



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga

Progetto

D-TMS 2

**Studio e ricerca sulla stimolazione transcranica magnetica nel supporto
alla cura della tossicodipendenze e della prevenzione delle recidive**

Ente affidatario (Centro Collaborativo DPA)



Università degli Studi di Sassari
Dipartimento di Chimica e Farmacia
Laboratorio di Neuroscienze Cognitive "G. Minardi"

In collaborazione con

Ser.T Marsciano – AUSL Perugia

Dipartimento delle Dipendenze
Unità di Neuroscienze – ULSS 20 di Verona

Università Cattolica di Roma
Ospedale Agostino Gemelli

Università degli Studi di Cagliari
Dipartimento di Scienze della vita e dell'ambiente

Columbia University Medical Center
Department of Psychiatry

The Weizmann Institute of Science
Department of Neurobiology
Rehovot, Israel

Il Capo Dipartimento Politiche Antidroga:

Durata finanziata:
1 anno
Budget finanziato:
€ 74.000,00

Il Responsabile dell'Ente





Indice

- 1 Titolo del progetto
 - 2 Riassunto – Sintesi
 - 3 Referenti amministrativi
 - 4 Problem analysis and setting
 - 4.1 Problema che si vuole risolvere
 - 4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema
 - 5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi
 - 6 Sotto obiettivi specifici
 - 7 Valore aggiunto atteso dell'intervento proposto
 - 8 Premesse tecnico scientifiche (Il Razionale) dell'intervento proposto
 - 9 Target (Destinatari)
 - 10 Territorio ed ambienti di intervento
 - 11 Sotto obiettivi e indicatori
 - 12 Sotto obiettivi, Work Package e Metodi
 - 13 Risk management e Risk Assessment
 - 14 Organigramma generale del progetto
 - 15 Governance – Assegnazione dei compiti principali
 - 16 Scheduling
 - 16.1 Articolazione in fasi temporali e attività
 - 16.2 Gantt Preventivo
 - 17 Agenda Reporting
 - 18 Risorse e Piano Finanziario
 - 18.1 Quote di finanziamento previsto
 - 19 Accreditamenti Ente Affidatario
- Allegato 1: Report di Rendicontazione Finanziaria
- Allegato 2: Report di Rendicontazione Tecnico-Scientifica



1 Titolo Progetto

Acronimo o sigla	Progetto D-TMS 2
Titolo per esteso	Studio e ricerca sulla stimolazione transcranica magnetica nel supporto alla cura della tossicodipendenze e della prevenzione delle recidive
Ente committente	Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga Capo del Dipartimento: Dott. Giovanni Serpelloni
Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico	Direzione tecnico-scientifica: Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento Politiche Antidroga Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Chimica e Farmacia
Ente affidatario	Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Chimica e Farmacia
Responsabile per l'Ente Affidatario	Prof. Pierfranco Demontis
Responsabile Operativo del progetto per l'Ente Affidatario	Prof. Marco Diana
Collaborazioni previste	Columbia University Medical Center, Department of Psychiatry The Weizmann Institute of Science, Department of Neurobiology, Rehovot , Israel
Gruppo di lavoro interdisciplinare previsto	Università degli Studi di Cagliari Dipartimento di scienze della vita e dell'ambiente AUSL Perugia, Ser.T. di Marsciano ULSS 20 di Verona, Dipartimento delle Dipendenze Unità di Neuroscienze, Università Cattolica di Roma, Ospedale Agostino Gemelli Reparto di Medicina Interna



2 Riassunto – sintesi

2.0 Titolo del Progetto

Progetto D-TMS 2 - Studio e ricerca sulla stimolazione transcranica magnetica nel supporto alla cura della tossicodipendenze e della prevenzione delle recidive

