



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze fisiopatologiche, neuropsicobiologiche e assistenziali del ciclo della vita

Ciclo XXIV

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

LA STIMOLAZIONE TRANSCRANICA A CORRENTI DIRETTE (TDCS) NEL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE:
EFFETTI TERAPEUTICI E INTERAZIONE CON LA TERAPIA PSICOFARMACOLOGICA

Settore scientifico disciplinare

Med/26 - Neurologia
M-PSI/01 - Psicologia Generale
M-PSI/02 - Psicobiologia e Psicologia Fisiologica

DOTTORANDA
Dr. ssa Roberta Ferrucci
Matricola R08443

TUTOR
Ch.mo Prof. Alberto Priori

COORDINATORE DEL DOTTORATO
Ch.mo Prof. Roberto Weinstein

A.A.
2010/ 2011

INDICE

<i>Abstract</i>	I
<i>Introduzione</i>	II

PRIMA PARTE: Le tecniche di Neurostimolazione

1. Tecniche di neurostimolazione Invasive	
1.1 Stimolazione Cerebrale Profonda (Deep Brain Stimulation, DBS)	pag. 2
1.2 Stimolazione del Nervo Vago (Vagus Nerve Stimulation, VNS)	pag. 4
2. Tecniche di neurostimolazione Non Invasive	
2.1 Terapia elettroconvulsivante (ECT)	pag. 7
2.2 Stimolazione Magnetica Transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)	pag. 8
2.3 Stimolazione Transcranica con Correnti Dirette (Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)	pag. 11

SECONDA PARTE: Lo studio clinico

3. Razionale ed obiettivi	pag. 14
4. Materiali e Metodi	
4.1 Definizione del campione	pag. 16
4.2 Diagnosi e valutazione clinica	pag. 18
4.3 Stimolazione Transcranica con Corrente Diretta (tDCS)	pag. 19
4.4 Disegno dello studio	pag. 19
4.5 Analisi statistica	pag. 20
5. Risultati	pag. 22
6. Discussione	pag. 30
7. Conclusioni	pag. 34
Bibliografia	pag. 36

ABSTRACT

Background: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive, neuromodulatory technique with an emerging role for treating major depression.

Objective: To investigate the interactions between tDCS and drug therapy in unipolar and bipolar depressed patients who were refractory for at least one pharmacological treatment.

Methods: This was a naturalistic, prospective study using data from 54 female and 28 male patients (mean age of 54 years) that consecutively visited our psychiatric unit. They received active tDCS (five consecutive days, 2mA, anodal stimulation over the left and cathodal over the right dorsolateral prefrontal cortex, twice a day, 20 minutes). The outcome variable (mood) was evaluated using the Beck Depression Inventory (BDI) and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Predictor variables were age, gender, disorder and pharmacological treatment (seven dummy variables). We performed univariate and multivariate analyses as to identify predictors associated to the outcome.

Results: After 5 days of treatment BDI and HDRS scores decreased significantly ($29\% \pm 36\%$, $18\% \pm 9\%$, respectively, $p < 0.01$ for both). Benzodiazepine use was independently associated with a worse outcome in both univariate ($\beta = 4.92$, $p < 0.01$) and multivariate ($\beta = 5.8$, $p < 0.01$) analyses; whereas use of dual-reuptake inhibitors positively changed tDCS effects in the multivariate model ($\beta = -4.7$, $p = 0.02$). A similar trend was observed for tricyclics ($\beta = -4$, $p = 0.06$) but not for antipsychotics, non-benzodiazepine anticonvulsants and other drugs.

Conclusion: Anodal tDCS over the left DLPFC acutely improved depressive symptoms. The exploratory analyses also suggested that tDCS effects might vary according to prior pharmacological treatment, notably benzodiazepines and some antidepressant classes. This issue should be further explored in controlled studies.

INTRODUZIONE

Dall'introduzione della Terapia Ectroconvulsivante, avvenuta più di 70 anni fa, la ricerca psichiatrica si è avvalsa di varie metodiche di neurostimolazione cerebrale per il trattamento di alcuni disturbi psichiatrici.

La “neurostimolazione” consiste nell'applicare uno stimolo elettrico o magnetico al sistema nervoso centrale o periferico per mezzo di specifici apparati medicali, a scopo terapeutico o sperimentale. Le procedure di neurostimolazione oltre ad evocare specifiche risposte eccitatorie o inibitorie, entro breve tempo (millisecondi o secondi) dal termine dell'applicazione di energia, possono indurre effetti durante la stimolazione cronica o effetti che perdurano dopo il termine della stimolazione stessa. Le procedure di neurostimolazione possono quindi influire in senso facilitatorio o inibitorio su specifiche parti del cervello, del midollo spinale o dei nervi periferici e, in ultima analisi, sulla loro funzionalità. Poiché molti dei disturbi neurologici o psichiatrici sono correlati ad una iperfunzione o ipofunzione di specifiche aree del sistema nervoso, le metodiche di neurostimolazione, oltre ad essere uno strumento per la conoscenza del funzionamento del cervello e delle altre strutture, rappresentano una possibilità terapeutica fondata sul principio della normalizzazione dell'attività delle aree disfunzionali. In tale senso si parla di “neuro modulazione”, ovvero l'applicazione di varie metodiche di neurostimolazione al fine di “ripristinare” la normale attività o funzione di specifiche aree o strutture disfunzionali a fini terapeutici.

L'impiego della corrente elettrica in medicina risale all'epoca romana, sebbene l'applicazione in campo neurologico e psichiatrico si sia sistematicamente diffusa solo alla fine del '700, dopo la scoperta della pila e delle proprietà elettriche dei tessuti biologici, e abbia avuto ampia diffusione nei successivi 150 anni, noti come “l'era elettrica” della medicina. Dalla seconda metà dello scorso secolo, lo sviluppo dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale ha determinato un progressivo

oblio delle metodiche di neurostimolazione, fino a circa 30 anni fa, quando il crescente manifestarsi dei limiti di alcune terapie farmacologiche e lo sviluppo di nuovi metodi e dispositivi per la neurostimolazione hanno favorito il rinascere dell'interesse per queste procedure in ambito medico e scientifico.

Attualmente si distinguono tecniche di neurostimolazione *invasive* -- quando il dispositivo di stimolazione è impiantato all'interno del corpo del paziente (come nel caso della stimolazione cerebrale profonda o Deep Brain Stimulation o DBS e la stimolazione del nervo vago o Vagus Nerve Stimulation, VNS) -- e *non invasive* -- quando lo stimolo elettrico o magnetico è erogato attraverso lo scalpo con dispositivi esterni (quali la stimolazione magnetica transcranica o Transcranial Magnetic Stimulation o TMS e la stimolazione transcranica con correnti dirette o Transcranial Direct Current Stimulation o tDCS).

Il 20-30% dei pazienti affetti da depressione maggiore può essere refrattario al trattamento farmacologico e sviluppare una forma depressiva grave e difficile da gestire clinicamente. In tali pazienti si pone la indicazione alla terapia elettroconvulsiva. Studi pubblicati negli ultimi anni da diversi gruppi suggeriscono ora l'efficacia della tDCS come possibile alternativa alla terapia elettroconvulsiva.

Nel 1998 un gruppo di ricercatori italiani (Priori et al., 1998) ha dimostrato che anche correnti deboli intensità (anche meno di 1mA) applicate per mezzo di elettrodi sullo cute del cranio possono indurre modificazioni funzionali nelle aree cerebrali sottostanti. Tali modificazioni, se le correnti costanti sono applicate per alcuni minuti, possono durare diverse decine di minuti e anche ore dopo il termine della corrente stessa. Tale metodica è stata successivamente denominata stimolazione transcranica a corrente diretta o tDCS (Priori, 2003) ed ha la potenzialità di indurre prolungate modificazioni funzionali in regioni focali del sistema nervoso centrale umano trovando un sempre maggiore spettro di applicazione clinica. La metodica fino ad oggi non ha prodotto complicanze o effetti collaterali di rilievo tranne qualche rara e transitoria reazione cutanea nella sede di applicazione degli elettrodi, è del tutto non invasiva, non viene percepita dal paziente, è di

esecuzione relativamente semplice e con dispositivi con costo relativamente contenuto (Poreisz et al. 2007).

Poiché nella malattia depressiva gli studi di neuroimaging funzionale, fra le varie anomalie, hanno documentato una alterazione della funzione del lobo frontale, la metodica di tDCS in corrispondenza dei lobi frontali è stata sperimentata nei pazienti depressi.

