



Università Campus Bio-Medico di Roma

Corso di dottorato di ricerca in
Scienze Biomediche Integrate e Bioetica
XXXV ciclo a.a. 2019-2020

**Valutazione dell'efficacia di due protocolli di stimolazione
Theta Burst intermittente accelerata in un campione di
pazienti affetti da depressione maggiore unipolare:
risultati preliminari**

Giuliano Albergo

Coordinatore
Prof. Raffaele Antonelli Incalzi

Tutori
Prof. Vincenzo Di Lazzaro
Dott. Fioravante Capone

A Iacopo, a Marta, a tutti gli altri

“Quale maleficio s'insinua nella depressione? Chi decide che dobbiamo passare sotto le sue forche caudine, inermi e inerti, subendo e soffrendo? Perché la natura che ho sempre amato e onorato mi diventa ostile? Perché i libri, che sono la mia vita, perdono ogni interesse? Perché tengo alla larga gli amici e, quando mi sono vicini, è come se fossero assenti? Perché la mattina non mi alzerei mai? Perché invidio l'ultimo clochard che incontro per strada, alla stazione, sui gradini di una chiesa? Il 'cane nero', il 'male oscuro', è un'ossessione senza fine, che non ti dà tregua, non si placa mai. Una lancia che ti si conficca nel costato, un coltello che ti scalca il cuore. Chi non conosce questo morso feroce ti esorta a farti coraggio. Ma come ti può comprendere chi non è mai entrato in questo antro infernale? Esasperato e disperato, t'illudi di trovare uno sfogo nel pianto. Versi, singhiozzando, tutte le lacrime che hai nel cuore, e vorresti morire. T'imbottisci di psicofarmaci, che ci vogliono, ma ben dosati: mai abusarne. L'effetto si fa sospirare e una mattina ti svegli con un'ansia che sfiora l'angoscia, ma che non è angoscia. Piano piano, impercettibilmente, le ante della tua finestra si dischiudono, ma non puoi ancora affacciarti. Solo uno spiraglio, che vagamente fa filtrare un pallido raggio di luce. È l'inizio della rinascita. Ma non illudetevi: ci vuole pazienza.”

Ho ucciso il cane nero - Roberto Gervaso, Milano, Mondadori, 2014

Incipit

“La peste aveva tolto a tutti la facoltà dell’amore e anche dell’amicizia; l’amore, infatti, richiede un po’ di futuro, e per noi non c’erano più che attimi.

La liberazione, avvicinandosi, aveva un volto in cui si mescolavano lacrime e risa.”

La peste - Albert Camus, 1947

“Non c’è speranza di tornare alle condizioni del passato. Non ci sono zone intatte. L’altrove immunizzato è solo una fantasia o un’ipotesi. Il mondo infetto è senza fine e senza nessuna aurora.”

Da un articolo de “la Repubblica” del 23/03/2020 a firma di Matteo Palumbo

Il lavoro di tesi dottorale è forse il più impegnativo perché frutto di un percorso formativo nel quale occorre mettersi personalmente in gioco.

Purtroppo, quando iniziava il mio Dottorato di Ricerca, deflagrava l’emergenza COVID-19. E ci siamo trovati, tutti quanti, in una condizione pressoché unica nella storia dell’umanità di sospensione della libertà, del contesto, delle relazioni.

Clandestini dell’esistenza, disconnessi dal flusso del mondo, abbiamo viaggiato con una carta in tasca come passaporto. Abbiamo evitato i pulsanti dell’ascensore, diventati trappole di morte. Abbiamo appeso lenzuola dipinte con un arcobaleno, come un messaggio diretto alla comunità, che avevamo perduto. Abbiamo conosciuto la scarsità dei DPI, dei tamponi, dei reattivi, dei respiratori. Abbiamo assistito al collasso delle terapie intensive, ai PS di una volta trasformati in accampamenti Covid, alle ali degli ospedali interdette per il passaggio dei positivi, inguainati in sarcofaghi di plastica condotti da monatti scampati al contagio. Abbiamo vissuto la minaccia della fine incombente, il sentimento di precarietà e di *ultimità*. Abbiamo sperimentato l’ansia tra la prima e la seconda dose del vaccino, l’ossessione della contaminazione, la fobia del contagio, la paranoia dell’untore. “L’uomo è, per l’uomo, la maggiore fonte di infezione”, recitava un manuale di Malattie infettive all’Università. Di colpo, la concavità delle nostre mani non era più fatta per la convessità del mondo.

Nel frattempo, medici ed infermieri siamo stati “come d’autunno sugli alberi le foglie”, direbbe Ungaretti, il poeta soldato del Carso, aspettandoci di essere contagiati da un giorno all’altro da un nemico invisibile, eppure diffuso in mezzo a noi, indovato, subdolamente, ovunque fossero gli altri. Come ombre imbacuccate di bianco, irriconoscibili a noi stessi, ci siamo mossi nel primo *Covid Center*. Anche noi psichiatri siamo scesi in trincea a mani nude, perché la gente continuava ad impazzire. Bardati nelle tute spaziali, di noi e dei pazienti si percepivano solo gli occhi. La mimica facciale era perduta. Le parole velate, la voce contraffatta dai bavagli. Le angosce “ordinarie” dei nostri pazienti, di per sé straordinarie, erano diventate improvvisamente “ordinarie”. Sembrava di essere, mai come allora, vicini emotivamente a quei nostri ammalati che franano verso la schizofrenia e che raccontano del *mutamento pauroso del mondo*, che qualcosa è inaspettatamente, drammaticamente cambiato, che qualcosa di terribilmente sinistro sta per accadere, l’imminente fine di un mondo e l’inizio di un altro.

Eppure, anche la notte più profonda confina con l’aurora. E anche quella notte è andata verso l’alba.

