

## 21.2

## VALUTAZIONE DI EFFICACIA DELLA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA RIPETITIVA (RTMS) ISOLATA O IN ABBINAMENTO CON LA TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTALE (TCC) PER LA CURA DEI PAZIENTI AFFETTI DA DISTURBO DA GIOCO D'AZZARDO E DISTURBO DA USO DI COCAINA

**Baruchello M.\*[1], Romano A.[1], De Mattei M.[2], Zucca S.[1], Cantanna P.[2], Demichelis M.[1], Rivoiro C.[3], Marra M.[4], Mondo L.[4], Merola M.[5], Oliva F.[5]**

[1]S.C. Dipendenze ASLTO5 Piemonte ~ Chieri ~ Italy, [2]S.C. Neurologia ASLTO5 Piemonte ~ Chieri ~ Italy, [3]IRES Piemonte ~ Torino ~ Italy, [4]OED Piemonte ~ Torino ~ Italy, [5]Università di Torino ~ Torino ~ Italy

Studio sperimentale della ASLTO 5 Piemonte per la valutazione di efficacia del trattamento con stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) isolata o associata alla terapia cognitivo comportamentale (TCC) per la cura dei pazienti affetti da disturbo da gioco d'azzardo (DGA) e da uso di cocaina (DUC). Valutazione di efficacia della Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) isolata o in abbinamento con la Terapia cognitivo comportamentale (TCC) per la cura dei pazienti affetti da Disturbo da gioco d'azzardo e Disturbo da uso di cocaina.

### 1. Premessa

L'assistenza alle persone con dipendenza patologica da Disturbo da Gioco d'Azzardo (DGA) e da Disturbo da uso di cocaina/crack (DUC) è garantita su tutto il territorio nazionale come espressione dei Livelli Essenziali di Assistenza socio-sanitaria (LEA), tuttavia è ancora assente un trattamento elettivo di provata efficacia per queste forme di addiction. L'alterazione dei network neuronali che hanno un ruolo chiave nel Disturbo da uso di sostanze è presente anche nelle dipendenze comportamentali come il DGA. Vari studi di neuroimaging funzionale hanno mostrato alterazioni nelle regioni corticali prefrontali (ipofunzionalità) che determinano una disfunzione dei sistemi di controllo con anomalie in ambito decisionale e delle funzioni esecutive. I circuiti di controllo cognitivi includono la corteccia prefrontale mediana, le aree orbitali e ventromediali e la corteccia cingolata anteriore. A causa

dell'inefficacia dei trattamenti farmacologici, si sono sperimentate tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva come la rTMS (stimolazione magnetica transcranica ripetitiva). La rTMS è una tecnologia terapeutica approvata da circa un decennio dalla FDA per il trattamento della depressione farmacologicamente resistente ed ha il vantaggio di essere non invasiva e priva di importanti effetti collaterali. Il trattamento consiste nella applicazione di campi magnetici prodotti da una bobina posta sopra lo scalpo che, attraversando la teca cranica, inducono correnti elettriche a livello corticale e nelle aree funzionalmente connesse; questo può determinare, sulla base di processi di neuroplasticità, cambiamenti a medio e lungo termine che facilitano o inibiscono l'eccitabilità neuronale modificando di conseguenza l'attività corticale a seconda del sito e dei parametri utilizzati per la stimolazione. La rTMS determina inoltre una neuromodulazione tramite una modificazione del flusso sanguigno, della frequenza delle scariche neuronali e del rilascio di neurotrasmettitori come la dopamina. In aggiunta alla sua azione corticale, agisce anche sulle strutture più profonde (come i nuclei della base, coinvolti nel comportamento di addiction) tramite i circuiti cerebrali e controlateralmente tramite le connessioni interemisferiche. Una alta frequenza di stimolazione (superiore ai 5 Hz) ha effetti eccitatori persistenti sulla corteccia mentre stimolazioni a bassa frequenza (inferiori ad 1 Hz) hanno effetti inibitori. Nelle dipendenze è stata rilevata una ipoattivazione sia della corteccia prefrontale che delle strutture cerebrali profonde, correggibile tramite adeguata neurostimolazione. Recenti studi clinici sostengono il ruolo della rTMS nel ridurre il craving e l'assunzione di cocaina, così come nel ridurre le ricadute (Terraneo, 2016; Scarpino, 2019, Amerio, 2023). Gli studi focalizzati sull'uso della rTMS nell'ambito del DGA presentano anche in questo caso dati incoraggianti, associati alla riduzione del craving e del comportamento disfunzionale (Zucchella 2020, Gay 2022).