1. TECNICHE DI NEUROSTIMOLAZIONE INVASIVE

1.1 Stimolazione Cerebrale Profonda (Deep Brain Stimulation, DBS)

La DBS presuppone una procedura chirurgica in cui vengono impiantati degli elettrodi all'interno di alcune regioni cerebrali (generalmente a livello dei lembi anteriori della capsula interna). Gli elettrodi deputati alla stimolazione diretta di tali aree sono connessi per mezzo di un cavo a un generatore d'impulsi che viene tipicamente posizionato sottocute a livello dell'area pettorale. Di recente, la DBS ha ricevuto l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dei disturbi motori intrattabili, come il tremore (Schuurman et al., 2000; Deuschl, 2002; Tasker, 1998) ed il morbo di Parkinson (Pollak et al., 2002). La precisa localizzazione anatomica degli elettrodi viene ottenuta con metodiche stereotassiche tramite l'impiego della Risonanza Magnetica e della Tomografia Computerizzata (Rezai et al., 1997). Ad alte frequenze (≥ 100 Hz), la DBS inibisce la trasmissione neuronale e diversi meccanismi sono stati ipotizzati per spiegare tale azione [blocco della depolarizzazione, "synaptic fatigue" e "neural jamming" (Greenberg, 2004)]. Essenzialmente la DBS mostra un effetto di blocco nelle aree stimulate mimando l'effetto della lesione tissutale (Bernabid et al., 1991; Blond et al., 1992). La reversibilità della procedura, tuttavia, risulta in una minor quantità di effetti collaterali rispetto ai tradizionali

interventi neurochirurgici ablativi (capsulotomia, cingolotomia, termocoagulazione, gammaknife radiosurgery) (Dell'Osso et al., 2005) tradizionalmente utilizzati nel trattamento di alcuni disturbi psichiatrici quali il Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC). E' tuttavia opportuno sottolineare come la DBS comporti una serie di rischi legati all'intervento chirurgico, comprendenti sanguinamento, infezione e possibili crisi convulsive; inoltre l'esaurimento delle batterie, secondario all'utilizzo e ai parametri di stimolazione adottati, rende necessario un nuovo intervento chirurgico con ulteriori rischi associati.

Come riportato per altre tecniche di neurostimolazione, la scoperta di un possibile effetto terapeutico in ambito psichiatrico da parte della DBS è stato casuale. Alcuni pazienti trattati con DBS per morbo di Parkinson e con una diagnosi di DOC avevano riferito un miglioramento della sintomatologia ossessivo-compulsiva in seguito alla stimolazione (Rosenow et al., 2004). Come spiegazione di tale effetto, la constatazione che determinati circuiti neuronali talamo-corticali stimolati nel morbo di Parkinson sono in parte sovrapponibili a quelli implicati nella fisiopatologia del DOC, nonostante le procedure chirurgiche ablative attualmente in uso per le 2 patologie trattino aree diverse (Rosenow et al., 2004).

In seguito ai primi case-reports indicativi di una potenziale efficacia terapeutica della DBS nel DOC, unico disturbo psichiatrico ad essere stato finora preso in considerazione per l'utilizzo della DBS, sono stati portati a termine due piccoli studi in doppio cieco che hanno evidenziato una percentuale d'efficacia per la

DBS analoga a quanto riportato con altre tecniche neurochirurgiche ablativo, con un verosimile minor carico di effetti collaterali per la DBS in virtù della reversibilità e della modificabilità dei parametri di stimolazione di quest'ultima. Indubbiamente, la capacità di allestire studi controllati in pazienti sottoposti a DBS rappresenta un problema non secondario e, per la verità, comune anche ad altre tecniche considerate (VNS, TMS). Si è talora notato un drammatico cambiamento dell'entità della sintomatologia passando dalla condizione inattiva a quella attiva degli stimolatori. Talora si è proceduto al mantenimento di una stimolazione attiva poiché alcuni pazienti non intendevano ritornare allo stato sintomatico caratteristico della fase inattiva di stimolazione. La possibilità di condurre studi controllati rappresenta parimenti un valore aggiunto per la DBS che, unitamente alla reversibilità e alla modificabilità dei parametri di stimolazione, lasciano ipotizzare un futuro sviluppo della DBS in ambito clinico e l'applicazione di tale procedura ad altri disturbi psichiatrici refrattari o non curabili farmacologicamente.

1.2 Stimolazione Del Nervo Vago (Vagus Nerve Stimulation, VNS)

La VNS consiste nella stimolazione del nervo vago cervicale di sinistra mediante l'uso di un apparecchio elettronico, il sistema NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) (Cyberonics, 1999; Schachter et al., 1998). Tale procedura è stata inizialmente commercializzata, nel 1994 in Europa e nel 1997 negli Stati Uniti, per il trattamento dell'epilessia, nelle forme convulsive parziali resistenti. L'impianto richiede un semplice intervento chirurgico, della durata di 90 minuti

circa. La VNS operata mediante il sistema NCP presenta numerose analogie alla pratica d'impianto del pacemaker cardiaco. In entrambi i casi, un generatore d'impulsi impiantato nel sottocute invia segnali elettrici ad un organo per mezzo di un elettrodo impiantato. Il generatore viene posizionato nella parte superiore del torace, mentre gli elettrodi elicoidali vengono avvolti intorno al nervo vago in prossimità della carotide. L'elettrodo viene poi connesso al generatore tramite un cavo di collegamento posizionato nel sottocute. Viene scelto il nervo di sinistra per il minore rischio di interazioni con l'attività cardiaca. Il nervo vago di destra, infatti, innerva il nodo seno atriale, mentre quello di sinistra il nodo atrioventricolare (Ramani., 2008).

L'impianto rilascia stimoli cronici intermittenti al nervo vago di sinistra. Una volta acceso il generatore, il paziente può decidere di interrompere la stimolazione, quando necessario, attraverso un magnete da posizionare di fronte al generatore.

I classici parametri di stimolazione includono 30 secondi di stimolazione, seguiti da 5 minuti di pausa, con una corrente iniziale di 0.25 mA, progressivamente aumentata fino a 1.50 mA, che è considerato il voltaggio ottimale.

Le prime indicazioni della potenziale efficacia di questa tecnica in pazienti depressi, si sono avute da osservazioni cliniche e successive valutazioni con scale standardizzate che hanno messo in luce un miglioramento dell'umore e della cognitività di pazienti epilettici trattati con VNS (Handforth et al., 1998).

In studi con animali e soggetti sani (Ben-Menachem et al., 1994; Carpenter et al. 2004; Hammond et al., 1992), la VNS ha dimostrato la capacità di alterare la concentrazione di alcuni neurotrasmettitori e relativi metaboliti (5-HT, NE, GABA, 5H1AA, acido omovanillico) nel liquor cerebrospinale e nei nuclei del tronco encefalico. Inoltre un recente studio di SPECT ha evidenziato la capacità di tale metodica di influenzare la perfusione cerebrale in zone quali l' amigdala, l'ippocampo di sinistra, la corteccia cingolata subgenuale, nel cingolo ventrale anteriore destro e sinistro, nel talamo destro e nel tronco cerebrale con effetti sovrapponibili a quelli prodotti dalla somministrazione di SSRI (Zobel et al., 2005). In termini di eventi avversi collegati all'intervento chirurgico, studi con VNS nell'Epilessia (Ben-Menachem et al., 1994; Handforth et al., 1998) in ampi campioni di pazienti hanno evidenziato nell'1.5% dei casi la presenza di un'infezione postchirurgica che ha portato alla rimozione della strumentazione impiantata. Altri eventi avversi connessi all'intervento chirurgico, risoltisi nel giro di un paio di settimane, avevano evidenziato paralisi della corda vocale di sinistra (1% dei casi), paresi della parte inferiore del muscolo facciale (1% dei casi), dolore e accumulo di liquidi attorno allo stimolatore (0.5% dei casi). I principali eventi avversi del periodo postoperatorio, evidenziati nel 10% circa dei pazienti, consistevano in dolore (29%), tosse (14%), alterazioni della voce (13%), dolore al petto (12%) e nausea (10%). Tali eventi sono stati considerati da lievi a moderati nella maggioranza dei casi. Nessun effetto collaterale di tipo cognitivo (sedazione), affettivo o motorio è stato riportato. Nei trials che hanno impiegato la VNS nel trattamento della Depressione Maggiore Resistente

(Sackeim et al., 2001a; Rush et al., 2005a; 2005b), gli effetti collaterali sono stati analoghi per tipologia e frequenza a quelli evidenziati negli studi condotti in pazienti con epilessia.