Indice

Abbreviazioni

Abstract (English) 1

Abstract (Italiano) 3

Introduzione 5

La depressione 8

Definizione 8

Epidemiologia..... 8

Eziopatogenesi..... 9

Fattori di rischio 9

Ipotesi eziologiche..... 11

 Ipotesi monoaminergica 11

 Ipotesi glutamatergica 11

 Infiammazione e stress 12

 Neuroplasticità 13

 Morfologia 14

 Connettività 14

 Connettività (*small-worldness*) 16

 Ipotesi evolucionistiche..... 17

Psicopatologia..... 18

Criteri diagnostici secondo il DSM-5 19

Decorso 21

Depressione farmaco-resistente 21

 Modelli di stadiazione della depressione farmaco-resistente 21

 Pseudo-farmacoresistenza 24

Approcci e obiettivi terapeutici 24

 Psicoterapia 25

 Terapia farmacologica 25

Limiti del trattamento farmacologico della depressione 26

Stimolazione magnetica transcranica 28

Introduzione..... 28

Principi e parametri fisici 28

Parametri spaziali 30

 Tipo di coil..... 30

 Orientamento del coil..... 31

Intensità.....	32
Parametri temporali	32
Forma d'onda	32
Frequenza.....	32
Effetti cumulativi: durata della stimolazione, numero di sessioni	33
Protocolli di TMS	33
Tipi di stimolazione	33
TMS a singolo impulso (spTMS).....	34
TMS a doppio impulso (ppTMS)	34
TMS Ripetitiva (rTMS).....	34
Theta burst stimulation (TBS).....	35
Effetti neurobiologici.....	37
Neuronavigazione.....	38
Target di stimolazione nella depressione	40
rTMS e iTBS nel trattamento della depressione.....	41
Dai protocolli iTBS standard ai protocolli di iTBS accelerata.....	42
<i>Scopo della tesi</i>	45
<i>Materiali e metodi</i>	46
Campione.....	46
Valutazione anamnestica	47
Valutazione clinica	47
Parametri di stimolazione	48
Protocolli di stimolazione.....	49
Disegno sperimentale	49
Valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei protocolli.....	52
Analisi statistica.....	53
<i>Risultati</i>	54
Dati clinici	54
Caratteristiche della popolazione in studio	54
Efficacia dei protocolli di iTBS accelerata.....	57
Efficacia del protocollo accelerato 600x4x5	57
Valutazione HAM-D	57
Valutazione BDI.....	57
Valutazione BHS.....	58
Valutazione BPRS.....	59
Valutazione GAF	60
Efficacia del protocollo accelerato 1200x2x5	62
Valutazione HAM-D.....	62
Valutazione BDI.....	62
Valutazione BHS.....	63

Valutazione BPRS.....	64
Valutazione GAF	65
Variazione dei punteggi delle scale psicometriche pre e post-stimolazione	66
Confronto diretto tra i protocolli di stimolazione.....	69
Dati EEG	72
Dati spettrali.....	72
Confronto stimolazione attiva vs. stimolazione <i>sham</i>	72
Confronto tra i due bracci di trattamento	74
Dati topografici	75
Dati di connettività	76
<i>Discussione</i>	77
Efficacia dei protocolli di iTBS accelerata.....	77
Aumento dell'attività theta globale e frontale indotto dai protocolli di iTBS accelerata	77
Aumento della <i>small-worldness</i> in banda theta e della centralità nelle mappe di coerenza indotto dai protocolli di iTBS accelerata	79
Punti di forza e limiti dello studio.....	81
<i>Conclusioni</i>	83
<i>Bibliografia</i>	85
<i>Appendici</i>	96
<i>Ringraziamenti</i>	118

Abbreviazioni

AD = Farmaci antidepressivi

aMT = Soglia motoria attiva

BDI = Beck Depression Inventory

BHS = Beck Hopelessness Scale

BDNF = Brain-Derived Neurotrophic Factor (Fattore neurotrofico cerebrale)

BMI = Body Mass Index (Indice di massa corporea)

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale

CGI = Clinical Global Impression

DASS-21 = Depression Anxiety Stress Scales Short Version

DLPFC = Dorsolateral Prefrontal Cortex (Corteccia prefrontale dorsolaterale)

DM = Depressione Maggiore

DNRI = Inibitori del reuptake di noradrenalina e dopamina

DS = Deviazione Standard

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali)

DSQ-40 = Defense Style Questionnaire-40

ECT = Terapia elettroconvulsivante

EEG = Elettroencefalogramma

FDA = Food and Drug Administration

GABA = Acido gamma-aminobutirrico

GAF = Global Assessment of Functioning

HAM-A = Hamilton Rating Scale for Anxiety

HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

HF = High frequency (Alta frequenza)

HPA = Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Asse ipotalamo-ipofisi-surrene)

IMAO = Inibitore della monoamminossidasi.

iTBS = intermittent Theta Burst Stimulation

ITI = Intervallo intertrain

LDP = Long-term depression
LTP = Long-term potentiation
MADRS= Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MD = Major Depression (Depressione maggiore)
MDD = Major Depressive Disorder (Disturbo depressivo maggiore)
MT = Soglia motoria
MEP = Potenziali d'azione motori
N/A = Not available (Non disponibile)
NARI = Inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina
NASSA = Antagonisti alpha 2 adrenergici e serotoninergici
NMDA = N-metil-D-aspartato
OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità
PFC = Prefrontal cortex (Corteccia prefrontale)
ppTMS = TMS a doppio impulso
PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index
PQ-16 = Prodromal Questionnaire-16
RMT = Resting Motor Treshold (Soglia motoria a riposo)
RS = Resilience Scale
rTMS = repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva)
SARI = Inibitori del reuptake della serotonina ed antagonisti dei recettori 5HT2
SNC = Sistema Nervoso Centrale
spTMS = TMS a singolo impulso
SNRI = Inibitori del reuptake della noradrenalina e della serotonina
SSRI = Inibitori selettivi del reuptake della serotonina
STAI Y1 e STAI Y2 = State-Trait Anxiety Inventory Y1 e Y2
TCA = Antidepressivi triciclici
TES = Transcranial Electrical Stimulation (Stimolazione elettrica transcranica)
TMS= Transcranial Magnetic Stimulation (Stimolazione magnetica transcranica)
TRD = Treatment-Resistant Depression (Depressione farmaco-resistente)

Abstract (English)

Background: Major depressive disorder (MDD) is a widespread disease, the most frequent psychiatric disorder in the general population and the leading cause of disability and premature death in Western countries by 2030 in according to the World Health Organization. Antidepressants are the first-line treatment for MDD but the response rate to medications is low. Thus, the search for innovative therapeutic approaches is underway. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is one of the newer options to treat MDD. TMS is a non-invasive, safe, and well tolerated method of brain stimulation in which magnetic fields created by a coil placed close to the scalp are used to generate electric currents that induce stimulation of the cerebral cortex. Over the years, researchers came up with modalities to deliver multiple pulses in a short interval which came to be known as repetitive TMS (rTMS). Robust evidence confirms that rTMS is safe and effective in treatment-resistant depression (TRD), with response rates reaching 67,7%. Therefore, in 2008 rTMS has been approved by the US Food and Drug Administration for use in TRD. Since previous research on the application of rTMS in MDD has shown a dose-response effect, continuing progress of TMS technology have made it possible to develop a new repetitive TMS protocol, known as Theta Burst Stimulation (TBS), which delivers an even greater number of stimuli, at higher frequencies and in a shorter time. Although TBS protocols are not inferior in terms of efficacy and safety to rTMS protocols, standard TBS protocols apply daily sessions spread over four weeks, with a significant impact in terms of duration of treatment and, consequently, costs for the healthcare system and treatment discontinuation. In order to reduce the number of days required to complete a treatment course, obtain greater therapeutic adherence, optimize healthcare resources, anticipate the onset of the effect and increase clinical responses, intensified or accelerated iTBS protocols have been evaluated with encouraging results but still limited evidence.

