

Allegato A Breve descrizione del Progetto formativo

❖ Titolo del Progetto Formativo:

Tecniche di neuromodulazione per il trattamento della dipendenza da nicotina

❖ Descrizione dell'obiettivo scientifico e formativo:

Le gravi conseguenze sanitarie ed economiche del consumo globale di tabacco hanno reso il controllo del tabacco una priorità essenziale per la salute pubblica. Negli ultimi 30 anni il fumo di sigaretta è stato responsabile di oltre 200 milioni di morti e costituisce uno dei più importanti fattori di rischio di mortalità e morbilità prematura a livello globale. Il fumo è una delle principali cause di morbilità e mortalità cardiovascolare a livello mondiale ed è la causa di molte altre malattie come la BPCO e il cancro ai polmoni. Pertanto, la riduzione della prevalenza del fumo è probabilmente la forma più efficace ed economicamente vantaggiosa di prevenzione di malattie, disabilità e morte ad esso correlate, nonché una priorità fondamentale per la salute pubblica. Inoltre, il fumo di tabacco stesso è il più comune disturbo da uso di sostanze, caratterizzato da desiderio, astinenza e uso compulsivo nonostante le conseguenze negative. Numerose linee di ricerca hanno evidenziato la natura di dipendenza del fumo di sigaretta attraverso l'azione della nicotina sui sistemi di ricompensa. Le proprietà gratificanti della nicotina che promuovono l'assunzione della droga coinvolgono la proiezione mesolimbica della dopamina dall'area tegmentale ventrale al nucleo accumbens. Al contrario, le proprietà aversive della nicotina, che limitano l'assunzione della droga e attenuano i sintomi dell'astinenza, coinvolgono la proiezione del fascicolo retroflesso dall'abenula mediale al nucleo interpeduncolare. Altre regioni cerebrali coinvolte in vari aspetti della dipendenza da nicotina sono la corteccia prefrontale, il pallido ventrale, il nucleo del tratto solitario e l'insula. Tutte queste regioni cerebrali sono, direttamente o indirettamente, connesse ai comportamenti di craving e assunzione della sostanza.

Questi meccanismi fanno sì che la maggior parte delle persone che tentano di smettere di fumare sperimentino i sintomi del desiderio e dell'astinenza e falliscano il tentativo, con solo il 3-10% di esse che ha risultati positivi dopo un anno. I trattamenti disponibili, come il supporto comportamentale, la vareniclina, il bupropione e la terapia sostitutiva della nicotina, migliorano le possibilità di successo di questi tentativi. Tuttavia, i risultati a lungo termine sono relativamente bassi ed è pertanto necessario identificare nuove alternative efficaci e sicure per trattare la dipendenza dal fumo di sigaretta.

In questo contesto, le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva, come la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS), sono entrate a far parte delle terapie di riferimento riconosciute e raccomandate, grazie ai vantaggi legati alla sicurezza, alla tollerabilità, al rapporto costo-efficacia e alla compatibilità con altri possibili trattamenti.

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è uno strumento che manipola i circuiti legati alla ricompensa durante l'astinenza, correlata con i livelli di craving, ricaduta e consumo continuato di nicotina.

La TMS sfrutta un campo magnetico ad alta intensità, generato da una leggera corrente elettrica in una bobina che, applicata al cuoio capelluto, permette di interferire con la normale attività neurale, modulando l'eccitabilità e la comunicazione neuronale. La possibilità di esaminare i cambiamenti nell'eccitabilità corticale dopo un'esposizione prolungata a sostanze ha dato un notevole impulso allo studio di questa tecnica nel campo delle dipendenze, proponendola come terapia anche nella dipendenza da nicotina. In questo campo, la TMS è una pratica terapeutica non invasiva che sembra essere efficace nel ridurre il desiderio di nicotina.

Secondo due revisioni della letteratura riguardanti le linee guida basate sull'evidenza, l'uso terapeutico della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) ad alta frequenza sulla

corteccia prefrontale dorsolaterale sembra attenuare il consumo di nicotina e il craving. Tuttavia, gli studi hanno mostrato una significativa eterogeneità in termini di metodi e profilo dei pazienti e non hanno evidenziato un aumento del tasso di astinenza a lungo termine, soprattutto nei pazienti in comorbidità con condizioni psichiatriche. Ad oggi, è stata proposta solo una raccomandazione di livello C per la possibile efficacia della rTMS ad alta frequenza della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra nel ridurre il consumo di sigarette.

La stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) è una tecnica di neurostimolazione basata sul passaggio di una debole corrente (1-2mA) attraverso la corteccia utilizzando almeno due elettrodi.

Gli studi dimostrano che la stimolazione anodica in grado di depolarizzare i neuroni è in grado di ridurre il craving originato in risposta a stimoli ambientali/esterni, aumentando l'eccitabilità corticale della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra. Gli effetti della tDCS sono dovuti alla modifica della conduttività dei canali del sodio e del calcio e allo spostamento dei gradienti elettrici che influenzano l'equilibrio ionico all'interno e all'esterno della membrana neuronale, modulando la sua soglia di attivazione. Secondo un recente studio, la tDCS applicata alla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra è un possibile trattamento per la dipendenza dal fumo, grazie alla sua efficacia nel ridurre il craving.