2. TECNICHE DI NEUROSTIMOLAZIONE NON INVASIVE

2.1 Terapia elettroconvulsivante (ECT).

La terapia elettroconvulsivante (ECT) è una tecnica che si avvale dell'applicazione di correnti elettriche sulla scatola cranica al fine di provocare uno shock elettrico del tessuto cerebrale e un riassetto dell'equilibrio elettrochimico, che porterebbe a una remissione o a un miglioramento dei sintomi depressivi. L'applicazione avviene in rilassamento muscolare farmacologico indotto alla presenza di un'anestesista rianimatore e di uno psichiatra esperto della metodica, in regime di ricovero ospedaliero con una frequenza di due o tre sedute a settimana per un numero variabile di settimane.

Dati i possibili effetti cognitivi dell'ECT, non ancora ben chiariti dalla letteratura scientifica, l'applicazione dell'ECT è ben regolamentata ed è indicata solo a pazienti con forme di Depressione severa e resistente alla terapia farmacologica e solo in casi molto selezionati (elevato rischio di suicidio). È indicata inoltre per i pazienti affetti da disturbo bipolare in fase maniacale refrattari alla terapia farmacologica, nei casi in cui è stata accertata resistenza ai trattamenti farmacologici e nella catatonia perniciosa.

I meccanismi d'azione dell'ECT agiscono a livello centrale e verosimilmente attraverso una serie di modificazioni neurofisiologiche e neurochimiche, un nostro studio ha dimostrato l'aumento di BDNF in seguito a trattamento con ECT in pazienti depressi (Bocchio-Chiavetto et al., 2006). La somministrazione di ECT produce un significativo aumento dell'attività degli enzimi che riducono i neurotrasmettitori nello spazio sinaptico, aumentando così il ricambio cerebrale delle catecolamine cerebrali: serotonina, noradrenalina e dopamina.

Inoltre, sembra accertato l'effetto di aumento del rilascio di neuropeptidi (endorfina, vasopressina, neurormoni dello stress, ecc.) per l'azione elettrostimolante sulla base del cervello, regione in cui sono localizzati i centri che coordinano l'attività neuroendocrina.

2.2 Stimolazione Magnetica Transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)

La TMS è una tecnica non invasiva che trasmette impulsi magnetici alla corteccia cerebrale per mezzo di un coil applicato direttamente sul capo del paziente, generando campi elettromagnetici pulsanti di forte intensità e brevissima durata, attraverso lo scalpo, senza alterarlo. Tale azione risulta nella depolarizzazione neuronale delle specifiche aree stimulate. La strumentazione necessaria alla TMS si compone di uno stimolatore (una main unit collegata a 2/4 accumulatori) che genera brevi impulsi di corrente elettrica variabile per intensità e frequenza, e di un coil connesso allo stimolatore.

La TMS può stimolare aree della corteccia cerebrale in maniera più selettiva rispetto alla ECT e con meno effetti collaterali. I protocolli relativi all'impiego della TMS sono generalmente divisi in 2 tipi di procedure a seconda della frequenza di stimolazione adoperata: TMS a bassa frequenza (≤ 1 Hz) e TMS ad alta frequenza (fino a 20 Hz). A seconda dei parametri di stimolazione adoperati (frequenza, intensità di stimolazione), stimoli forniti ripetutamente a specifiche aree corticali possono diminuire o potenziare l'eccitabilità delle aree stimulate (Pascual-Leone et al., 1994; Pascual-Leone et al., 1996; Chen et al., 1997) e modificare la perfusione sanguigna all'interno di queste (Bohning et al., 2000; Catafau et al., 2001).

Generalmente le applicazioni di TMS hanno una durata compresa tra 20 e i 40 minuti, si ripetono consecutivamente per 5 giorni alla settimana per un periodo compreso tra le 2 e le 4 settimane. La procedura non richiede alcuna anestesia ed è indolore.

La TMS è stata utilizzata in modo crescente nell'ultimo decennio in vari disturbi psichiatrici (Depressione Maggiore Unipolare e Bipolare, Disturbi d'Ansia come il DOC, il Disturbo da Attacchi di Panico, il Disturbo d'Ansia Generalizzata e il Disturbo Post-Traumatico da Stress).

Sebbene la TMS abbia solo recentemente ottenuto l'indicazione dalla FDA per il trattamento della Depressione Maggiore Resistente, il suo utilizzo deve ancora ritenersi in qualche modo sperimentale e demandato a centri specialistici di comprovata esperienza in merito.

La stimolazione in bassa frequenza potrebbe forse essere preferibile in virtù di un minor rischio legato alla possibile insorgenza di crisi convulsive (Fitzgerald et al., 2003). Tale evenienza, per quanto rara, rappresenta nondimeno la complicanza più rischiosa connessa all'utilizzo della TMS.

Con il termine di stimolazione transcranica *ripetitiva* (rTMS), si è soliti intendere la stimolazione ritmica ripetuta di una determinata area cerebrale, con l'intenzione di alterare temporaneamente e modificare determinate funzioni cerebrali. Essa rappresenta un mezzo alternativo rispetto all'ECT nel trattamento della depressione resistente. Nel corso degli ultimi 10 anni infatti, la Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS) della Corteccia Prefrontale Dorsolaterale è stata proposta e impiegata nel trattamento sperimentale dei pazienti con Depressione Maggiore Resistente e si è dimostrata efficace in diversi trials senza evidenziare significativi effetti collaterali (Feinsold et al., 1998). L'efficacia della rTMS nel trattamento della depressione potrebbe essere legata all'azione esplicata su alterazioni funzionali a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra e della corteccia anteriore cingolata, spesso presenti in questi pazienti (Paus et al., 2004). Sebbene i meccanismi d'azione non siano ancora completamente chiariti, almeno 2 possibilità sono state ipotizzate: in primo luogo la rTMS potrebbe modulare l'attività di specifici circuiti neuronali (come il sistema frontocingolato) che mediano una serie di sintomi. In secondo luogo gli effetti della rTMS potrebbero essere il risultato di una facilitazione della neurotrasmissione monoaminergica (Paus et al., 2004).

Diversi studi hanno infatti evidenziato come la rTMS alteri l'eccitabilità della corteccia motoria durante il periodo di stimolazione e che tale effetto può protrarsi anche dopo la sospensione della stimolazione.

2.3 Stimolazione Transcranica Con Correnti Dirette (Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)

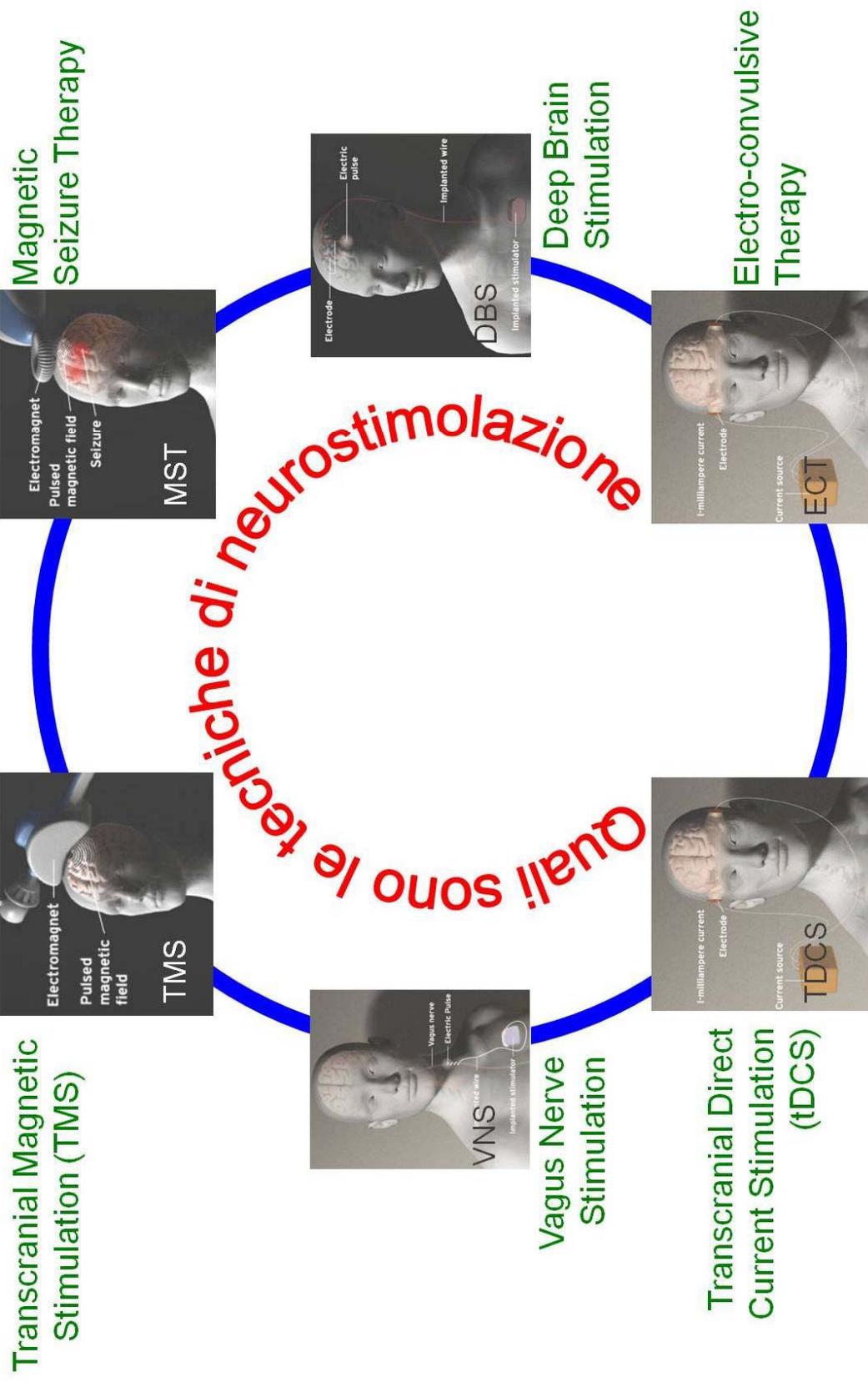
La tDCS è una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva che consiste nell'applicazione sullo scalpo di elettrodi eroganti una corrente continua di bassa intensità non percepibile dal soggetto stimolato; una vasta letteratura ha dimostrato che la corrente generata dagli elettrodi è in grado di attraversare la teca cranica, creando campi elettrici all'interno della corteccia cerebrale, che risulta così polarizzata (Priori, 2003).