2.1 Premesse

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) si è affermata come opzione terapeutica non farmacologica e non invasiva in una vasta gamma di patologie cerebrali (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003) con possibile applicazione nel campo della tossicodipendenza (Feil & Zangen, 2009). In particolare, è stato riportato (Politi et al., 2008) che la TMS riduca il craving per la cocaina in soggetti dipendenti. Nella prima fase del progetto, abbiamo avuto modo di testare sperimentalmente queste ipotesi ed abbiamo, al momento, dati sperimentali su un ristretto (n=6) campione che incoraggiano ulteriori investigazioni ed approfondimenti. In particolare, abbiamo osservato una riduzione del craving e della quantità di cocaina assunta. Tuttavia, essendo il campione sperimentale molto ridotto (n=6) non abbiamo modo di operare i controlli necessari fra diverse frequenze di stimolazione utilizzate (1 vs 10 Hz) e SHAM. Specificatamente abbiamo scoperto nell'analisi ad interim che 5 pazienti appartengono al gruppo 10 HZ; 1 ad 1 Hzed 1 al gruppo SHAM. Sarebbe importante continuare con la sperimentazione per: 1) reclutare altri pazienti per poter 'bilanciare' i gruppi e poter operare analisi statistica significativa. 2) poter valutare gli effetti a medio-lungo termine come inizialmente proposto.

2.2 Obiettivo

Il presente progetto di ricerca si propone di applicare la TMS in soggetti cocainomani (diagnosticati secondo il DMS IV) e di valutare gli effetti (craving, cocaina intake) in acuto (immediatamente dopo il trattamento) e a medio termine (3-6-12-24 mesi) dopo la prima sessione di trattamento. In particolare, in questa fase progettuale, dovremmo reclutare ulteriori pazienti da includere in modo equilibrato nei vari gruppi e studiare la persistenza degli effetti osservati sinora sul craving e sull'intake di cocaina e, soprattutto, la loro persistenza nel tempo.

2.3 Metodo

La TMS applicata (bilateralmente) alla corteccia prefrontale dovrebbe, attivando l'Area Ventrale del Tegmento, stimolare l'attività elettrica dei neuroni che a loro volta proiettano allo striato ventrale (nucleo accumbens). In effetti, varie osservazioni sperimentali negli esseri umani sani supportano questa conclusione ed un aumento del rilascio di dopamine è stato sperimentalmente documentato nel nucleo caudato (Strafella et al., 2001; 2003) ed in altre aree corticali implicate nella tossicodipendenza come la corteccia orbito-frontale (Cho & Strafella, 2009).

2.4 Risultato atteso

Ci si aspetta una riduzione del craving per la cocaina e conseguentemente una riduzione dell'assunzione dello psicostimolante.

3 Referenti amministrativi

Referenti	Coordinate
Per il DPA: Dott.ssa Luciana Saccone	Tel: 06.67796413 Fax: 06.67793659 Email: l.saccone@governo.it
Per l' Università degli Studi di Sassari Sig.ra Rosanna Salis	Tel: 079.228719 Cell: 329-1710245 Email: r.salis@uniss.it



4 Problem analysis and settings

4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto

La dipendenza da cocaina rappresenta una delle più diffuse dipendenze del mondo occidentale con vaste ripercussioni nella vita lavorativa, sociale e familiare dei pazienti affetti, con costi enormi per la società odierna (Pulvirenti & Diana, 2001). In particolare, la dipendenza da cocaina è, fra tutte le dipendenze, quella che meno offre possibilità terapeutiche specifiche. Pertanto lo studio di una metodica come la TMS, altamente innovativa e soprattutto non farmacologica, volta alla riduzione dell'assunzione del farmaco sfruttando un solido razionale anatomo-fisiologico (Diana, 2011) appare promettente anche alla luce dei dati ottenuti nella fase precedente dello studio.