Questo progetto di ricerca si propone di valutare la possibile efficacia e sicurezza di un nuovo protocollo sperimentale costituito da tecniche di neurostimolazione non invasiva combinate (tDCS + r-TMS), somministrate in successione al paziente, partendo dall'ipotesi che la combinazione di entrambe le tecniche possa essere più efficace e duratura rispetto a un protocollo convenzionale di r-TMS utilizzato per il trattamento della dipendenza da nicotina.

❖ **Supervisore Aziendale:**

Prof. Rocco A. Zoccali

❖ **Modalità di svolgimento delle attività formative e di ricerca:**

L'attività sarà strutturata secondo le seguenti modalità.

Tutti i soggetti saranno reclutati dalla popolazione generale. Lo studio sarà condotto presso l'Unità di Psichiatria dell'Ospedale Universitario Gaetano Martino (Università di Messina, Italia), per un periodo di 15 mesi. Verrà arruolato un campione totale di 72 soggetti.

I criteri di inclusione per il reclutamento saranno:

- a) età compresa tra 18 e 65 anni
- b) Capacità di leggere e firmare il consenso informato.
- c) Dipendenza e desiderio di fumare sigarette.

I criteri di esclusione per il reclutamento saranno:

- a) Malattie neurologiche o fisiche gravi, instabili e attive concomitanti.
- b) Pazienti con schizofrenia
- c) Pazienti con disabilità intellettiva
- d) Pazienti con disturbi legati a sostanze (diverse dal tabacco/nicotina)
- e) Pazienti con precedenti episodi di epilessia o crisi inspiegabili
- f) Pazienti con dispositivi elettronici impiantati e/o impianti cocleari e/o stimolatori del nervo vago
- g) Pazienti con pacemaker cardiaco
- h) Pazienti con oggetti metallici non rimovibili in prossimità della bobina.

Ogni partecipante sarà sottoposto a:

1. Visita medica
2. Prescrizione di eventuali indagini diagnostiche cliniche e/o strumentali.
3. Valutazione psicodiagnostica
4. Trattamento di neurostimolazione.

I pazienti arruolati verranno suddivisi in due gruppi secondo una randomizzazione 1:1.

Il gruppo A sarà sottoposto a un protocollo TMS convenzionale (Prikryl et al., 2014). Il metodo specifico è spiegato di seguito:

- la stimolazione avrà una frequenza di 10 Hz, con somministrazione di 50 stimoli per treno, suddivisi in 20 treni per un numero totale di stimoli pari a 2000, e intervallo tra i treni pari a 30 sec. La stimolazione sarà effettuata una volta al giorno per 21 giorni. La stimolazione sarà somministrata sull'area corrispondente alla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra, con il 110 per cento della soglia motoria, cioè l'energia minima necessaria per suscitare i MEP (Potenziali evocati motori).

Il gruppo B sarà sottoposto a un protocollo sperimentale breve e intensivo di neuromodulazione con la modalità "doppia sessione", che prevede l'applicazione di trattamenti tDCS e rTMS in successione, due volte per sessione per cinque giorni consecutivi (per un totale di 10 trattamenti tDCS e 10 trattamenti rTMS).

I protocolli specifici di ciascun metodo sono riportati di seguito:

- Protocollo tDCS: verranno utilizzati elettrodi (PiSTIM) con diametro di 12 mm e superficie circolare di 3,14 cm² circa. Gli elettrodi saranno posizionati in corrispondenza della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra. In particolare, la stimolazione anodica sarà eseguita con un voltaggio di 1500 µA a sinistra e la stimolazione catodica sarà eseguita sull'area corrispondente a destra. Su ogni elettrodo verrà applicato un gel salino altamente conduttivo e il protocollo durerà 20 minuti.

- Protocollo rTMS: frequenza di stimolazione di 15 Hz, con somministrazione di 50 stimoli per treno, suddivisi in 48 treni per un numero totale di stimoli pari a 2400, e intervallo tra i treni pari a 15 sec per una durata totale del protocollo di 880 sec. La stimolazione sarà somministrata sull'area area corrispondente alla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra, con il 100 per cento della soglia motoria, cioè l'energia minima necessaria per elicitarne i MEP (Potenziali evocati motori).

Lo studio avrà una durata di 6 mesi. I pazienti riceveranno una valutazione psicodiagnostica al basale, alla fine del trattamento (dopo 21 giorni per il gruppo A e dopo 5 giorni per il gruppo B) e al mese 6 dopo la fine dello studio, con tempistiche diverse per ciascun gruppo.

❖ Ricadute e risultati attesi con particolare rilievo alla promozione dello sviluppo economico e del sistema produttivo:

Si ipotizza che i soggetti sottoposti al protocollo combinato di tecniche di neurostimolazione non invasiva avranno un risultato migliore in termini di mantenimento dell'astinenza da nicotina e nel follow-up a lungo termine rispetto ai soggetti trattati con il protocollo di neurostimolazione singolo. Tale protocollo potrebbe pertanto rappresentare un importante momento per il trattamento della dipendenza da nicotina, con una maggiore efficacia clinica e una migliore gestione dei comportamenti di addiction e delle complicanze correlate.

L'impresa ISTITUTO DI NEUROSCIENZE "Prof. Rocco A. Zoccali" ospiterà il dottorando beneficiario della borsa finanziata sulle risorse del DM 352/2022 per n. 6 mesi (min 6 max 18) nel corso del dottorato.

Periodo all'estero per n. 6 mesi (min 6 max 18) presso la seguente istituzione:
Hackensack Meridian School of Medicine, Department of Medical Sciences and Department of Neurology 123 Metro Boulevard, Nutley, NJ 07110.