Da circa dieci anni, i neurofisiologi hanno ripreso lo studio degli effetti della stimolazione diretta a livello del sistema nervoso centrale, dimostrando che essa costituisce un potente strumento di modulazione dell'eccitabilità del tessuto nervoso e, pertanto, può rappresentare un valido strumento di indagine neurofisiologica ed un possibile strumento terapeutico (Nitsche e Paulus, 2001; Priori, 1998 e 2003). A differenza della TMS, la tDCS crea un campo elettrico che non possiede le caratteristiche per generare la rapida depolarizzazione richiesta perché si crei un potenziale d'azione. Per questo motivo la tDCS viene considerata una tecnica di modulazione: il tessuto esposto viene polarizzato e vi è una modifica nella spontanea eccitabilità ed attività del tessuto neuronale,

attraverso una iper-polarizzazione o una depolarizzazione del potenziale di membrana a riposo.

La focalità della tDCS è fortemente limitata dalle dimensioni degli elettrodi e dal loro posizionamento sullo scalpo. Le dimensioni degli elettrodi non permettono di limitare la modulazione ad una determinata area, coinvolgendo spesso anche aree limitrofe. Per aumentare la focalità si possono ridurre le dimensioni degli elettrodi; questo crea diversi problemi, sia di sicurezza che di effetto della stimolazione: con elettrodi di dimensioni minori è necessario diminuire la densità di carica somministrata per non creare lesioni al soggetto e vi è una notevole variabilità nell'effetto legata a una diversa distribuzione del campo elettrico nei pressi dell'elettrodo e lungo lo scalpo.

Negli ultimi anni la tDCS è stata utilizzata nello studio dei processi cognitivi, sia nei soggetti sani che nei pazienti affetti da disturbi neurologici e psichiatrici. Nell'ambito specifico delle patologie psichiatriche la tDCS ha trovato già dagli anni '60 numerose applicazioni evidenziando effetti benefici. Tali risultati sono ulteriormente consolidati in recenti studi in cui la tDCS sembra svolgere un ruolo importante nella modulazione di quelle aree che nella depressione risultano essere ipoattive e iperattive. Tali risultati sono in linea con uno studio con tDCS e risonanza magnetica cerebrale a spettroscopia, che dimostra come la polarizzazione induce un aumento della concentrazione di mioinositolo cerebrale (Rango et al 2008). Inoltre recentemente è stato osservato che la tDCS sulla corteccia prefrontale è capace di ridurre il craving per l'alcol il cibo ed il fumo (Boggio et al.2009; Fregni et al. 2008).



3. RAZIONALE ED OBIETTIVI

Gli studi attuali vedono l'episodio depressivo come un disturbo complesso causato dalla combinazione di fattori ambientali, genetici ed evolutivi (Reus et al., 2008). Quando l'attenzione viene posta soltanto sui fattori biologici che possono essere causa del disturbo, molte sono le ipotesi eziopatogenetiche avanzate. Su alcune di queste ipotesi, che tratteremo qui di seguito, poggia l'utilizzo della tDCS nell'episodio depressivo resistente saggiato in questo studio.

- La prima ipotesi è quella *monoaminergica*, per quale l'episodio depressivo è da attribuire alla riduzione di serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) a livello cerebrale (Belmaker, 2008). Studi PET che avvallano tale ipotesi mostrano come la risoluzione dell'episodio depressivo ristabilisca la concentrazione di tali amine biologiche a livello del nucleo caudato e dei lobi frontali (Reus et al., 2008). A tal proposito, la tDCS, così come altre tecniche di stimolazione che utilizzano correnti elettriche (Strafella et al., 2001; Gershon et al., 2003), si è rivelata in grado di modificare il rilascio di noradrenalina, serotonina e dopamina (Briones et al., 1973; Giordano, 2006).

- Una seconda ipotesi attribuisce l'episodio depressivo ad un cambiamento di *neuroplasticità*. Secondo tale ipotesi la patologia sarebbe associata ad una riduzione della neuroplasticità in determinate aree del sistema nervoso (Bessa et al., 2008; Sairanen et al., 2007). Sono molti, infatti, gli studi che hanno mostrato l'associazione tra il trattamento efficace dell'episodio depressivo e l'aumento dei livelli di Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), indicatore indiretto di plasticità neuronale (Brunoni et al., 2008; Sens et al., 2008). A tal riguardo, la tDCS si è rilevata capace di indurre cambiamenti plastici del cervello. E' quindi ipotizzabile l'utilizzo della tDCS per ottenere cambiamenti plastici di determinati circuiti neuronali allo scopo di determinare un miglioramento della sintomatologia depressiva. Inoltre con tale metodica, al contrario di quanto avviene con la terapia farmacologica, è teoricamente possibile direzionare i cambiamenti a zone specifiche incrementando la neuroplasticità in alcune aree e inibendola in altre. Collegata alla neuroplasticità vi è, inoltre, l'ipotesi che vede la depressione associata a cambiamenti dell'attività del sistema limbico, inclusa l'area corticale prefrontale (Fregni et al., 2006a; Bench et al., 1995). Alcuni studi di neuroimaging mostrano, in fase depressiva, uno sbilanciamento dell'attività tra l'emisfero destro e sinistro, con ipoattività nella Corteccia Prefrontale Dorsolaterale (DLPFC) sinistra ed una relativa iperattività nella DLPFC di destra (Grimm et al., 2008; Walter et al., 2007). L'aumento locale di attività prodotta dalla stimolazione anodica durante

la tDCS potrebbe portare un aumento dei livelli di attività nella corteccia prefrontale sinistra andando così a capovolgere alcuni degli effetti patologici della depressione sull'attività della corteccia prefrontale (Fregni et al., 2006a; Boggio et al., 2008).

Infine, data l'anormale attivazione del lobo frontale durante la depressione (Grimm et al., 2008; Walter et al., 2007) ed i persistenti cambiamenti funzionali prodotti dalla corrente diretta (Ardolino et al., 2005; Liebetanz et al., 2002; Nitsche et Paulus, 2001; Priori, 2003), la tDCS è risultata efficace nel trattamento di pazienti affetti da depressione di grado lieve o moderato (Boggio et al., 2007; Fregni et al., 2006b; Rigonatti et al., 2008). Il nostro studio ha lo scopo di valutare l'efficacia della tDCS, somministrata in augmentation alla terapia psicofarmacologica, nel trattamento dell'episodio depressivo maggiore farmacoresistente in un gruppo di pazienti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore Ricorrente e Disturbo Bipolare II, e di valutare le interazioni tra la tDCS e la terapia farmacologica.