Tutti gli studi finora condotti sull'argomento sottolineano la necessità di ulteriori indagini per avvalorare l'efficacia della rTMS in questa tipologia di pazienti, anche per il carattere non uniforme dei protocolli usati e delle metodologie di validazione dei risultati. Inoltre, vista l'efficacia riportata in letteratura (Ray, 2020) della Terapia Cognitivo Comportamentale (TCC) nel trattamento delle dipendenze, l'associazione della rTMS con la TCC (che si avvantaggerebbe della finestra di neuroplasticità creata dalla neurostimolazione) ha un suo rationale.

La TCC si avvale dei contributi del condizionamento classico, del condizionamento operante e dell'ausilio delle tecniche di motivazione, sull'apprendimento di strategie di coping, sulla modifica delle situazioni che agiscono come rinforzo, sulla crescita delle capacità per la gestione delle emozioni più dolorose e per il potenziamento delle skills relazionali del paziente.

La necessità di valutare l'efficacia della rTMS inserita

all'interno di un percorso più ampio di presa in carico del paziente e in presenza di soluzioni terapeutiche complementari risulta inoltre doveroso ed etico anche in risposta al proliferare negli ultimi anni nel privato di servizi che offrono cicli isolati e non integrati in una presa in carico più ampia dell'utente per la cura delle dipendenze, tra cui cocaina e gioco d'azzardo, proponendo quindi soluzioni economicamente gravose ad una popolazione per definizione vulnerabile, anche dal punto di vista socioeconomico, e che spesso presenta importanti problematiche di indebitamento e di difficoltà economico-finanziarie.

## 2. Protocollo ricerca

Per i motivi esposti in premessa, il Dipartimento di Salute Mentale Dipendenze e Psicologia (DSMDP) dell'ASL TO5, Regione Piemonte e la s.c. di Neurologia dell'ASLTO5, con il sostegno della Regione Piemonte (che ha approvato il Progetto Sovrazonale e fornito l'apparecchiatura per la rTMS), in collaborazione con l'Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze dell'ASLTO3, con l'IRES Piemonte e l'Università di Torino (Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Città della Salute e della Scienza University Hospital, Clinical Psychology Unit), ha ritenuto utile proporre uno studio clinico sperimentale adattivo che coinvolgesse pazienti dell'ASLTO5 e di ASL piemontesi limitrofe, volto alla valutazione dell'impiego della rTMS come strategia terapeutica isolata o in associazione alla terapia cognitivo comportamentale nel trattamento di pazienti con disturbo da uso di cocaina e gioco d'azzardo patologico. Lo studio è stato presentato al Comitato Etico Territoriale (CET) AOU Città della Salute e della Scienza di Torino ed ha ricevuto parere favorevole nel Novembre 2024. Lo studio sperimentale è iniziato nel Maggio 2025.

### 2.1 Obiettivo dello studio

Lo studio ha come obiettivi:

1. la valutazione di efficacia della rTMS, in combinazione o meno con un ciclo di terapia cognitivo-comportamentale, nei pazienti affetti da disturbo da uso di cocaina e da gioco di azzardo, patologico rispetto al trattamento standard implementato nei SerD.
2. nel caso di un'efficacia riscontrata nell'utilizzo della neuromodulazione, in associazione o meno con la TCC, un obiettivo secondario riguarderà la costruzione di un percorso di presa in carico e trattamento dei disturbi da uso di cocaina e di gioco d'azzardo.