5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi

L'obiettivo generale dello studio è quello di applicare un approccio terapeutico (i.e. TMS) innovativo, non-farmacologico e non-invasivo ad una patologia come la cocaina-dipendenza, largamente diffusa e virtualmente priva di presidi terapeutici validi. In linea con precedenti osservazioni (Politi et al., 2008) ci si aspetta una riduzione del craving per la cocaina e conseguentemente una riduzione dell'assunzione dello psicostimolante. Inoltre, sforzi particolari verranno indirizzati allo sviluppo di un protocollo di stimolazione che consenta una persistenza degli effetti. E' infatti noto che l'area cerebrale di stimolazione ed i parametri utilizzati (Feil & Zangen, 2009) rivestono una importanza cruciale 1) nell'effetto e nella sua persistenza nel tempo.

6 Sotto obiettivi specifici

Vengono di seguito elencati i sotto obiettivi specifici, cioè i risultati attesi del progetto; in altre parole ciò che è necessario fare per realizzare l'obiettivo generale del progetto, scomponendo tale obiettivo in sotto obiettivi da raggiungere:

1. Adeguamento metodo di stimolazione (Protocollo D-TMS)

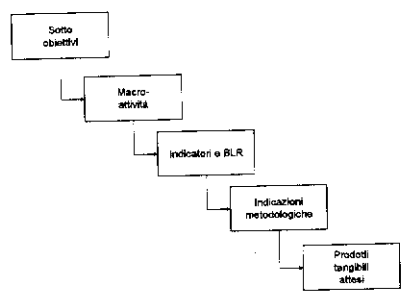
2. Reclutamento pazienti

3. Valutazione del craving per la cocaina (nei vari tempi)

4. Valutazione dell'intake di cocaina (nei vari tempi)

5. Raccolta e analisi dati

In seguito, questi sotto obiettivi vengono ulteriormente definiti nella componente operativa e chiariti, elencando una serie di specifiche e ulteriori informazioni necessarie per la loro realizzazione, utilizzando il framework logico sotto riportato.



PA



7 Premesse tecnico scientifiche ("il razionale") dell'intervento proposto

La tossicodipendenza è una patologia cerebrale con profonde implicazioni a livello familiare, sociale, politico etc.

A dispetto dei progressi fatti nella comprensione dei meccanismi neurobiologici alla base della malattia, le aspettative da un punto di vista terapeutico non sono state raggiunte e lo scenario terapeutico della tossicodipendenza appare, per molti aspetti, insoddisfacente. In particolare, soggetti abusatori di cocaina, in varie forme, non possono beneficiare di trattamenti terapeutici specifici ed efficaci.

Recentemente, la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) si è affermata come opzione terapeutica non farmacologica e non invasiva in una vasta gamma di patologie cerebrali (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003) con possibile applicazione nel campo della tossicodipendenza (Feil & Zangen, 2009). In particolare, è stato riportato (Politi et al., 2008) che la TMS riduca il craving per la cocaina in soggetti dipendenti. Questo osservazione incoraggia ulteriori investigazioni scientifiche volte ad identificare il substrato neurobiologico (area cerebrale, neurotrasmettitori), il protocollo ottimale di stimolazione (frequenza, durata, pattern di stimolazione) e, soprattutto, la persistenza degli effetti. Recenti teorie (Melis et al., 2005; Koob & Volkow, 2010) attribuiscono alla riduzione della trasmissione dopaminergica centrale, un ruolo importante nelle alterazioni comportamentali legate all'abuso di sostanze ed ipotizzano (Melis et al., 2005) che il "ripristino" di una trasmissione dopaminergica ottimale possa produrre dei benefici terapeutici.

Pertanto, il presente progetto di ricerca si propone di applicare la TMS in soggetti cocainomani (diagnosticati secondo il DMS IV) e di valutare gli effetti (craving, cocaina intake) in acuto (immediatamente dopo il trattamento) e a vari tempi (3-6-12-24-36 mesi) dopo la prima sessione di trattamento. In parallelo, verranno valutati i livelli di prolattina serica come "spia" della trasmissione dopaminergica centrale per poter valutare un possibile ruolo "causale" dello stato ipodopaminergico (Melis et al., 2005).