4. MATERIALE E METODI

4.1 Definizione del Campione

Il campione è composto da 82 soggetti destrimani di età compresa tra i 24 e gli 76 anni con una diagnosi di Episodio Depressivo farmacoresistente in atto in

corso di Disturbo Depressivo Maggiore o Disturbo Bipolare secondo i criteri del DSM-IV-TR (APA, 2000).

Inoltre, per essere inclusi nello studio l'episodio depressivo doveva rispondere ai seguenti criteri di gravità:

- un punteggio ≥ 18 alla Hamilton Depression Rating Scale 21 items (HDRS) (Hamilton, 1960)
- un punteggio ≥ 4 alla scala Clinical Global Impression severity of illness (CGIs) (Montgomery et Asberg, 1979)
- l'episodio depressivo in atto *non* doveva aver *risposto* all'*adeguata* somministrazione di tre farmaci antidepressivi appartenenti a tre classi farmacologiche diverse. Con *adeguato* trattamento antidepressivo ci riferiamo ad un trattamento con farmaci antidepressivi a piene dosi per un periodo di tempo di almeno 6 settimane. L'*assenza di risposta* era presente in quei paziente che non avevano ottenuto una significativa riduzione della sintomatologia depressiva a seguito del trattamento psicofarmacologico, come valutato da un miglioramento $\leq 25\%$ della sintomatologia alla scala HAM-D rispetto al punteggio pre-trattamento.

Criteri d'esclusione per la partecipazione allo studio erano:

- la presenza di patologie organiche o psichiatriche in comorbidità
- la presenza di ritardo mentale
- l'abuso o dipendenza da sostanze nei tre mesi precedenti

- la presenza di disturbi di personalità di grado severo che potessero interferire con la partecipazione allo studio
- la presenza di anamnesi positiva per crisi epilettiche nella storia del paziente o nei parenti di primo grado

Dopo aver ricevuto completa spiegazione, tutti i pazienti hanno dato il loro consenso scritto al protocollo di studio approvato dal comitato etico.

Durante il periodo dello studio, tutti i pazienti hanno mantenuto invariato il trattamento farmacologico in atto, costituito, per la totalità del gruppo, da una politerapia con almeno un antidepressivo a piene dosi tra SSRI, SNRI, e TCA e uno stabilizzante dell'umore e/o un antipsicotico atipico. Tali trattamenti sono stati somministrati a piene dosi per un tempo non inferiore alle 6 settimane senza che vi fosse un significativo miglioramento (riduzione alla HAM-D rispetto al punteggio pretrattamento inferiore al $\leq 25\%$).

4.2 Diagnosi e valutazione clinica

La diagnosi è stata effettuata da Psichiatri attraverso l'utilizzo di un'intervista semistrutturata basata sui criteri del DSM-IV TR, denominata SCID (First et al., 1997), durante la quale si è provveduto alla raccolta delle principali caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti partecipanti allo studio, rappresentate da: età, età d'insorgenza, età del primo trattamento psicofarmacologico adeguato, stato civile, occupazione, scolarità, anamnesi remota e familiare.

L'effetto del trattamento è stato valutato con due scale psicopatologiche: HDRS, Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al. 1961).

Sono stati inoltre raccolti gli eventuali effetti collaterali spontaneamente riferiti dal paziente durante ogni colloquio clinico.

4.3 Stimolazione Transcranica con corrente diretta (tDCS)

La DC è stata erogata con uno stimolatore connesso a due elettrodi di spugna, imbevuta di una soluzione salina. La stimolazione è stata somministrata ad un'intensità di corrente di circa 2 mA (densità di corrente: 0.06 mA/cm^2), per la durata di 20 minuti, 2 volte al giorno (con un tempo minimo tra una somministrazione e l'altra di 4h), per 5 giorni consecutivi. L'anodo è stato posizionato sulla corteccia dorsolaterale prefrontale sinistra (DLPFC), il catodo sull'are corticale controlaterale. Gli elettrodi usati hanno forma rettangolare, uno spessore di 0.3 cm ed una superficie totale di 32 cm^2 . La stimolazione, data la bassissima intensità di corrente, è del tutto indolore e non percepibile dal soggetto. Nessuno degli studi sino ad oggi pubblicati che si sono avvalsi di tale metodica ha riportato gravi effetti secondari prodotti dalla tDCS.

4.4 Disegno dello studio

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un trattamento con tDCS somministrato due volte al giorno, ad una distanza di minimo 4h una dall'altra, per 5 giorni consecutivi. La sintomatologia dei pazienti è stata valutata attraverso la BDI, la

HDRS e la VAS per 4 volte: prima del trattamento con tDCS (baseline) e al quinto giorno dall'inizio del trattamento (endpoint).

4.5 Analisi statistiche

Le variabili cliniche e demografiche al baseline sono state valutate con il Chi-Square test o con il *t*-test (*unpaired*).

Per valutare l'effetto del trattamento con tDCS è stato utilizzato il *t*-test (*paired*) tra il *baseline* e all'*endpoint*. Inoltre al termine del trattamento per ciascun paziente l'effetto del trattamento è stato valutato in termini di '*Risposta*' (miglioramento >50%).

Al fine di esaminare il miglioramento dovuto ai trattamenti farmacologici abbiamo eseguito una regressione lineare univariata con una singola variabile predittiva per volta.

La normalità è stata testata e verificato con il test di Shapiro-Wilk - inoltre, la dimensione del campione era grande abbastanza per essere considerato normalmente distribuito in base al teorema del limite centrale.

Le variabili predittive sono state identificate tra i farmaci utilizzati da almeno il 10% del campione e raggruppate considerando le loro proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche. Inoltre, abbiamo optato per lavorare con variabili dicotomiche, perché la maggior parte dei pazienti era in politerapia, quindi con più di un farmaco della stessa classe.

Considerando che gli effetti di un farmaco potrebbero essere modificati da un altro farmaco e anche che i pazienti sono spesso in politerapia, abbiamo preso

in considerazione tutte le variabili (età, sesso, disturbi e farmaci), utilizzando diversi modelli di regressione lineare multivariata (diversi cut-off a 0,05, 0,10 e 0,15), i modelli sono stati poi selezionati in base al valore R^2 .

Infine, sono stati esaminati eventuali valori anomali effettuando un'analisi di sensitività escludendo le variabili che presentavano valori $dfbeta > 0,22$ (cioè, $2 / \sqrt{n}$) e $|t| > 2k / \sqrt{n}$, in cui k è il numero di predittori e n il numero di osservazioni. Le regressioni sono state eseguite solo per la BDI.

Tabella 1. *Variabili predittive*

Variabili Predittive	Farmaci	Numero (%)
SSRIs	Paroxetine, Sertraline, Fluoxetine, Citalopram, Escitalopram	36 (42.8)
SNRIs	Venlafaxine and Duloxetine	38 (45.2)
Tricyclics	Amitriptyline, Clomipramine, Doxepin, Imipramine, Nortriptyline	22 (26.2)
Other antidepressants*	Bupropion, Mirtazapine, Trazodone, Agomelatine, Nefazodone	19 (22.6)
Valproic acid	Valproic acid	10 (11.9)
Other mood stabilizers (except APs)*	Lithium, Lamotrigine, Carbamazepine, Oxcarbazepine	4 (4.8)
Phenothiazines	Chlorpromazine, Levomepromazine, Fluphenazine	7 (8.3)
High D2-blockers *	Risperidone, Haloperidol (also long-term formulations)	2 (2.4)
Balanced 5HT/D2 blockers	Olanzapine, Quetiapine	14 (16.7)
3rd generation APs	Aripiprazole	6 (7.1)

SSRIs, Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina; SNRIs, Inibitori del Reuptake della serotonina-noradrenalina; APs, antipsicotici; 5HT, serotonina; D2, recettori dopaminergici.

Le variabili sono state raggruppate considerando il loro uso clinic e la farmacodinamica.

“*” gruppi non omogenei che non sono considerate nell’analisi.

5. RISULTATI

Effetto clinico

Tutti i soggetti hanno ben tollerato il trattamento.