### 2.2 Disegno dello studio

Lo studio prevede l'implementazione di un trial clinico sperimentale controllato randomizzato - stratificato per pazienti affetti da disturbo di cocaina e da gioco di azzardo costituito, nell'ambito di ognuno dei due bracci (cocaina e GAP), da 3 gruppi così come segue:

Pazienti affetti da disturbo di cocaina:

- a. Gruppo di controllo TAU con trattamento psicologico standard
- b. Gruppo di trattamento 1 TAU con trattamento psicologico standard + rTMS
- c. Gruppo di trattamento 2 TAU + rTMS + trattamento psicologico cognitivo-comportamentale TCC

Pazienti affetti da disturbo da gioco d'azzardo:

- a. Gruppo di controllo TAU con trattamento psicologico standard
- b. Gruppo di trattamento 1 TAU con trattamento psicologico standard + rTMS
- c. Gruppo di trattamento 2 TAU + rTMS + trattamento psicologico cognitivo-comportamentale TCC

Per TAU (Treatment as usual) si intende il trattamento di base fornito ai pazienti cocainomani e con disturbo da gioco d'azzardo, senza rTMS e TCC.

### 2.3 Campione, arruolamento e durata dello studio

Il campione totale sarà costituito da 180 pazienti, di cui 90 con diagnosi di disturbo da uso di cocaina e 90 con diagnosi di gioco d'azzardo patologico (in caso di doppia diagnosi verrà utilizzata come discriminante la sostanza riconosciuta come primaria), reclutati tra gli utenti dei SERD dell'ASLTO5 e delle ASL limitrofe. La partecipazione allo studio sarà proposta sia ai nuovi utenti, durante la loro visita di accesso ai Servizi, sia a quelli già in carico. I SERD delle ASL limitrofe, appropriatamente informati, invieranno i possibili candidati al SERD dell'ASLTO5 che coordinerà e implementerà l'intero progetto.

Lo studio avrà la durata di 2 anni e ogni partecipante verrà seguito per un follow up di 9 mesi.

#### 2.3.1 Criteri di inclusione e di esclusione

##### Criteri di inclusione

Possono partecipare al progetto gli utenti maggiorenni e di età inferiore ai 70 anni di entrambi i sessi con diagnosi di Disturbo da uso di cocaina/crack o Disturbo da gioco d'azzardo patologico in carico ai SerD dell'ASLTO5 e delle ASL piemontesi limitrofe.

##### Criteri di esclusione

Saranno esclusi dallo studio i soggetti che non possono accedere al trattamento rTMS per ragioni di sicurezza e quindi soggetti:

- in stato di gravidanza (valutato con test al reclutamento) o allattamento
- minori o con età superiore a 70 anni
- con diagnosi di schizofrenia o altra sindrome psicotica o disturbo bipolare;
- con gravi disturbi cognitivi o analfabetismo;
- con importanti disturbi cardiaci nei 12 mesi precedenti;
- con importanti disturbi neurologici nei 24 mesi precedenti (patologie post traumatiche cerebrali);

- pazienti con disfunzioni del sistema vegetativo;
- portatori di pace-maker, protesi cocleare, neurostimolatori, protesi oculari magnetiche o frammenti metallici oculari o materiali conduttori o sensibili ai campi magnetici
- con anamnesi patologica prossima o remota di epilessia o patologie neurologiche a carico del SNC potenzialmente epilettogene;
- con altre dipendenze nei 24 mesi precedenti (alcolismo e dipendenza da oppiacei);
- pazienti con anomalie epilettiformi ad un esame EEG, eseguito preliminarmente all'arruolamento

### 2.3.2 Assegnazione del trattamento

Ciascun paziente, che avrà superato i criteri di esclusione e di inclusione e che avrà firmato il consenso informato, verrà assegnato ad uno dei tre trattamenti previsti dallo studio attraverso una procedura di randomizzazione ristretta a blocchi, che permette di garantire la presenza di un numero omogeneo di pazienti nei tre bracci lungo l'intero periodo di arruolamento e, parallelamente, di razionalizzare i tempi e di iniziare tempestivamente il trattamento. Verranno utilizzate sequenze casuali di blocchi a 6 cifre generate random, con rapporto di allocazione uguale per ogni sottogruppo.