Va considerato che il presente progetto è la prosecuzione fisiologica dell'attività iniziata lo scorso anno. In dettaglio, nell'attività precedente, abbiamo reclutato 8 pazienti di cui 6 attualmente in trattamento. Specificatamente abbiamo scoperto nell'analisi ad interim che 5 pazienti appartengono al gruppo 10 Hz; 1 ad 1 Hz ed 1 al gruppo SHAM. Sarebbe importante continuare con la sperimentazione per: 1) reclutare altri pazienti per poter 'bilanciare' i gruppi e poter operare analisi statistica significativa. 2) poter valutare gli effetti a medio-lungo termine come inizialmente proposto.

8 Target (destinatari)

9.1 Target principale

Cocainomani e medici specialisti deputati alla loro cura

9.2 Target secondario

Ricercatori

9 Territorio ed ambienti di intervento

10.1 Aree geografiche coinvolte

Lo studio si svolgerà nel territorio dell'Umbria ma i risultati saranno divulgati attraverso la stampa specializzata nazionale ed internazionale

10 Valore aggiunto atteso nell'intervento proposto

Approntare un trattamento aggiuntivo, non farmacologico e non invasivo alla dipendenza da cocaina

11 Soto obiettivi e indicatori

N°	Sotto obiettivi	Indicatori	Base line result	Prodotto tangibile atteso	Note
1	Adeguamento metodo di stimolazione (Protocollo D-TMS)	Grado di condivisione paradigma sperimentale e modello operativo	100%	Protocollo DTMS	
2	Reclutamento pazienti	N. pazienti reclutati	10 per gruppi	Casistica di almeno 10 casi	
3	Valutazione del craving per la cocaina (nei vari tempi)	Grado di craving Valutazione degli outcome ed analisi post-hoc Effetti clinici: riduzione del craving e dell'intake di cocaina	Non prevedibile	Report scientifico sull'andamento del craving rispetto alla durata del trattamento	
4	Valutazione dell'intake di cocaina (nei vari tempi)	N. di assunzioni post trattamento Valutazione degli outcome ed analisi post-hoc	Non prevedibile	Report scientifico sull'andamento dell'intake rispetto alla durata del trattamento	
5	Raccolta e analisi dati	% dati validi	80%	Report dati Pubblicazione scientifica	

12 Work package e metodi per singoli sotto obiettivi

Sotto obiettivi	Work Package (pacchetti di attività)	Metodi
1 Adeguamento metodo di stimolazione (Protocollo D-TMS)	WP 1.1 Adeguamento paradigmi sperimentali WP 1.2 Adeguamento del modello operativo	Ridefinizione della frequenza di stimolazione, della soglia di stimolazione, della durata della stimolazione (in termini di impulsi/sec/sessione), del numero di sessioni, della durata totale del periodo e ridefinizione del metodo per effetti long-lasting
2 Reclutamento pazienti	WP 2.1 Ridefinizione delle caratteristiche dei soggetti reclutati WP 2.2 Selezione dei soggetti che possono rientrare nello studio WP 2.3 WP 2.4 WP 2.5	Selezione dei pazienti secondo le caratteristiche individuate come necessarie.
3 Valutazione del craving per la cocaina (nei vari tempi)	WP 3.1 Somministrazione di cocaina-craving scale ai pazienti trattati e relativi controlli WP 3.2 Analisi dell'interazione trattamento/craving/tempo WP 3.3 WP 3.4 WP 3.5	Scale standardizzate ed accettate nella letteratura internazionale
4 Valutazione dell'intake di cocaina (nei vari tempi)	WP 4.1 Analisi laboratoristiche di cocaina e metaboliti (plasma/urine) WP 4.2 Analisi dell'interazione trattamento/intake/tempo WP 4.3 WP 4.4 WP 4.5	Metodi standard accettati nella letteratura internazionale
5 Raccolta e analisi dati	WP 5.1 Raccolta e analisi dati WP 5.2 Realizzazione report dati WP 5.3 Realizzazione pubblicazione sui risultati raggiunti	Analisi ed elaborazioni statistiche

