evidenze riguardo a manifestazioni sensoriali collegate alla rTMS ha concluso che la TMS è generalmente ben tollerata dai pazienti (Muller 2012). Un riassunto degli effetti collaterali principali da una meta-analisi di studi rTMS è riportata da Slotema e colleghi (2010) (Tabella 2).

### L'esperienza della rTMS secondo i pazienti

Poco è stato pubblicato riguardo all'esperienza dei pazienti della rTMS. Rosedale e colleghi (2009) hanno condotto uno studio fenomenologico scoprendo che durante il trattamento emergeva un certo grado di consapevolezza. I partecipanti hanno riferito di acquistare progressivamente consapevolezza dei loro pensieri e di iniziare ad immaginarsi in situazioni diverse con nuove possibilità da realizzare. I partecipanti allo studio hanno costantemente sottolineato che la relazione terapeutica con il medico influenzava l'esperienza del trattamento, il suo completamento e gli esiti

**TABELLA 2** Effetti collaterali riportati per la Stimolazione magnetica transcranica ripetuta (rTMS)

Effetto collaterale	Frequenza con i protocolli di rTMS più spesso impiegati
Cefalea	9,7%
Fastidio al cuoio capelluto	9,3%
Fascicolazioni al volto	1,9%
Lacrimazione	1,5%
Rossore locale	1,3%
Sonnolenza	2,5%

Fonte: adattata da Slotema et al (2010).

della depressione. Hanno riportato che il loro rapporto con il medico si era rafforzato quando si dedicava tempo per discutere i meccanismi della TMS o per spiegare la collocazione dello stimolo, quando si mostrava interesse per il loro benessere, la risposta clinica e la loro vita in generale, ed infine anche quando il medico si rendeva disponibile per emergenze tra un trattamento e l'altro.

### Disponibilità della TMS all'interno del NHS

Attualmente, unità dedicate alla TMS sono in corso d'allestimento in diverse aziende del Sistema Sanitario Inglese (*National Health Service*, NHS). Centri ambulatoriali per la TMS sono già attivi a Nottingham (finanziata dal *Nottinghamshire Healthcare NHS Foundation Trust*), Northampton (finanziata dal *Northamptonshire Healthcare Foundation Trust*) e Grinsby (finanziata da NAVIGO, l'erogatore locale dei servizi di salute mentale). Il trattamento TMS per la depressione può essere ottenibile anche da privati, soprattutto a Londra. La Figura 1 illustra la collocazione della TMS nell'iter terapeutico corrente per la depressione. Questo iter non è in linea con la maggior parte degli studi su rTMS che sono stati generalmente condotti su pazienti resistenti ad un solo trattamento antidepressivo.

### Conclusioni

La neuromodulazione è un campo terapeutico emergente per il trattamento di condizioni neuropsichiatriche. Durante lo scorso decennio, la TMS è stata ampiamente impiegata per il trattamento della depressione e risulta oggi un'alternativa consolidata, sicura ed efficace per la cura della depressione resistente al trattamento. C'è la necessità di studi randomizzati controllati ampi, ben condotti e a più lungo termine sulla TMS in gruppi di pazienti resistenti a 3-4 antidepressivi e terapie psicologiche, in aggiunta ad una valutazione pragmatica della sua utilità in pazienti meno resistenti al trattamento nei quali sinora la maggior parte degli studi randomizzati controllati è stata condotta.

### Riferimenti bibliografici

- Allan C, Herrmann L, Ebmeier K (2011) Transcranial magnetic stimulation in the management of mood disorders. *Neuropsychobiology*, **64**: 163–9.
- American Psychiatric Association (2013) *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edn) (DSM-5)*. APA.
- Barker A, Jalinous R, Freeseon I (1985) Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*, **1**: 1106–7.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al (2002) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, **3**: 5–43.