I partecipanti saranno 180 pazienti suddivisi in 2 bracci (cocaina e gioco d'azzardo) ogni braccio diviso in 3 gruppi come segue:

### 2.3.3 Mascheramento

Non è possibile mascherare il trattamento: da una parte la somministrazione di un finto ciclo di neuromodulazione rischierebbe, a causa dei costi e dei tempi necessari per ogni prestazione, di allungare i tempi e di rendere poco sostenibile il progetto; dall'altra non è possibile non rivelare la terapia cognitivo-comportamentale. Per questa ragione si è deciso di condurre uno studio aperto, in cui ai partecipanti viene svelato il proprio braccio di appartenenza. Al fine, tuttavia, di ridurre il dropout nel braccio di controllo è stata prevista la possibilità, in caso di evidenze importanti circa l'efficacia di uno dei due trattamenti rispetto al TAU dopo 6 mesi di follow up, di passare al braccio corrispondente, secondo l'approccio di un disegno adattivo (gli studi clinici adattivi prevedono un'opportunità pre-pianificata di modifica di uno o più aspetti specifici dello studio, in base ad un'analisi ad interim (confronto dei bracci di trattamento in relazione all'efficacia o alla sicurezza, in qualunque momento precedente alla conclusione formale di uno studio)

Al fine di ridurre i rischi di bias:

- la lista di randomizzazione rimarrà segreta: mentre l'identificazione del consenso, l'ottenimento del consenso e la decisione circa l'arruolamento sarà di responsabilità dei clinici, la decisione circa l'assegnazione verrà effettuata presso un centro esterno

(Università di Torino) che attribuirà il paziente al primo posto utile della lista;

- i ricercatori impegnati nella valutazione dei risultati non saranno a conoscenza del contenuto terapeutico corrispondente ad ogni braccio dello studio.

### 2.4 Test utilizzati

L'impatto della rTMS e della terapia cognitivo-comportamentale verranno valutati in termine di riduzione del craving e delle ricadute successive al trattamento grazie all'utilizzo di una serie di test somministrati periodicamente:

1. un test per la valutazione del craving nei cocainomani e nei giocatori (SCQ-NOW). Si tratta di un questionario autosomministrato di 45 item in cui i partecipanti che valutano il desiderio nelle ultime 24 ore. Utilizza una scala a 7 voci che va dall'essere in totale disaccordo all'essere in totale accordo con ognuna delle affermazioni scritte nelle domande.
2. una scala VAS (Visual analogue scale) per la valutazione del craving soggettivo.
3. GIGP - questionario clinico utilizzato dal Gruppo di interesse per il Gioco problematico del Canton Ticino, Svizzera, somministrato all'inizio, durante e a termine del trattamento, così come durante i follow up. Consta di 20 domande per valutare le caratteristiche e le modifiche nelle abitudini di gioco e per valutare le eventuali ricadute.
4. L'Hamilton Anxiety Rating Scale test (HARS), scala di valutazione a 14 items, ognuno dei quali definito da una serie di sintomi, riferibili tanto a uno stato di ansia psichica (agitazione mentale e stress psicologico) quanto di ansia somatica (disturbi fisici legati all'ansia) ed oggi è ampiamente usata sia in ambito clinico che di ricerca.
5. L'Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) scala di valutazione a 21 items, ognuno dei quali definito da una serie di sintomi, per la valutazione del disturbo depressivo
6. un test per la valutazione multidimensionale dell'impulsività (BIS-11) che fornisce punteggi relativi all'impulsività attentiva, motoria e da non pianificazione. La sua modalità di compilazione è autosomministrata e il paziente fornisce le risposte (secondo una scala likert a scelta multipla) a una serie di affermazioni relative ai propri comportamenti in cui si è venuto a trovare nel corso della propria vita.
7. il questionario SF12, questionario sullo stato di salute, composto da 12 item (ricavati dai 36 del questionario originale SF-36) che producono due misure relative a due diversi aspetti della salute: salute fisica e salute mentale verrà somministrato dal sanitario alla prima, quarta, ottava dodicesima (primo follow up) ventiquattresima (secondo follow up) e trentaseiesima (terzo follow up).
8. Il WCST (Wisconsin Card Sorting Test) è un test per esaminare le funzioni frontali del paziente; usato per valutare la flessibilità nella scelta delle strategie nel