Objectives: We aimed to examine the effects and safety of two accelerated protocols of iTBS as an adjunctive treatment in a group of unipolar depressed patients, using an extensive depression assessment scale and electroencephalographic (EEG) recordings to extrapolate quantitative data from EEG traces.

Methods: In this randomized double-blind sham-controlled crossover study, 60 depressed patients were randomized to two treatment arms that received two different intensive protocol of accelerated iTBS applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (IDL PFC). The first treatment protocol (Active protocol iTBS 600x4x5) consisted of 20 sessions spread over 5 days at 4 sessions per day; in each session, patients received 600 pulses. The second treatment protocol (Active protocol iTBS 1200x2x5) consisted of 10 sessions spread over 5 days at 2 sessions per day; in each session, patients received 1200 pulses. In the crossover design, each of the two active treatments were compared with inactive stimulation, during which real cortical stimulation was not provided.

Results: Both accelerated iTBS treatment procedures were found to be safe and resulted in a statistically significant decreases in depressive symptoms after 4 weeks.

However, only the 1200x2x5 protocol resulted in a statistically significant reduction in hopelessness. On the contrary, sham stimulation did not cause statistically significant changes for any of the administered psychometric scales. Furthermore, after active stimulation, we documented a significant modification of the distribution of the neural network with an increase in the characteristics of small-worldness in the theta band, an increase in global theta activity and in theta activity on the IDLPFC and a correlation between antidepressant response and theta activity, with a more marked effect after the 1200x2x5 protocol. In accordance with clinical data, sham stimulation did not cause changes in poststimulation theta activity.

Conclusions: Our findings indicate that only five days of the accelerated iTBS treatment that we applied to the IDLPFC in MDD may lead to meaningful clinical responses within four weeks poststimulation. The correlation between clinical and neurophysiological data supports the hypothesis that our accelerated iTBS protocols induce an increase in theta activity in terms of global power, topography and connectivity, a phenomenon which is associated with neuroplastic changes potentially implicated in the clinical efficacy of the treatment.

Abstract (Italiano)

Introduzione: La depressione maggiore (DM) è il disturbo psichiatrico più frequente nella popolazione generale e, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la principale causa di disabilità e morte prematura nei paesi occidentali entro il 2030. Gli antidepressivi costituiscono il trattamento di prima linea per la DM ma, dato il tasso di risposta subottimale, è in corso la ricerca di approcci terapeutici innovativi. La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una delle opzioni più recenti per il trattamento della DM. La TMS è una metodica di stimolazione cerebrale non invasiva, sicura e ben tollerata in cui i campi magnetici creati da una bobina posta vicino al cuoio capelluto vengono utilizzati per generare correnti elettriche che inducono stimolazione della corteccia cerebrale. Nel corso degli anni, i ricercatori hanno elaborato modalità per erogare più impulsi in un breve intervallo di tempo, una tecnica nota come TMS ripetitiva (rTMS). Solide prove confermano che la rTMS è sicura ed efficace nella depressione farmaco-resistente (TRD), con tassi di risposta che raggiungono il 67,7%. Pertanto, nel 2008 la rTMS è stata approvata dalla *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti per l'uso nella TRD. Poiché precedenti ricerche sull'applicazione della rTMS nella DM hanno mostrato un effetto dose-risposta, i continui progressi tecnologici hanno reso possibile lo sviluppo di un nuovo protocollo di TMS ripetitiva, noto come Theta Burst Stimulation (TBS), che fornisce un numero ancora maggiore di stimoli, a frequenze più alte e in un tempo più breve. Sebbene i protocolli di TBS non siano inferiori ai protocolli rTMS in termini di efficacia e sicurezza, la TBS standard applica sessioni giornaliere distribuite su quattro settimane, con un impatto significativo in termini di durata del trattamento e, di conseguenza, costi per il sistema sanitario e scarsa compliance. Al fine di ridurre il numero di giorni necessari per completare un ciclo di trattamento, ottenere una maggiore aderenza terapeutica, ottimizzare le risorse sanitarie, anticipare l'insorgenza dell'effetto e incrementare le risposte cliniche, sono stati valutati protocolli iTBS intensificati o accelerati con risultati incoraggianti ma evidenze ancora limitate.

Obiettivi: L'obiettivo del presente studio è di esaminare gli effetti e la sicurezza di due protocolli accelerati di iTBS come trattamento aggiuntivo in un gruppo di pazienti depressi unipolari, utilizzando un'ampia batteria di scale psicometriche di valutazione della depressione e registrazioni elettroencefalografiche (EEG) per estrapolare dati quantitativi dalle tracce EEG.

Metodi: In questo studio crossover randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, 60 pazienti depressi sono stati randomizzati in due bracci di trattamento che hanno ricevuto due diversi protocolli intensivi di iTBS accelerata applicati sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (IDLDFC). Il primo protocollo di trattamento (protocollo attivo iTBS 600x4x5) consisteva in 20 sessioni distribuite su 5 giorni con 4 sessioni al giorno; in ogni sessione i pazienti hanno ricevuto 600 impulsi. Il secondo protocollo di trattamento (protocollo attivo iTBS 1200x2x5) consisteva in 10 sessioni distribuite su 5 giorni con 2 sessioni al giorno; in ogni sessione i pazienti hanno ricevuto 1200 impulsi. Nel disegno crossover, ciascuno dei due trattamenti attivi è stato confrontato con una stimolazione inattiva, durante la quale non è stata fornita una vera stimolazione corticale.