Il trattamento ha prodotto un miglioramento significativo dei valori medi ad entrambe le scale di valutazione. I risultati dimostrano una riduzione statisticamente significativa dei punteggi dal baseline all'endpoint (riduzione score BDI: 7.3 ± 9.3 , $p < 0.01$; HDRS: -4.5 ± 8 , $p < 0.01$). (Fig. 1)

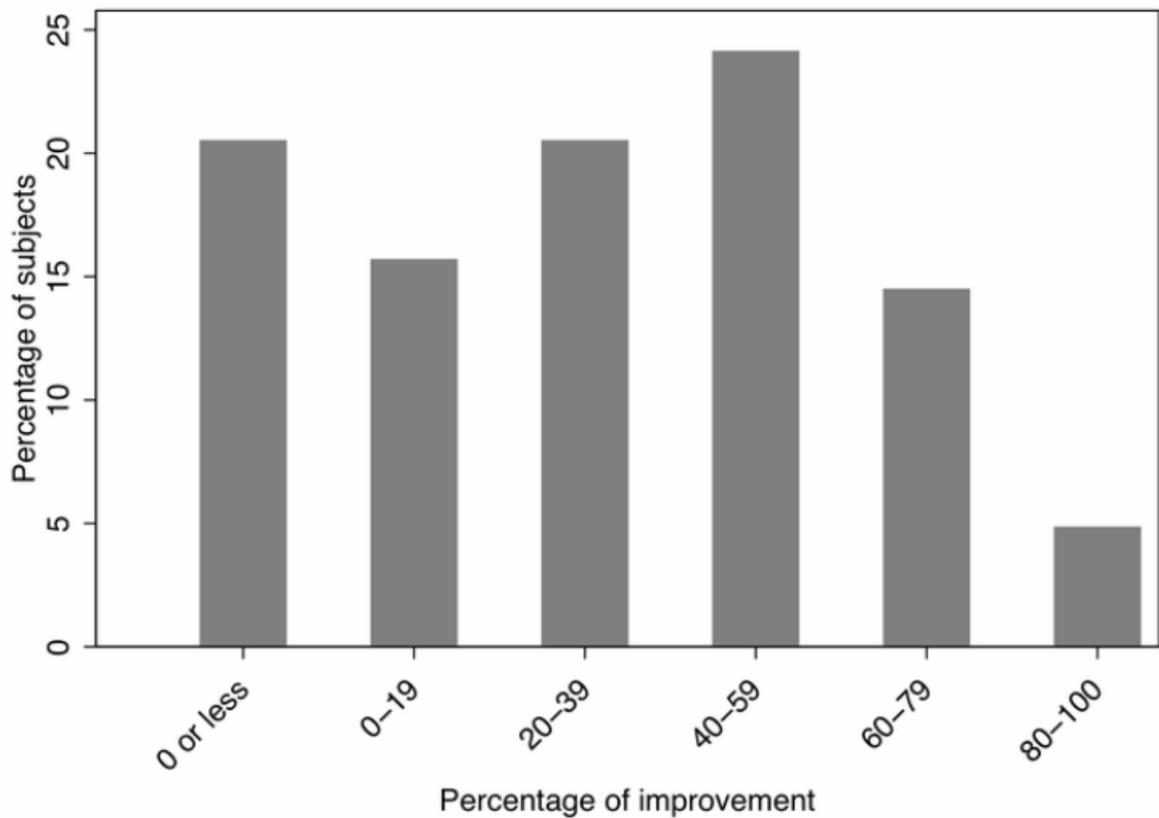


Tabella 2. *Effetto del trattamento con tDCS*

	N sogg	Baseline - mean (SD)	Endpoint - mean (SD)	<i>t</i> and <i>p</i> values
BDI	82	25.5 (10.8)	18 (10.9)	7.3; <0.01
BDI improve ment (%)			29 (36)	
HDRS	56	24.9 (7.9)	20.3 (9.3)	4.4; <0.01
HDRS improve ment (%)			18 (9)	

BDI, Beck Depression Inventory; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale

Infine, è stata valutata la percentuale di *Risposta* dei pazienti (BDI 31%; HDRS 17%) e la *Remissione* (BDI 18%; HDRS 15%). Circa il 40% dei pazienti ha mostrato un miglioramento dei sintomi depressivi; tuttavia il 20% del campione non ha presentato nessuna risposta.



Interazione con i farmaci

La Regressione univariata ha mostrato che l'uso di benzodiazepine era il solo predittore indipendente associato con gli outcome ($\beta = 4,92$, $p < 0,01$). Tuttavia, non vi era alcuna interazione significativa tra il genere e le benzodiazepine ($p = 0,73$) e con gli SNRI ($p = 0,9$).

Inoltre, non abbiamo osservato interazioni significative tra l'età ($p = 0,6$) e la patologia ($p = 0,72$) con la risposta

Tabella 3. *Uso di benzodiazepine*

	Antidepressivi			MS	Antipsicotici		
	SSRI	SNRI	TCA	Valproate	Phenotiazines	SGA	Aripiprazole
Benzodiazepine use	8	8	7	2	4	2	0
BDZ + any AP use	2	1	2	1	--	--	--
BDZ + any MS use	2	0	1	--	0	1	0
BDZ + any AD use	--	--	--	2	4	2	0

La tabella mostra il numero di pazienti che associano l'uso di benzodiazepine (righe) con diverse classi di farmaci (colonne). È importante sottolineare che nessun paziente ha utilizzato benzodiazepine in monoterapia. Il numero totale nella prima riga è superiore al numero di pazienti con benzodiazepine poiché vi sono anche pazienti con più di due classi di farmaci.

Tabella 4. *Univariate e multivariate.*

Univariate analysis				
Predictor	Slope coefficient	95% CI	p value	R-squared
Gender	-2.9	-6.9 to 1.1	0.14	0.41
Disorder	0.8	-3.7 to 5.3	0.72	0.39
Age	0.04	-0.1 to 0.2	0.6	0.4
Benzo	4.9	0.3 to 9.6	0.04	0.43
SSRI	-0.15	-4 to 3.7	0.93	0.39
SNRI	-2.8	-6.5 to 0.9	0.14	0.41
TCA	-2.3	-6.5 to 2	0.29	0.4
Valproate	1.6	-4.3 to 7.4	0.58	0.39
Balanced Blockers	0.76	-6.5 to 8.0	0.83	0.39
Multivariate analysis				
Model 1 (p<0.05)				0.43
Benzo	4.9	0.26-9.6	0.04	
Model 2 (p<0.1)				0.45
Benzo	5.1	0.43-9.65	0.03	
SNRI	-3.2	-6.8-0.5	0.09	
Model 3 (p<0.15)				0.48
Benzo	5.8	1.2 to 10.4	0.01	
SSRI	-3.2	-7.4 to 0.97	0.13	
SNRI	-4.7	-8.8 to -0.7	0.02	
TCA	-4	-8.2 to 0.25	0.06	

Il coefficiente angolare rappresenta l'inclinazione del modello di regressione lineare ottenuto tramite il classico metodo di stima ai minimi quadrati. Il valore di r-quadro è proporzionale alla varianza del modello rappresentato dalle sue variabili. Ne segue che r-quadro è un indice di bontà del modello perché è un indice di quanto il modello stimato fitta bene i dati. Il coefficiente D di Cohen è la differenza tra i valori medi stimati in presenza ed assenza di ogni predittore diviso la deviazione standard del campione. Maggiore è il coefficiente D di Cohen, maggiore è l'impatto del predittore sull'outcome.