problem solving e utilizzato per la valutazione dell'incapacità di astrazione oltre che della perseverazione. Inoltre, per i pazienti affetti da disturbo da uso di cocaina, sono previsti esami urine a cadenza bisettimanale per la ricerca dei metaboliti tossicologici della cocaina.

#### 2.5 Ulteriori informazioni raccolte

Durante il primo colloquio conoscitivo verranno raccolte informazioni anagrafiche e socioeconomiche che verranno utilizzate sia per documentare il successo della randomizzazione sia come variabili di aggiustamento in fase di analisi dei risultati. In particolare, verranno rilevate le seguenti informazioni: sesso; età; condizione occupazionale e condizione abitativa, status familiare e livello di istruzione e informazioni relative alla storia della dipendenza dell'utente (quali la data di un'eventuale presa in carico, la durata del disturbo da uso di cocaina e/o da gioco d'azzardo, il grado di dipendenza in base a DSM-5, le eventuali comorbidità e lo stato di salute al momento dell'inizio dello studio attraverso la somministrazione del questionario SF-12)

#### 2.6 Endpoints

Gli endpoint dello studio includono:

a. Riduzione del craving nel disturbo da uso di cocaina e nel gioco di azzardo

Questo endpoint verrà misurato attraverso i risultati nella somministrazione del test SCQ-NOW

b. Riduzione della depressione, dell'ansia e del comportamento impulsivo

Questo endpoint verrà misurato attraverso i risultati ai test HARS, HDRS e del BIS-11

c. Rinforzo dell'aspetto motivazionale e miglioramento dell'efficacia delle strategie comportamentali in particolare nella fase di astinenza e di craving / impulsività;

d. Raggiungimento dell'astinenza e cessazione del comportamento o riduzione del sintomo.

Per il disturbo da cocaina: esami tossicologici su matrice urinaria negativi alla cocaina da almeno 1 mese

Per il disturbo da gioco di azzardo: astinenza dal gioco da almeno 1 mese (colloquio clinico /scheda GIGP questionario clinico Area GAP e area ricadute)

#### 2.6 Risultati attesi

- Raggiungimento e consolidamento dell'astinenza o riduzione del craving e dell'uso di cocaina e/o riduzione del craving o remissione dei sintomi del Disturbo da gioco d'azzardo nei pazienti arruolati nello studio e in trattamento con rTMS e rTMS + TCC;

- Ci si aspetta che il trattamento combinato di rTMS e TCC fornisca maggiori risultati rispetto a quelli ottenuti con una pratica di sola rTMS e quelli derivanti da un campione di pazienti sottoposti a trattamento tradizionale TAU.

- La riduzione o remissione dai disturbi considerati o riduzione del sintomo che si evidenzia al termine del

periodo di trattamento con rTMS e TCC e persiste anche ai follow-up a 3, 6 e 9 mesi dal termine del trattamento.

- Si valuterà inoltre inoltre se, nell'ambito dei due gruppi considerati, ci saranno delle ricadute.

#### 2.7 Caratteristiche e cronologia dell'intervento TAU (Treatment as Usual)

Per i pazienti affetti da disturbo da uso di cocaina (DUC) verrà effettuato un primo colloquio di apertura fascicolo sanitario, una visita medica con colloquio anamnestico, esami tossicologici su urine a cadenza bi-settimanale, quale rilievo oggettivo della dipendenza, due colloqui psicologici di inquadramento diagnostico con ausilio di materiale testistico e un colloquio con i familiari, quando presenti. Seguiranno colloqui psicologici a cadenza settimanale volti a rinforzare la motivazione al raggiungimento dell'astinenza e alla prevenzione delle ricadute, visite mediche con valutazione del craving e controllo dei metaboliti tossicologici su matrice urinaria a cadenza bisettimanale. I pazienti verranno seguiti con follow-up a 3, 6 e 9 mesi con visite mediche, colloqui psicologici e rivalutazione testistica.