Risultati: Entrambi i protocolli di iTBS accelerata sono risultati sicuri e hanno condotto ad una riduzione statisticamente significativa dei sintomi depressivi dopo 4 settimane. Tuttavia, solo il protocollo 1200x2x5 ha determinato una riduzione statisticamente significativa della *hopelessness* (perdita di speranza). Al contrario, la stimolazione *sham* non ha prodotto cambiamenti statisticamente significativi per nessuna delle scale psicometriche somministrate. Inoltre, dopo stimolazione attiva, abbiamo documentato una modificazione significativa della distribuzione del *network* neurale con un aumento delle caratteristiche di *small-worldness* in banda theta, un aumento dell'attività theta globale e dell'attività theta sulla IDLPFC e una correlazione tra risposta antidepressiva e attività theta, con un effetto più marcato con il protocollo 1200x2x5. In accordo con i dati clinici, la stimolazione *sham* non ha determinato variazioni statisticamente significative nell'attività theta post-stimolazione.

Conclusioni: I nostri risultati indicano che solo cinque giorni di trattamento con i protocolli iTBS accelerati da noi testati sulla IDLPFC nella DM, possono condurre a risposte antidepressive significative entro quattro settimane dalla stimolazione. La correlazione tra dati clinici e neurofisiologici supporta l'ipotesi che i nostri protocolli iTBS accelerati inducano un aumento dell'attività theta sia in termini di power globale, sia in termini topografici, sia in termini di connettività, un fenomeno associato a cambiamenti neuroplastici potenzialmente implicati nell'efficacia clinica del trattamento.

Introduzione

La depressione maggiore (DM) è il disturbo psichiatrico più frequente nella popolazione generale, con oltre 340 milioni di persone affette nel mondo, una prevalenza *lifetime* del 20,8% e un'incidenza annuale di circa il 7% (Kessler, 2005). Si tratta, inoltre, di un disturbo a elevata ricorrenza, essendo riportato che oltre i $\frac{2}{3}$ dei pazienti possa presentare ricadute; in particolare, dopo un primo episodio, la probabilità di una ricaduta risulta pari al 50%, mentre dopo un secondo episodio la probabilità supera il 90% (Andreoli, 2007). La precoce età d'esordio, la frequente comorbilità con altri disturbi psichiatrici e/o malattie internistiche e l'elevato rischio di cronicità e di mortalità (Rischio Relativo RR = 1,81 rispetto agli individui non depressi), rende conto della sofferenza individuale e dell'alto costo sociale associato a questa condizione. Secondo le stime dell'OMS, la DM sarà la principale causa di disabilità e morte prematura nei paesi occidentali entro il 2030 (Murray, 2012; Mathers, 2006).

I farmaci antidepressivi (AD) rappresentano la terapia di prima linea per la DM. Malgrado i progressi nella comprensione della farmacologia della DM, l'introduzione di AD di nuova generazione e le molteplici strategie psicofarmacologiche disponibili, l'esperienza clinica e i dati di letteratura indicano un basso tasso di risposta ai trattamenti farmacologici. I risultati dello studio STAR*D dimostrano che solo la metà dei pazienti risponde ad un trattamento AD di prima linea e una percentuale ancora inferiore, intorno al 30%, ottiene la remissione clinica (Rush, 2004; Trivedi, 2006). Un terzo dei pazienti con depressione, anche dopo numerosi tentativi farmacologici, non ottiene mai la guarigione completa, una condizione nota come depressione farmaco-resistente (Treatment-Resistant Depression: TRD) (Moller, 2008). Data la limitata efficacia degli AD, nonché la presenza di controindicazioni in alcune categorie di pazienti, è in corso la ricerca di approcci terapeutici innovativi.

La Stimolazione Magnetica Transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) è una delle nuove opzioni per il trattamento non farmacologico della depressione. Si tratta di una tecnica consolidata di stimolazione cerebrale non invasiva, sicura, indolore e ben tollerata che consiste nella trasmissione di impulsi magnetici alla corteccia cerebrale per mezzo di una bobina applicata sul capo del paziente e connessa

ad uno stimolatore (Di Lazzaro, 2018). Studi multicentrici su larga scala e meta-analisi effettuate negli ultimi 20 anni hanno confermato la sicurezza e l'efficacia della TMS a carico della corteccia prefrontale dorsolaterale di sinistra (IDLDFC) nella TRD (George, 2010; O'Reardon, 2007; Brunoni, 2017), con tassi di risposta variabili tra il 30,6 e il 64,7% (Shelton, 2010). Pertanto, nel 2008 la TSM è stata approvata negli Stati Uniti dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento della TRD (McClintock, 2018) e nel 2020 le linee guida europee hanno riportato un livello di evidenza "A" per l'utilizzo dell'HF rTMS sulla DLPFC sinistra (Lefaucheur, 2020). I meccanismi alla base dell'effetto antidepressivo della TMS rimangono in gran parte ancora non chiariti; una delle principali ipotesi è che la stimolazione TMS della IDLPFC agisca ripristinando la connettività di circuiti disfunzionali (Anderson, 2016). Poiché la TMS nella depressione ha un effetto dose-risposta, i ricercatori hanno sviluppato modalità per erogare impulsi ripetuti, una tecnica denominata TMS ripetitiva (rTMS). I recenti progressi tecnologici hanno permesso di implementare un nuovo protocollo di rTMS, la Theta Burst Stimulation (TBS), in cui è possibile somministrare un numero ancora maggiore di stimoli, a frequenze più alte e in un tempo più breve (Di Lazzaro, 2008; Huang, 2005; Suppa, 2016). I risultati preliminari pubblicati sulla rivista *Lancet* indicano la non inferiorità della iTBS rispetto alla rTMS convenzionale in un'ampia popolazione di pazienti affetti da depressione farmaco-resistente (Blumberger, 2018). Tuttavia, poiché il protocollo iTBS standard prevede sessioni giornaliere protratte per quattro settimane, tale metodica presenta un impatto significativo in termini di durata complessiva del trattamento, con conseguente incremento dei costi e rischio di scarsa compliance. Dunque, malgrado il peso della DM in termini di morbilità e mortalità, le strategie terapeutiche attualmente disponibili risultano ancora insufficienti per le esigenze del clinico e le aspettative dei pazienti. Al fine di abbreviare il periodo di stimolazione, ridurre il numero di giorni necessari per completare un ciclo di trattamento, ottenere una maggiore aderenza terapeutica, ottimizzare le risorse sanitarie, anticipare l'insorgenza dell'effetto e incrementare le risposte cliniche, i ricercatori hanno proposto di utilizzare protocolli di iTBS accelerata, di aumentare cioè il numero di sessioni eseguite giornalmente (Brunoni, 2017).