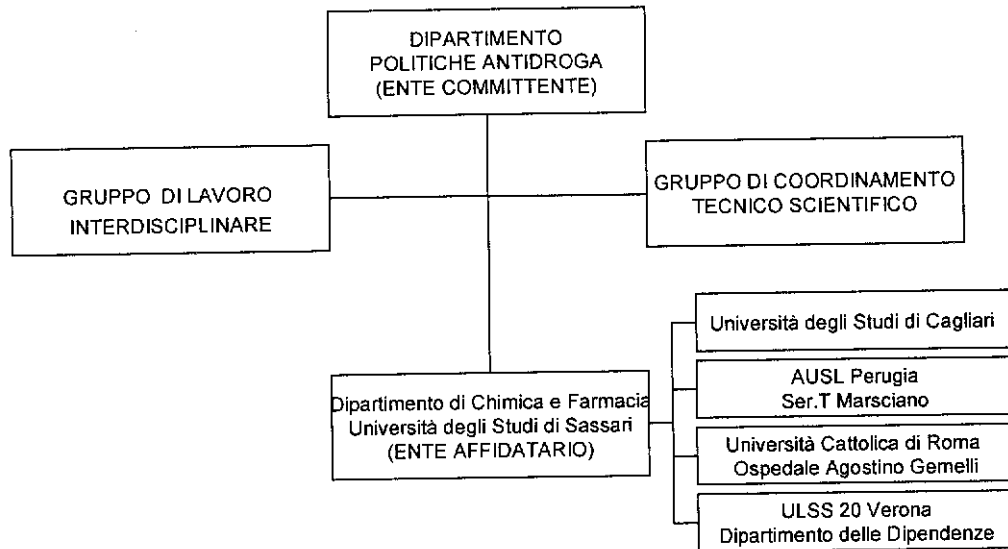


13 Organigramma generale del progetto

Viene di seguito rappresentato l'organigramma generale del progetto D-TMS 2 Esso prevede due livelli: direzione e coordinamento.

Il *primo livello* di direzione è rappresentato dal Dipartimento Politiche Antidroga, della Presidenza del Consiglio dei Ministri, che si potrà avvalere di un gruppo di lavoro interdisciplinare e di un gruppo di coordinamento tecnico-scientifico per il coordinamento delle strategie di azione.

Il *secondo livello* di coordinamento operativo è rappresentato dal Dipartimento di Chimica e Farmacia dell'Università degli Studi di Sassari che ha il compito di armonizzare l'implementazione della attività previste nel progetto D-TMS 2.



70

14 Governance – assegnazione dei compiti principali

Soggetto

Compiti principali

DPA

- Ente Committente
- Coordinamento generale
- Controllo e verifica del progetto generale sia per la rendicontazione di risultato che della rendicontazione finanziaria

Gruppo di coordinamento tecnico
scientifico

- Indirizzamento delle attività di valutazione in progress ed ex post
- Fornitura di supporto tecnico al DPA
- Indicazioni sulle collaborazioni scientifiche ed operative da attivare
- Definizione del gruppo di lavoro multidisciplinare per l'espressione di proposte per l'integrazione/modificazione degli atti normativi

Università degli Studi di Sassari
Dipartimento di Chimica e
Farmacia

- Ente Affidatario (opera sulla base delle indicazioni del G.G.C.)
- Coordinamento generale

- Controllo e verifica del progetto generale sia per la rendicontazione di risultato che della rendicontazione finanziaria all'Ente Committente

Università degli Studi di Cagliari
Dipartimento di scienze della
vita e dell'ambiente