Per i pazienti affetti da disturbo da gioco d'azzardo (DGA) verrà effettuato un primo colloquio di apertura fascicolo sanitario, una visita medica con colloquio anamnestico, due colloqui psicologici di inquadramento diagnostico con ausilio di materiale testistico e un colloquio con i familiari, quando presenti. Seguiranno colloqui psicologici a cadenza settimanale volti a rinforzare la motivazione al raggiungimento dell'astinenza e alla prevenzione delle ricadute e visite mediche. È altresì previsto eventuale inserimento in trattamento di gruppo del paziente e/o dei familiari. I pazienti verranno seguiti durante il corso del follow-up a 3, 6 e 9 mesi con visite mediche, colloqui psicologici e rivalutazione testistica.

#### 2.8 Trattamento con rTMS

Dopo aver eseguito l'EEG, che esclude la presenza di attività epilettiforme, verranno effettuate 5 sedute settimanali di rTMS per 2 settimane, presso i locali della Neurologia del Presidio Ospedaliero di Chieri. Il trattamento è somministrato dal Tecnico di Neurofisiopatologia opportunamente formato. Durante la prima seduta verrà valutata la soglia motoria, evocata con intensità tale da rilevare un potenziale motorio dal muscolo I° interosseo dorsale controlaterale alla stimolazione; contestualmente, verrà localizzata, tramite neuronavigatore, l'area corticale corretta da stimolare e si procederà con la stimolazione, come da protocollo.

Effetti collaterali rTMS: crisi epilettiche (rarissime, in soggetti normali frequenza di molto inferiore all'1%, viene comunque effettuato durante l'arruolamento un esame EEG), induzione di fase maniacale in soggetti con disturbo bipolare (possibile), sincope (possibile),



cefalea transitoria (frequente), disturbi dell'udito transitori (possibile)

Gli effetti collaterali riconducibili alla rTMS o potenzialmente associati ad essa saranno registrati e suddivisi in lievi/moderati e severi/moderati al momento delle analisi, in base alla necessità o meno di sospendere il trattamento rTMS in seguito ad essi. La tollerabilità della rTMS sarà valutata con una scala Likert nella quale 0: trattamento perfettamente tollerabile e 10: trattamento intollerabile fin dalla prima sessione

## 2.9 Terapia cognitivo-comportamentale

Una volta incluso nello studio, il paziente inizia nelle prime due settimane un percorso di assessment psicologico costituito da due colloqui:

1. Spiegazione del trattamento cognitivo comportamentale e consegna opuscolo informativo con seduta di introduzione al trattamento cognitivo comportamentale;

2. Somministrazione test

Durante la terza e quarta settimana, in concomitanza al trattamento rTMS e per due settimane, si effettueranno tre sedute settimanali di terapia cognitivo comportamentale, per un totale di sei sedute. Dalla quinta all'ottava settimana si effettuerà una seduta a settimana di terapia cognitivo comportamentale, per un totale di quattro sedute. Tra la nona e l'undicesima settimana, si effettuerà una seduta con un familiare o una persona significativa per il paziente.

Dopo tre mesi dall'inizio del trattamento, ossia alla dodicesima settimana (primo follow up) si farà un colloquio psicologico, volto a rivalutare con il paziente gli obiettivi e di sostegno alla motivazione e una valutazione del sintomo (cessazione, diminuzione) e degli altri parametri in studio con testistica.

Dopo sei mesi dall'inizio del trattamento, ossia alla ventiquattresima settimana (secondo follow up) si effettuerà l'ultima seduta di terapia cognitivo comportamentale di mantenimento e consolidamento della motivazione e una valutazione del sintomo (cessazione, diminuzione) e degli altri parametri in studio con testistica.