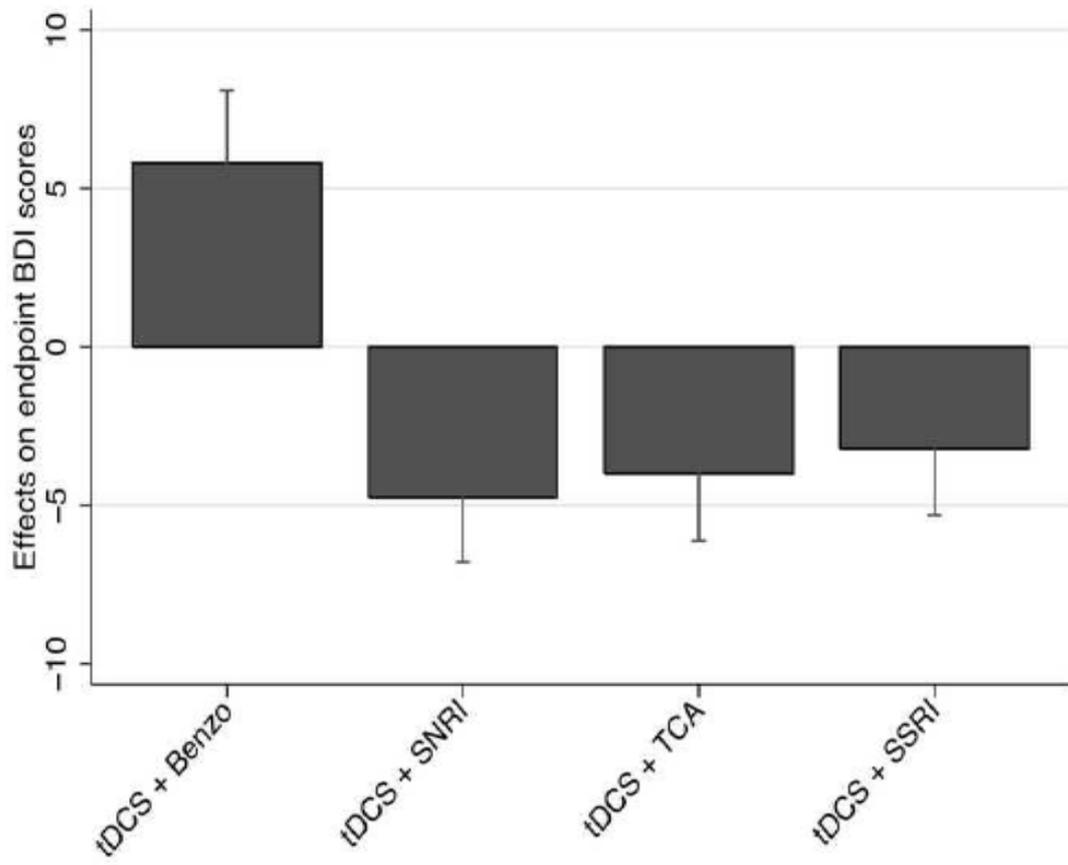
Inoltre, non sono state osservate interazioni significative tra l'età e l'uso di benzodiazepine ($p = 0,37$) e di SNRI ($p = 0,38$). Inoltre, non abbiamo trovato alcuna interazione tra uso di antidepressivi, antipsicotici ($p = 0,74$) e stabilizzatori dell'umore ($p = 0,41$). Infine, i pazienti che utilizzano più di uno rispetto ad un solo antidepressivo non ha presentato un miglioramento maggiore ($\beta = -3,1, p = 0,11$).

Le analisi multivariate sono state eseguite utilizzando differenti p cut-off. Il modello più robusto ($R^2 = 48,6$) ha mostrato una significativa relazione lineare tra punteggi BDI (endpoint) e l'uso delle benzodiazepine, degli SNRI, degli SSRI e dei triciclici.

Infine, l'analisi residua non ha identificato alcun outlier particolare o casi influenti.

Sia per l'analisi univariata e multivariata, l'uso di benzodiazepine è stato associato ad un aumento dei punteggi della BDI, mentre gli antidepressivi ad un decremento degli stessi.

L'uso di benzodiazepine aumenta i punteggi degli endpoint di circa 5,8 punti (Cohen's d : 0,44), mentre gli SSRI, SNRI triciclici riducono i punteggi degli endpoint di circa 3 a 4 punti (Cohen's d : da 0,25 a 0,31). Per verificare se il modello multivariato è additivo, sono state effettuati delle regressioni sulle interazioni a coppie di SSRI, SNRI, benzodiazepine e triciclici (per un totale di 6 analisi). Tutte le interazioni non sono state significative, confermando che il modello è additivo.



6. DISCUSSIONE

Il trattamento intensivo di stimolazione con due applicazioni quotidiane somministrata a pazienti con episodio depressivo maggiore farmaco-resistente in atto, è risultato efficace nel ridurre la sintomatologia depressiva. Va sottolineato come la somministrazione di tDCS abbia prodotto una risposta nell'40% del campione, tale dato appare ancor più importante se rapportato alla particolare complessità del campione trattato, risultato resistente a tre trattamenti farmacologici adeguati consecutivi.

I risultati evidenziano un miglioramento delle scale di depressione di circa il 30% dopo cinque giorni di trattamento senza alcuna alterazione delle funzioni cognitive (che invece può essere presente dopo la terapia elettroconvulsiva). Anche se ancora non sono disponibili dati di follow-up a distanza di mesi o anni, in questo studio è riportato un beneficio che si protrae per diversi giorni dopo la fine del trattamento senza effetti collaterali o complicanze.

Tale risultato appare in linea con quanto riconosciuto in letteratura in studi che hanno studiato l'effetto della tDCS nel trattamento della depressione lieve e moderata (Boggio et al., 2007; Fregni et al., 2006b; Rigonatti et al., 2008). Fregni et al (2006) in 10 pazienti con depressione ha applicato la tDCS anodica per cinque giorni in corrispondenza della corteccia prefrontale sinistra riportando un miglioramento significativo delle scale per la depressione (Hamilton Depression Rating Scale; Beck Depression Inventory). Al contrario, la stimolazione placebo o la stimolazione delle aree occipitali non produceva alcuna modificazione significativa del tono dell'umore. Questi dati sono stati

confermati da un altro studio in un gruppo di 40 pazienti con depressione maggiore unipolare (Boggio et al., 2008).

Successivamente Rigonatti et al (2008) ha confrontato in un gruppo di 42 pazienti affetti da depressione l'effetto dell'antidepressivo fluoxetina con quello della tDCS trovando che la stimolazione frontale anodica (20 minuti al giorno, 2mA, 10 giorni) produceva un miglioramento quantitativamente simile al farmaco ma in tempi più brevi. Anche in questo ultimo studio la stimolazione placebo non determinava alcun effetto clinico.

La metodica fino ad oggi non ha prodotto complicanze o effetti collaterali di rilievo tranne qualche rara e transitoria reazione cutanea nella sede di applicazione degli elettrodi, è del tutto non invasiva, non viene percepita dal paziente, è di esecuzione relativamente semplice e con dispositivi con costo relativamente contenuto.

Il meccanismo che sottende l'azione antidepressiva della tDCS rimane ancora ipotetico. Dato che la tDCS induce cambiamenti focali dell'eccitabilità cerebrale (Priori, 2003) si ipotizza che il suo utilizzo possa in parte normalizzare lo sbilanciamento tra l'emisfero destro e sinistro, evidenziato nella fase depressiva, con ipoattività della DLPFC di sinistra ed una relativa iperattività della DLPFC di destra (Grimm et al., 2008; Walter et al., 2007; Boggio et al., 2008). Poiché la stimolazione anodica facilita e quella catodica inibisce il funzionamento della sottostante area cerebrale, l'aumento locale dell'attività prodotta dalla stimolazione anodica potrebbe capovolgere alcuni degli effetti patologici della depressione sull'attività della corteccia prefrontale (Grimm et al., 2008; Walter

at al., 2007; Fregni et al., 2008; Boggio et al., 2008). Un'altra ipotesi è che la tDCS aumenti la concentrazione di mio-inositolo nel cervello (Rango et al., 2008), ridotto in pazienti in fase depressiva (Coupland et al., 2005).

I nostri risultati hanno inoltre dimostrato che l'uso di benzodiazepine è associato ad un peggioramento degli outcomes. In un altro studio è stato dimostrato come la tDCS dopo l'assunzione di lorazepam produce una riduzione immediata di eccitabilità corticale, seguita da un aumento dell'eccitabilità. Gli autori hanno concluso che gli effetti iniziali erano legati alla perdita immediata degli effetti della tDCS, sebbene le ragioni di questi ultimi effetti sono ancora poco chiari (Nitsche et al. 2004). In un altro studio è stato dimostrato come la tDCS anodica induce una riduzione locale del GABA mentre la catodica riduce l'attività glutamatergica (Stagg et al. 2009). Entrambi gli studi menzionati sono stati condotti su campioni di soggetti sani, nessuno di questi studi, tuttavia, ha valutato l'effetto del trattamento con tDCS in pazienti che usano benzodiazepina da lungo tempo che è associato all'attività iperglutamatergica.

Nei nostri pazienti, i cambiamenti del GABA / glutammato indotti dalle benzodiazepine, hanno modificato e praticamente abolito gli effetti della tDCS della depressione. Una spiegazione alternativa è un "effetto pavimento", le benzodiazepine possono diminuire l'ansia / i disturbi del sonno e, di conseguenza, tali sintomi non potrebbero essere ulteriormente migliorati dalla tDCS.

D'altra parte, abbiamo osservato che gli antidepressivi generalmente migliorano gli effetti della tDCS sull'umore. È stato dimostrato che la tDCS dopo

l'assunzione di citalopram ha provocato una facilitazione globale: un aumento della facilitazione sia dopo l'anodica che dopo la catodica (Nitsche et al., 2009). Una possibile spiegazione dei nostri risultati è che l'uso di agenti serotoninergici, anche se "stabile" da un punto di vista clinico (cioè, non mostrando ulteriori miglioramenti terapeutici), potrebbe ancora indurre uno stato di facilitazione, aumentando gli effetti della tDCS.