- Analisi statistiche dati clinici
- Analisi statistiche dati laboratoristici

AUSL Perugia – Ser.T Marsciano

- Valutazione clinica

ULSS 20 Verona – Dip.
Dipendenze – Unità
Neuroscienze

- Reclutamento dei pazienti
- Somministrazione trattamento TMS

Università Cattolica del Sacro
Cuore Agostino Gemelli

- Raccolta dati

A



15 Percorso Operativo

15.1 Articolazione in macro fasi e attività

Data di inizio prevista: 01/09/2012 (tale data potrà essere ridefinita in base al ricevimento da parte del DPA della lettera ufficiale di avvio delle attività)

Durata totale prevista: 1 anno 2 anni 3 anni

Durata totale finanziata: I annualità I e II annualità I, II e III annualità

Fine prevista delle attività finanziate (salvo proroghe): 01/09/2013 (e comunque dopo 12 mesi dall'avvio delle attività)

Macro Fasi

Descrizione

Studio	WP1	Adeguamento protocollo
	WP2	Reclutamento pazienti
	WP3	
	WP4	
	WP5	

In questa prima fase si provvederà all'adeguamento del protocollo DTMS in funzione delle risultanze ottenute nel corso della prima edizione del progetto D-TMS.

Realizzazione	WP1	Valutazione del craving per la cocaina
	WP2	Valutazione dell'intake da cocaina
	WP3	Raccolta e analisi dati
	WP4	
	WP5	

Realizzazione delle ricerche e analisi ed elaborazione dei dati ottenuti

Possibilità di Proroga: SI NO

Possibilità di Rifinanziamento: SI NO

La possibilità di proroga della durata del progetto è regolamentata dall'Accordo di Collaborazione
La possibilità di rifinanziamento è condizionata all'ottenimento di parere positivo da parte del DPA sulle attività svolte e alla disponibilità finanziaria.

15.2 GANTT preventivo

N	Attività	Mesi												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Studio														
WP1	Adeguamento protocollo													
WP2	Reclutamento pazienti													
WP3														
WP4														
WP5														
Realizzazione														
WP1	Valutazione del craving per la cocaina													
WP2	Valutazione dell'intake da cocaina													
WP3	Raccolta e analisi dati													
WP4														
WP5														
R= Report														
ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES)														
REPORT DI RISULTATO													RR1	RR2
RENDICONTAZIONE FINANZIARIA													RF1	RF2



15.3 Agenda Reporting

Sigla Report	Data prevista	Tipo di rapporto
RR1	Dopo 6 mesi	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF1	Dopo 6 mesi	Rendicontazione finanziaria primo semestre
RR2	Dopo 12 mesi	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF2	Dopo 12 mesi	Rendicontazione finanziaria finale

16 Risorse e piano finanziario

Il budget totale previsto per le attività di progetto è stabilito a favore dell'Ente affidatario un finanziamento omnicomprensivo di € 74.000,00 (settantaquattromilaeuro/00) per sostenere le spese di realizzazione così come previste e riportate nel piano finanziario del progetto, ripartito secondo le seguenti quote:

BENI E SERVIZI (Inventariabili e di consumo)	€ 60.000,00
PERSONALE A CONTRATTO	€ 5.000,00
MISSIONI	€ 9.000,00
TOTALE	€ 74.000,00

I riparti tra le singole voci sono indicativi
Sono esclusi finanziamenti a favore di personale dirigente di ruolo.

16.1 Quote di finanziamento previste

Il finanziamento sarà erogato con le seguenti modalità:

- I QUOTA: 50% dopo la registrazione da parte degli organi di controllo del decreto di approvazione della presente Convenzione e del relativo impegno di spesa e il ricevimento della lettera di "avvio attività"
- II QUOTA: 40% a fronte della valutazione positiva da parte del Dipartimento dei risultati raggiunti e della rendicontazione finanziaria relativa alla prima tranche del finanziamento che dovrà dimostrare l'effettiva spesa sostenuta e il completo utilizzo della stessa;
- III QUOTA: 10% dopo la presentazione della rendicontazione finale di risultato e della rendicontazione finanziaria finale e a fronte della valutazione positiva da parte del Dipartimento.