Uno degli obiettivi condivisi della ricerca è quello di definire un protocollo "accelerato" ottimale di iTBS che abbia, a parità di sicurezza, efficacia pari o superiore a quello standard di 4 settimane testato da Blumberger, ma in un periodo di tempo

significativamente più breve.

I dati presenti in letteratura sono incoraggianti ma le evidenze disponibili sono ancora limitate (Lefaucheur, 2020).

Il presente studio si propone di valutare la fattibilità, la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia di due protocolli di iTBS accelerata come trattamento aggiuntivo alla terapia psicofarmacologica, in un campione di pazienti affetti da depressione maggiore unipolare.

La depressione

Definizione

La depressione maggiore (DM) è un disturbo dell'umore, cioè dello stato emotivo con cui il mondo viene percepito, che in questa condizione è globalmente alterato. La tristezza e il dolore costituiscono i due nuclei centrali della depressione. La depressione è sostanzialmente diversa dalla tristezza. La qualità che fa traghettare la tristezza nella depressione può essere riconosciuta nella sua pervasività, nell'interessare psiche e soma allo stesso modo, nella sua fissità, nel non essere più modificabile dalle situazioni esterne, tristi o lieti, nell'intensità del dolore, che tende a congelare vissuti psichici e somatici in un unico blocco, privo di spinta evolutiva (Siracusano, 2014).

Epidemiologia

La DM è il disturbo psichiatrico più frequente nella popolazione generale, con oltre 340 milioni di persone affette nel mondo, una prevalenza *lifetime* del 20,8% e un'incidenza annuale di circa il 7% (Kessler, 2005). L'incidenza di un episodio depressivo maggiore è superiore nelle donne adulte (10,5%) rispetto agli uomini (6,2%) e le persone di età compresa tra 18 e 25 anni sono quelle più colpite (17,0%) (Istituto Nazionale di Salute Mentale, 2020).

L'impatto sociale ed economico della DM sulla popolazione generale è maggiore di quello di malattie croniche come patologie cardiache, artrite reumatoide o diabete mellito di tipo 2. La DM è associata a ridotta qualità della vita, compromissione della vita affettiva, relazionale, sociale, scolastica, accademica e lavorativa, comorbidità psichiatriche ed internistiche, comportamenti che influiscono negativamente sullo stato di salute generale (ad esempio, fumo di sigaretta, alcol, obesità, scarsa aderenza ai farmaci) e aumento della mortalità (Kessler, 2012). In particolare, si stima che la DM sia responsabile del 50% dei suicidi ogni anno (OMS, 2016) e che un paziente depresso abbia un rischio di suicidio superiore del 20% rispetto alla popolazione generale (Chesney, 2014). Secondo le stime dell'OMS, la DM sarà la principale causa di disabilità e morte prematura nei paesi occidentali entro il 2030 (Murray, 2012)

Eziopatogenesi

Malgrado le nuove scoperte sui meccanismi potenzialmente coinvolti nella patogenesi della depressione, l'esatta sequenza degli eventi che conducono all'insorgenza della malattia rimane sconosciuta. L'interazione tra geni e ambiente è spesso considerata il substrato iniziale per l'esordio del disturbo, la cui dinamica sta diventando più chiara attraverso studi sul ruolo dell'epigenetica (Klengel e Binder, 2015). Sulla base di questa premessa, vengono di seguito discussi una serie di modelli che descrivono principalmente i meccanismi neurotrasmettitoriali, la neuroplasticità e le modificazioni immunologiche, i cui effetti individuali non sono stati ancora completamente delucidati.

Fattori di rischio

In linea con la prospettiva bio-psico-sociale, nella letteratura scientifica vi è accordo circa il ruolo predisponente di quattro specifiche classi di fattori di rischio: fattori genetici, fattori familiari, fattori personologici e fattori ambientali.

1. Genetici: La depressione mostra una nota aggregazione familiare e si stima che l'ereditabilità della malattia sia di circa il 40% (Sullivan, 2000). Molti dei fattori di rischio genetici risultano essere polimorfismi a carico di geni coinvolti nella risposta immunitaria (Barnes, 2016), tra i quali:
 - Interleukina 1 beta;
 - Interleukina 6;
 - Interleukina 10;
 - Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1);
 - Proteina C reattiva;
 - Fosfolipasi A2.
2. Contesto familiare: la storia psichiatrica familiare e la depressione di uno o entrambi i genitori, principalmente la depressione materna (Birmaher, 1996; Burge e Hammen, 1991; Downey e Coyne, 1990), è stata associata al rischio di sviluppare depressione nel bambino (Beardslee, 1996; Weissman e Jensen, 2002). La comprensione del rischio interparentale per il disturbo depressivo si è evoluta nel tempo, passando dalla depressione materna, alle associazioni

lineari, a modelli interattivi più complessi che coinvolgono fattori materni, paterni e altri fattori familiari (Downey e Coyne, 1990; Goodman e Gotlib, 1999). In uno studio del 1996, Stark et al. ha ipotizzato che le opinioni dei genitori su sé stessi, sul mondo e sul futuro siano correlate alle visioni del bambino di sé, del mondo e del futuro e che queste variabili siano correlate alla gravità dei sintomi depressivi nell'adolescenza. I risultati sono stati significativi per le coppie genitore-figlio dello stesso sesso, in particolare la relazione tra lo stile cognitivo di madri e figlie ed il rischio di sviluppare depressione.