Non abbiamo osservato interazioni tra la tDCS e gli antipsicotici e gli anticonvulsivi non-benzodiazepinici. Una spiegazione sta, nel fatto che solo il 10-20% del campione prendeva questi farmaci.

Limiti

Il disegno aperto, l'assenza di un gruppo di controllo e la mancanza di follow-up rappresentano limiti di questo studio che necessitano di futuri studi randomizzati con placebo a conferma delle ipotesi preliminari qui esposte.

7. CONCLUSIONI

Abituati a rappresentare biologicamente i fenomeni mentali in termini di neuroni, sinapsi e molecole, può sembrare un paradosso avanzare l'ipotesi, che "la terapia più biologica a livello fine neuronale, di plasticità molecolare, di rimodulazione di circuiti e reti neurali, non sia in realtà quella farmacologica, bensì la psicoterapia. Le implicazioni biologiche di una relazione affettiva con una funzione stabilizzante sul tono dell'umore o di regolazione emotiva, come può realizzarsi in una psicoterapia, a livello di circuiti e centri cerebrali, cominciano ad essere svelate e confermate dalle immagini ottenute con le nuove tecniche di visualizzazione cerebrale. I progressi dello sviluppo delle neuroscienze, che hanno permesso di dimostrare non solo come uno stimolo ambientale sia in grado di modificare l'espressività genica di base, ma anche di comprendere in modo più accurato e preciso come la psicoterapia possa influenzare il cervello, indicano la strada verso una nuova era nella ricerca e nella pratica della psicoterapia, in cui si potranno sviluppare modalità psicoterapeutiche mirate ed indirizzate su specifiche aree del funzionamento cerebrale. In virtù di tali sviluppi si conferma la possibilità della psicoterapia come processo ricostruttivo che sia quindi in grado di determinare modificazioni anche a livello biologico.

In conclusione, i dati fino ad oggi disponibili, rendono la tDCS un possibile strumento di potenziamento della psicoterapia nei pazienti con depressione grave refrattaria alla terapia antidepressiva o che non possano essere trattati con farmaci. L'uso di benzodiazepine ostacola l'efficacia tDCS mentre l'uso degli

antidepressivi sembra avere un effetto migliorativo, pertanto, il trattamento farmacologico deve essere sempre considerato nell'interpretazione dei dati

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association , Committee on Nomenclature and Statistics . *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , Forth Edition, Text Revision*. Washington, DC : American Psychiatric Association ; 2000.
- American Psychiatric Association. *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training and Privileging. A task Force Report of the American Psychiatric Association, 2nd edition*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2001.
- Ardolino G., Bossi B., Barbieri S. and Priori A., Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J. Physiol.* 568; 2005: 653–663.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571.
- Belmaker R. Mechanisms of Disease: Major Depressive Disorder. *New Engl Jof Med.* 2008; 358: 55–68.
- Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, et al. Vagus Nerve Stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 616-626.
- Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 1995; 25: 247–261.

- Bernabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 402-406.
- Bessa JM, Ferreira D, Melo I, et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry* 2008; 4: 4.
- Blond S, Caparros-Lefebvre D, Parker R, Assaker R, Petit H, Guieu JD, et al. Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg.* 1992; 77: 62-68.
- Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, Riva MA, Marchina E, Pasqualetti P, Perez J, Gennarelli M. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006 Dec;16(8):620-4
- Boggio PS, Bermanpohl F, Vergara AO, Muniz AL, Nahas FH, Leme PB, Rigonatti SP, Fregni F. Go–no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 2007; 101: 91–98.
- Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 249–254.

- Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind sham controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2008 Jan 1;92(1-3):55-60.
- Bohning DE, Shastri A, Wassermann EM, Ziemann U, et al. BOLD-fMRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *J Magn Reson Imaging* 2000; 11: 569-574.
- Briones DF, Rosenthal SH. Changes in urinary free catecholamines and 17-ketosteroids with cerebral electrotherapy (electrosleep). *Dis Nerv Syst* 1973; 34:57–58.
- Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 1169–1180.
- Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA, Anderson GM, Regenold WT, Labiner DM, Price LH. Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 418-426.
- Catafau AM, Perez V, Gironell A, Martin JC, Kulisevsky J, Estorch M, et al. SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients: a pilot study. *Psychiatry Res* 2001; 106: 151-160.

- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation . *Neurology* 1997; 48: 1398-1403.
- Cyberonics. *Physician's Manual for the NCP Pulse Generator*. Houston: Cyberonics, 1999.
- 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(12): 966-79, 983.
- Deuschl G, Bain P. Deep brain stimulation for tremor [correction of trauma]: patient selection and evaluation. *Movement Disord* 2002; 17(S3): 102-111.
- Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacopuzzi M. Transcranial direct current stimulation in severe , drug-resistant major depression. *J Affect Disord* 2009 Nov;118(1-3):215-9. Epub 2009 Mar 16.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I (SCID-I), Clinician Version*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1997.
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006a; 8: 203–204.
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone, A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current

- stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety* 2006b; 23: 482–484.
- Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite* 2008 Jul;51(1):34-41.
 - Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 835–845.
 - Giordano J. How Alpha-Stim Cranial Electrotherapy Stimulation (CES) Works. 2006. <http://www.alpha-stim.com/repository/assets/pdf/howasworks.pdf>.
 - Greenberg BD. Deep Brain Stimulation in Psychiatry. In: *Brain Stimulation in Psychiatric Treatment*. Lisanby SH ed. American Psychiatric Publishing, Inc. Arlington, Va. 2004; 53-65.
 - Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Birmphohl F, Niehaus L, Boeker H, Northoff G. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 369–376.
 - Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.

- Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiologic studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: II Evoked potentials. *Epilepsia* 1992; 33: 1021-1028.
- Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DB, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation for partial-onset seizures: A randomized active control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55.
- Liebetanz, D., Nitsche, M.A., Tergau, F., Paulus, W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002; 125: 2238–2247.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–389.
- Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899–1901.
- Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci* 2004;19:2720-6.
- Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wachter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* 2009;66:503-8.

- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-858.
- Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual Leone PA. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996; 46: 499-502.
- Pollak P, Fraix V, Krack P, Moro E, Mendes A, Chabardes S, et al. Treatment results: Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17(S3): 75-83.
- Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007; 72: 208–214.
- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998; 9: 2257–60.
- Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 589–595.
- Ramani R. Vagus nerve stimulation therapy for seizures. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20(1): 29-35.
- Rango M, Cogiamanian F, Marceglia S, Arighi A, Biondetti P, Priori A. Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct

- current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS Study. *Magn Reson Med* 2008; 59.
- Reus V. Harrison's online: Harrison's principles of internal medicine. In: B.E. Fauci AS, Kasper DL, et al., editor. *Chapter 386: Mental Disorders, Section: Mood Disorders*. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008.
 - Rezai AR, Mogilner AY, Cappell J, Hund M, Llinas RR, Kelly PJ. Integration of functional brain mapping in image-guided neurosurgery. *Acta Neurochir* 1997; (s68): 85-89.
 - Rigonatti, S.P., Boggio, P.S., Myczkowski, M.L., Otta, E., Fiquer, J.T., Ribeiro, R.B., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Fregni, F. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 74–76.
 - Robins LN, Reiger DA. *Psychiatric disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study*. New York, Free Press. 1991.
 - Rosenow JM, Mogilner AY, Ahmed A, Rezai AR. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurol Res* 2004; 26: 9-20.
 - Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Effects of 12 Months of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression: A Naturalistic Study. *Biol Psychiatry* 2005a; 58: 355-363.
 - Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Vagus Nerve Stimulation for Treatment- Resistant Depression:

- A Randomized, Controlled Acute Phase Trial. *Biol Psychiatry* 2005b; 58: 347-354.
- Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus Nerve Stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side-effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001a; 25: 713-718
 - Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001b; 62 (Suppl 16): 10–17.
 - Sairanen M, O’Leary OF, Knuutila JE, Castren E. Chronic antidepressant treatment selectively increases expression of plasticity-related proteins in the hippocampus and medial prefrontal cortex of the rat. *Neuroscience* 2007; 144:368–374.
 - Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation (progress in epilepsy research). *Epilepsia* 1998;39:677-686.
 - Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461-468.
 - Sen S, Sanacora G. Major depression: emerging therapeutics. *Mt Sinai J Med* 2008; 75: 204–225.
 - Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 2009;29:5202-6.

- Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 21: RC157.
- Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998; 49: 145-153.
- Walter H, Wolf RC, Spitzer M, Vasic N. Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: an event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. *J Affect Disord* 2007; 101: 175–185.
- Zobel A, Joe A, Freymann N, Clusmann H, Schramm J, Reinhardt M et al. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res* 2005; 139(3): 165-