## MCQs risposte

1 d 2 b 3 c 4 e 5 b

- Berlim M, Van den Eynde F, Daskalakis Z (2013a) A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychological Medicine*, **43**: 2245–54
- Berlim M, Van den Eynde F, Daskalakis Z (2013b) Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depression and Anxiety*, **30**: 614–23.
- Berlim M, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ (2013c) 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. *Neuropsychopharmacology*, **38**: 543–51.
- Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ (2013d) High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, **74**: 122–9.
- Connolly K, Helmer A, Cristancho M, et al (2012) Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *Journal of Clinical Psychiatry*, **73**: 567–73.
- Couturier J (2005) Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **30**: 83–90.
- Dunner D, Aaronson S, Sackeim H, et al (2014) A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period. *Journal of Clinical Psychiatry*, **75**: 1394–401.
- Fitzgerald P, Fountain S, Daskalakis Z (2006) A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology*, **117**: 2584–96.
- Fitzgerald P, Daskalakis Z (2013) *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders: A Practical Guide*. Springer-Verlag.
- Furukawa T (2014) How can we make the results of trials and their meta-analyses using continuous outcomes clinically interpretable? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **130**: 321–3.
- Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, et al (2014) Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, **75**: 477–89.
- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al (2012) A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, **123**: 858–82.
- Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, et al (2007) Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **116**: 165–73.
- Herrmann L, Ebmeier K (2006) Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*, **67**: 1870–6.
- Hoogendam J, Ramakers GM, Di Lazzaro V (2010) Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*, **3**: 95–118.
- Horvath J, Mathews J, Demitrack M, et al (2010) The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression. *Journal of Visualized Experiments*, **45**: e2345.
- Janicak P, Nahas Z, Lisanby S, et al (2010) Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimulation*, **3**: 187–99.
- Kedzior K, Azorina V, Reitz S (2014) More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997–2013. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **10**: 727–56.
- Kito S, Fujita K, Koga Y (2008) Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*, **58**: 29–36.
- Krstic J, Buzadžic I, Milanovic S, et al (2014) Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the right prefrontal cortex combined with partial sleep deprivation in treatment-resistant depression: a randomized sham-controlled trial. *Journal of ECT*, **30**: 325–31.
- Lam R, Chan P, Wilkins-Ho M, et al (2008) Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry*, **53**: 621–31.
- Lepping P, Schönfeldt-Lecuona C, Sambhi R, et al (2014) A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **130**: 326–41.
- Luscher C, Malenka R (2012) NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **4**: a005710.
- Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, et al (2003) Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, **182**: 480–91.
- Mitchell P, Loo C (2006) Transcranial magnetic stimulation for depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **40**: 406–13.
- Muller P, Pascual-Leone A, Rothenberger A (2012) Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: a review of literature. *Brain Stimulation*, **5**: 320–9.
- NHS Evidence (2012) *Depression: Evidence Update April 2012 (Evidence Update 13)*. National Institute for Health and Care Excellence.
- National Institute for Health and Care Excellence (2007) *Transcranial Magnetic Stimulation for Severe Depression (IPG242)*. NICE.
- National Institute for Health and Care Excellence (2015a) *P346/2 – Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression Consultation Comments Table*. NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/IPG542/documents/consultation-comments-and-responses>). Accessed 23 September 2016.
- National Institute for Health and Care Excellence (2015b) *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression (IPG542)*. NICE.
- Ren J, Li H, Palaniyappan L, et al (2014) Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **51**: 181–9.
- Rosedale M, Lisanby S, Malaspina D (2009) The structure of the lived experience for persons having undergone rTMS for depression treatment. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, **15**: 333–7.
- Rossi S, Hallett M, Rossini P, et al (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, **120**: 2008–39.
- Sabesan P, Lankappa S, Khalifa N, et al (2015) Transcranial magnetic stimulation for geriatric depression: promises and pitfalls. *World Journal of Psychiatry*, **5**: 170–81.
- Salomons T, Dunlop K, Kennedy S, et al (2014) Resting-state cortico-thalamic-striatal connectivity predicts response to dorsomedial prefrontal rTMS in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, **39**: 488–98.
- Schutter D (2009) Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, **39**: 65–75.
- Schutter D (2010) Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychological Medicine*, **40**: 1789–95.



Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, et al (2010) Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71: 873–84.

Tang Q, Li G, Wang A, et al (2015) A systematic review for the antidepressant effects of sleep deprivation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *BMC Psychiatry*, 15: 1–9.

Thase M, Rush A (1997) When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (suppl 13): 23–9.

## MCQs

Scegliere la risposta migliore per ogni domanda.

### 1 Secondo la linea guida NICE più recente sull'uso della rTMS nella depressione:

- a la rTMS può essere usata in ogni tipo di depressione
- b la rTMS non deve essere associata a farmacoterapia
- c l'uso migliore della rTMS è quello in associazione alla terapia elettroconvulsivante
- d la rTMS ha sufficienti evidenze di efficacia a breve termine e sicurezza
- e la rTMS dovrebbe essere usata solo nella ricerca.

### 2 Il meccanismo d'azione più probabile della rTMS nel trattamento della depressione è:

- a l'offerta di un contatto regolare con un professionista sanitario
- b la stimolazione diretta delle aree cerebrali importanti per la depressione

- c l'induzione di movimenti involontari
- d il miglioramento del sonno
- e la stimolazione che fortifica i neuroni.

### 3 Una controindicazione al trattamento della depressione con rTMS è:

- a la gravidanza
- b la presenza di otturazioni metalliche
- c la presenza di un impianto cocleare
- d asma
- e diabete.

### 4 La somministrazione di rTMS richiede competenze di:

- a neuroanatomia
- b somministrazione di anestetici
- c interpretazione di EEG
- d interpretazione di ECG
- e stima della soglia motoria.

### 5 Un effetto collaterale comune della rTMS è:

- a dolore articolare
- b cefalea
- c vista annebbiata
- d comportamenti inusuali
- e stanchezza.