3. Personalità premorboza e temperamento: ricerche recenti sulla relazione tra depressione e personalità sono state condotte a partire dal modello di personalità dei Big Five di Costa e McCrae, secondo cui tutti i tratti della personalità sono aspetti o combinazioni di cinque fattori o domini ampi: nevroticismo, estroversione, apertura all'esperienza, gradevolezza e coscienziosità. Nel complesso, il disturbo depressivo maggiore era fortemente correlato ad ansia, depressione, vulnerabilità e modestia e debolmente associato alle emozioni positive, al funzionamento, alla fiducia in sé stessi e all'autodisciplina. È interessante citare lo studio di Beck et al. del 1983 che originariamente proponeva la sociotropia e l'autonomia come componenti importanti del modello di vulnerabilità allo stress e alla depressione. La sociotropia si riferisce a un investimento in interazioni positive con altre persone. Una persona sociotropica tende a vivere in base alle relazioni che crea, nutrendo la paura di essere rifiutata e non amata abbastanza (“Non mi vogliono”, “Non piaccio abbastanza”). L'autonomia, d'altra parte, si riferisce a un investimento nel garantire l'indipendenza e/o il controllo sul proprio dominio (“Ho fallito”, “Sono una delusione”). Queste sono state considerate dimensioni o “stati” predisponenti che conferiscono vulnerabilità a diversi tipi di eventi depressivi, diversi profili di sintomi depressivi e diverse risposte a diversi trattamenti. Beck (1983) ha suggerito che, sebbene gli individui depressi abbiano tipicamente una personalità premorboza in cui una categoria predomina sull'altra, alcuni possono mostrare un misto delle due.
4. Fattori ambientali: secondo il modello patogenetico dell'interazione geni-ambiente, le persone con una predisposizione genetica svilupperebbero la depressione se esposte a fattori ambientali stressanti. Questa ipotesi è supportata

da dati che confermano che, i pazienti affetti da depressione, riferiscono di aver vissuto eventi psicologicamente avversi sia all'inizio della vita che in seguito. I più comuni sono abusi fisici o sessuali, violenza domestica, separazione dai genitori, perdita del coniuge e disoccupazione (Kessler, 1997). Secondo alcuni autori, la diversità degli eventi stressanti a cui una persona è esposta può anche spiegare la diversità dei sintomi in questi pazienti. Ad esempio, è più probabile che pessimismo e faticabilità si ravvisino nei pazienti che riferiscono come eventi scatenanti il mancato raggiungimento degli obiettivi, mentre la tristezza e il pianto siano più tipici per coloro che attribuiscono la malattia a un evento sociale negativo (Keller e Nesse, 2006).

Ipotesi eziologiche

Ipotesi monoaminergica

Tale teoria, scaturita dall'osservazione della psicofarmacologia clinica, ipotizzava un deficit neuroaminergico (in particolare di noradrenalina e serotonina) nei soggetti con disturbi dell'umore (Bunney e Davis, 1965). In considerazione della latenza dell'effetto terapeutico degli antidepressivi che agiscono su queste molecole, è attualmente considerato semplicistico guardare alle modificazioni dei sistemi neurotrasmettitoriali come base patogena. Si ipotizza infatti il coinvolgimento di multipli meccanismi molecolari ed epigenetici in grado di influenzare i processi di neuroplasticità (Otte, 2016; Geddes, 2020; Kandel, 2012). In tale contesto, la serotonina giocherebbe un ruolo preminente, essendo uno dei neurotrasmettitori maggiormente implicati nella regolazione della neuroplasticità durante lo sviluppo e nei periodi successivi della vita (Kraus, 2017).

Ipotesi glutammatergica

Il glutammato è il principale neurotrasmettore eccitatorio del sistema nervoso centrale ed è richiesto per i processi di memoria e per la plasticità sinaptica. Utilizzando il sistema di recettori dell'acido alfa-amino-3-idrossi-5-metil-isoxazolepropionico (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDAR), si è effettivamente in grado di modulare diversi segnali intracellulari responsabili della morte/sopravvivenza neuronale e del rilascio di fattori neurotrofici (Morris, 1986;

Murrough, 2017). D'altra parte, la presenza di concentrazioni di glutammato eccessive è stata associata da tempo al fenomeno della “eccitotossicità” (Olney, 1989), ossia neurotossicità causata dalla grande corrente intracellulare di calcio. Diversi studi hanno riportato livelli elevati di glutammato nel liquido cerebrospinale, nel plasma e nel cervello di pazienti depressi (Sanacora, 2008). A sostegno del ruolo del glutammato nella patogenesi della depressione, alcuni studi hanno mostrato come la somministrazione di ketamina (un antagonista NMDAR non competitivo) porti ad un miglioramento dei sintomi depressivi (Zarate, 2006).

Infiammazione e stress

Negli ultimi anni si sono accumulate diverse evidenze che sembrano supportare un ruolo dell'infiammazione nella patogenesi della depressione. I pazienti depressi hanno spesso livelli elevati di citochine proinfiammatorie, chemochine e altri marcatori di infiammazione nel sangue periferico e nel liquido cerebrospinale (Miller e Raison, 2016). I pazienti affetti da obesità e sindrome metabolica, in cui il ruolo dell'infiammazione è centrale, hanno un rischio maggiore di sviluppare depressione. La somministrazione di interferone induce un comportamento simil-depressivo nei pazienti che ricevono un trattamento per l'epatite virale (Myint, 2009). Come discusso nella sezione epidemiologica, anche molti polimorfismi nei geni coinvolti nella risposta infiammatoria sono stati associati a un aumentato rischio di depressione. L'infiammazione può causare depressione in molti modi. È stato dimostrato che le citochine possono modificare la normale funzione dei neurotrasmettitori, il sistema monoaminergico e i meccanismi di neurogenesi, influenzando regioni e circuiti cerebrali coinvolti nella regolazione della motivazione, dell'attività motoria, dell'eccitazione e dell'ansia (Miller e Raison, 2016). Coerentemente con questa prospettiva, diversi studi evidenziano l'importante ruolo della dieta come modulatore della risposta infiammatoria. In effetti, in modelli murini è stato dimostrato che cambiamenti nel microbiota influenzano la cognizione e il comportamento alterando le vie neuronali, neurochimiche e neuroendocrine. Il cosiddetto asse microbiota-cervello evidenzia infatti le complesse interazioni tra animali e batteri che vivono in essi alla base dello sviluppo e del funzionamento dei sistemi neurologici (Marx, 2020; Morais, 2020). In relazione allo stress, la sezione eziopatogenetica descrive come le persone depresse incontrano spesso condizioni psicosociali avverse. In tale ottica, nel

corso degli anni, è stata prestata sempre più attenzione alla documentata disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) nei pazienti depressi e agli effetti avversi del cortisolo sul sistema nervoso centrale (SNC) (Holsboer e Ising, 2010). Recentemente, è emerso che lo stress possa costituire il link tra infiammazione e depressione. Infatti, sembra che l'inflammasoma, un complesso di proteine citoplasmatiche in grado di indurre la secrezione di citochine proinfiammatorie, possa essere attivato direttamente da segnali biologici legati allo stress (Miller e Raison 2016).