Dopo nove mesi dall'inizio del trattamento, ossia alla trentaseiesima settimana (terzo follow up) si farà un colloquio psicologico (anche telefonico) e una valutazione del sintomo (cessazione, diminuzione) e degli altri parametri in studio con testistica.

Il totale dei colloqui psicologici di assessment sarà 2. Il totale dei colloqui di rivalutazione degli obiettivi e follow up sarà di 3.

Il totale delle sedute di terapia cognitivo comportamentale sarà 12 (comprese 1 seduta con i familiari e 1 seduta di mantenimento e consolidamento della motivazione).

Le sedute di terapia cognitivo comportamentale e i colloqui psicologici di assessment e follow up, nel trattamento combinato rTMS e TCC saranno effettuati da psicologi del Dipartimento di salute mentale e dipendenze, con specializzazione post laurea in

Psicoterapia cognitivo comportamentale.

## 3 Conclusioni

Lo studio è stato avviato formalmente il 12 maggio 2025, con le prime visite.

Al 31 agosto 2025 sono stati arruolati complessivamente 14 pazienti, tutti di sesso maschile.

Di questi, 5 sono cocainomani e 9 sono giocatori.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a EEG di controllo, i cui referti sono risultati tutti nella norma.

Per quanto riguarda la suddivisione in gruppi, i pazienti sono stati assegnati, in modo randomizzato, come segue:

- Gruppo A (TAU=Treatment as usual): 4 pazienti (di cui 1 cocainomane e 3 giocatori)
- Gruppo B (rTMS + TAU): 4 pazienti (di cui 1 cocainomane e 4 giocatori)
- Gruppo C (rTMS + trattamento cognitivo comportamentale): 4 pazienti (di cui 2 cocainomani e 2 giocatori)

A studio appena iniziato non possiamo trarre delle conclusioni, ma si iniziano a rilevare alcuni effetti terapeutici su numeri limitati di pazienti sottoposti al trattamento combinato con rTMS associato a TCC.

## Bibliografia

- Terraneo A, Leggio L, Saladini M, Ermani M, Bonci A, Gallimberti L., "Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study", *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 Jan;26(1):37-44
- Scarpino M, Lanzo G, Salimova M, Lolli F, Del Vecchio A, Cossu C, Bastianelli M, Occupati B, Lanzi C, Pallanti S, Amantini A, Mannaioni G, Grippo A., "Efficacy of high-frequency (15Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left premotor cortex/dorsolateral prefrontal cortex in decreasing cocaine intake (the MagneTox study): A study protocol for a randomized placebo-controlled pilot trial", *Neurophysiol Clin.* 2019 Feb;49(1):1-9
- Amerio A, Baccino C, Breda GS, Cortesi D, Spiezio V, Magnani L, De Berardis D, Conio B, Costanza A, De Paola G, Rocca G, Arduino G, Aguglia A, Amore M, Serafini G., "Effects of transcranial magnetic stimulation on cocaine addiction: A systematic review of randomized controlled trials", *Psychiatry Res.* 2023 Nov;329:115491
- Zucchella C, Mantovani E, Federico A, Lugoboni F, Tamburin S., "Non-invasive Brain Stimulation for Gambling Disorder: A Systematic Review", *Front Neurosci.* 2020 Aug 18;14:729
- Gay A, Cabe J, De Chazeron I, Lambert C, Defour M, Bhoowabul V, Charpeaud T, Tremey A, Llorca PM, Pereira B, Brousse G., "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as a Promising Treatment for Craving in Stimulant Drugs and Behavioral

Addiction: A Meta-Analysis", J Clin Med. 2022 Jan 26;11(3):624

- Ray LA, Meredith LR, Kiluk BD, Walthers J, Carroll KM, Magill M., "Combined Pharmacotherapy and Cognitive Behavioral Therapy for Adults With Alcohol or Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis", JAMA Netw Open. 2020 Jun 1;3(6):e208279. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8279. PMID: 32558914; PMCID: PMC7305524.