Neuroplasticità

La neuroplasticità viene definita come la capacità delle cellule neuronali di acquisire informazioni dall'ambiente esterno e di processarle per fornire risposte appropriate allo stimolo. La ricerca neurobiologica sia sperimentale che clinica ha solidamente dimostrato che la depressione unipolare grave è associata a modificazioni strutturali e funzionali a livello neuronale (Li, 2010). Osservazioni condotte sul cervello post-mortem e ricerche di neuroimaging in vivo, suggeriscono che la compromissione della neuroplasticità e i cambiamenti neurobiologici maladattivi che si verificano nella depressione (i.e. atrofia delle strutture limbiche, ridotta lunghezza e ramificazione dendritica e diminuzione della neurogenesi), rappresentano fattori decisivi per lo sviluppo della malattia.

Al contempo, è stato dimostrato che i farmaci antidepressivi sono in grado di stimolare i due più importanti meccanismi plastici del cervello umano (De Carolis, 2010): a) il trofismo neuronale; b) la neurogenesi. Gli antidepressivi sono cioè capaci di potenziare, soprattutto a livello ippocampale, il differenziamento e la proliferazione di nuovi neuroni, fenomeno che a livello sperimentale si traduce in un miglioramento nell'apprendimento e della memoria recente, due funzioni spesso ridotte nel paziente con depressione grave. Questi studi hanno infatti suggerito che il potenziamento del trofismo neuronale e la stimolazione del processo di neurogenesi sono due eventi fondamentali nel mediare l'azione terapeutica degli antidepressivi mentre una loro inibizione funzionale sarebbe associata a un più facile sviluppo dell'eziopatogenesi della depressione.

Tale dato trova conferma nel fatto che le alterazioni morfo-funzionali delle reti neurali nella depressione sono correlate con la riduzione dei livelli di neurotrofine, in particolare il BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor: fattore neurotrofico

cerebrale). Il BDNF è un polipeptide coinvolto nei meccanismi di rilascio dei neurotrasmettitori, nella neurogenesi, nella sopravvivenza neuronale e nella plasticità sinaptica, soprattutto a livello dell'ippocampo e della corteccia prefrontale, dove è altamente espresso (Castrén e Kojima, 2017). Ricerche recenti hanno documentato una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di BDNF nei pazienti con depressione ed un loro successivo incremento a seguito di trattamento con farmaci antidepressivi o con l'elettroconvulsione.

Morfologia

Accanto alla diminuzione dei livelli di BDNF, nei soggetti depressi è stata osservata una macroscopica diminuzione del volume di varie strutture cerebrali come l'ippocampo, i gangli della base, il talamo e i lobi frontali (Kempton, 2011; Goodkind, 2015).

Connettività

I pazienti depressi presentano una connettività strutturale alterata a livello fronto- limbico e una connettività funzionale alterata in tre reti altamente complesse: la Rete in Modalità Predefinita (DMN), la Rete di Controllo Centrale (CEN) e la Rete di Saliienza (SN) (Anderson, 2016) (Figura 1).

Il particolare, la rete in modalità predefinita comprende principalmente la corteccia prefrontale ventro-mediale, la corteccia cingolata posteriore, la corteccia parietale inferiore bilaterale e il lobo temporale medio, ed è coinvolto nei processi autoreferenziali; è inoltre coinvolto nell'ideazione spontanea di pensieri, nel "vagare della mente" quando quest'ultima è a riposo. Tale caratteristica corrisponde alla capacità della mente umana di passare da un pensiero all'altro con facilità e fluidità quando l'attenzione sostenuta non è più richiesta e non è presente un compito o uno stimolo che richiede una supervisione consapevole (Smallwood e Schooler, 2006). Questo *network* è implicato anche nei processi di ruminazione mentale e nel perseverare in pensieri negativi e autoreferenziali, che sono una caratteristica tipica del disturbo depressivo.

La Rete di Controllo Centrale comprende principalmente la corteccia prefrontale dorsolaterale e la corteccia parietale posteriore ed è coinvolto nei processi di controllo durante attività dirette verso l'esterno (Fox e Raichle, 2007) e nella regolazione delle

risposte emotive. È quindi coinvolto nell'elaborazione degli stimoli esterni, nel controllo volontario del comportamento e nella regolazione delle emozioni. Nei pazienti affetti da depressione, si trovano alterazioni nella elaborazione e nella regolazione emotiva, legate ad un funzionamento anomalo di questa rete (Pizzagalli, 2009).

La Rete di Salienza comprende la corteccia insulare anteriore e la corteccia cingolata anteriore dorsale ed è coinvolto nella rilevazione e nell'orientamento verso stimoli ed eventi ritenuti salienti, eventi sia esterni che interni (Seeley, 2007). Questa rete contribuisce in modo critico alle risposte comportamentali appropriate agli stimoli ambientali salienti. Nella depressione maggiore, si trovano una maggiore attivazione in risposta a stimoli negativi, che vengono percepiti come maggiormente salienti da un soggetto afflitto da questa patologia.

Inoltre, gli individui depressi hanno una maggiore attività e connettività dell'amigdala e della corteccia cingolata sottogengivale anteriore e una ridotta attività insulare e dorsolaterale della corteccia prefrontale.

La recente ricerca ha individuato come i processi psicopatologici derivano non tanto da disfunzioni di singole aree cerebrali, ma dall'alterazione dell'attività dinamica dei grandi *network* neurali che lavorano sinergicamente. Quindi un malfunzionamento a carico di una di queste reti condiziona anche gli altri *network* coinvolti, e può essere responsabile di diverse manifestazioni psicopatologiche (Otte, 2016).

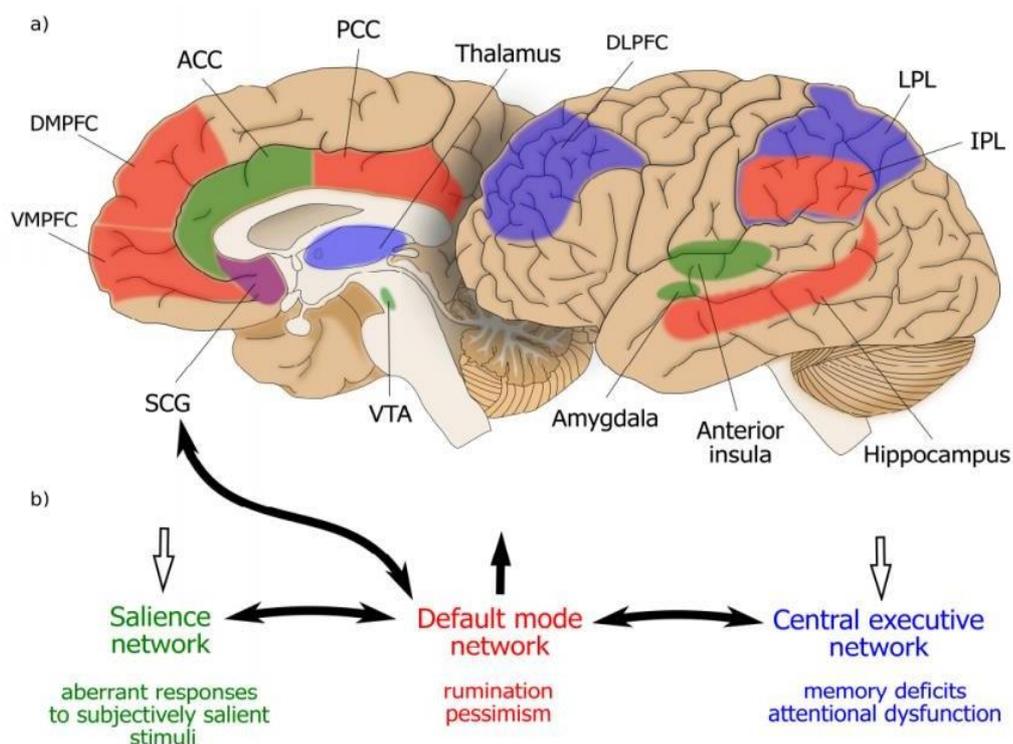


Figura 1: a) *Networks* coinvolti nella depressione. Rosso= default mode network. Blu= central executive network. Verde= salience network. b) alterazioni della connettività funzionale tra i tre network e sintomi associati. Le frecce nere indicano iperconnettività, le frecce bianche indicano ipoconnettività. Abbreviazioni: ACC: corteccia cingolata anteriore; DLPFC: corteccia prefrontale dorsolaterale; DMPFC: corteccia prefrontale dorsomediale; IPL: lobo parietale inferiore; LPL: lobo parietale laterale; PCC: corteccia cingolata posteriore; SCG: giro cingolato subgenuale; VMPFC: corteccia prefrontale ventromediale; VTA: area tegmentale ventrale (Anderson, 2016).

Connettomatica (*small-worldness*)

La teoria dei grafi, cioè lo studio di oggetti discreti composti da vertici e nodi tra loro collegati, che permette di schematizzare una grande varietà di processi e situazioni, così da consentirne un'analisi in termini quantitativi e algoritmici, è stata fondamentale per l'affermazione della connettomatica come importante elemento di sviluppo delle neuroscienze di rete (Sporns, 2005). Per connettoma si intende la mappa completa delle connessioni neurali del cervello. Spiegato con le parole del Prof. Seug, docente di Neuroscienze computazionali al Massachusetts Institute of Technology, il connettoma è “un'architettura che ci differenzia come individui anche nel caso di gemelli identici perché i connettomi si modificano nel corso della vita a seconda delle esperienze e degli accadimenti che per ognuno sono diversi”.

Recenti studi di teoria dei grafi applicata a dati di neuroimaging hanno dimostrato che i connettomi dei mammiferi possiedono proprietà *small-worldness* (Vaessenm 2010). Tale modello geometrico di rete è caratterizzato dalla presenza di dense connessioni assonali all'interno di singole regioni cerebrali e di un numero mediamente piccolo di collegamenti fisici diretti necessari per connettere due aree non direttamente collegate (Strogatz, 2001). La *small-worldness* del connettoma strutturale è correlata all'efficienza del trasferimento delle informazioni tra le diverse regioni cerebrali attraverso i collegamenti rapidi che interconnettono le regioni con elevati valori di centralità. Il grado di centralità descrive il numero di componenti connesse e mostra l'influenza relativa di ciascuna regione all'interno di una data rete (Je-Yeon, 2021).

L'organizzazione dei *networks* di connettività funzionale e strutturale del cervello umano è cioè caratterizzata da un'elevata *global efficiency* e da un'elevata *local efficiency* (Achard & Bullmore, 2007). Da un punto di vista evolutivo, questo è dovuto dal fatto che la più importante caratteristica dei *network* cerebrali è la massimizzazione della capacità di elaborazione dell'informazione al minor “costo” possibile (Bassett &

Bullmore, 2006; Kaiser & Hilgetag, 2006; Wen & Chklovskii, 2005). Tale organizzazione permette inoltre al sistema di essere relativamente “resistente” ad attacchi o al fallimento, mantenendo dunque una buona efficienza nonostante eventuali “rimozioni” di nodi, e mantenendo allo stesso tempo ottime capacità di elaborare informazioni in maniera distribuita (Sporns & Zwi, 2004; Wen & Chklovskii, 2005). Tuttavia, come dimostrato da diversi studi in ambito neuroscientifico, i *network* cerebrali rimangono vulnerabili a *noxe* di una certa intensità, come nel caso di patologie gravi come la depressione (Farina, 2014; Lin, 2014; Schimmenti & Sar, 2019; Schore, 2009; Spitzer, 2004; Sullivan, 2006; Teicher, 2016; Velikova, 2010).

Ipotesi evoluzionistiche

Le ipotesi neurobiologiche forniscono certamente spunti utili sui meccanismi eziopatogenetici della malattia, ma ignorano una domanda molto importante. Infatti, data l'elevata prevalenza della depressione, soprattutto in età in cui gli individui sono ancora attivi dal punto di vista riproduttivo, perché la selezione naturale non ha rimosso aspetti della nostra biologia che ci rendono vulnerabili a una condizione patologica così evolutivamente dannosa? (McGuire e Troisi, 1998; Bergstrom e Meacham, 2016). Una delle risposte offerte dalla medicina darwiniana è che è possibile che alcune caratteristiche della depressione, come la tristezza, diano un vantaggio selettivo a chi le presenta. La tristezza è un'emozione interpersonale fisiologica, universale, evolutivamente fondata, che fa parte del nostro corredo emozionale. La tristezza è il dolore che insorge quando qualcosa ci segnala una separazione o una perdita durevole. Dal punto di vista etologico la tristezza è una comunicazione di vulnerabilità, di bisogno di aiuto, di vicinanza e di protezione. La tristezza ha l'effetto di indurci a rallentare, a fermarci, a riconsiderare e a ripianificare le nostre azioni, spingendoci a cercare sostegno nelle persone che ci sono accanto. Sulla base di questo concetto, il comportamento sintomatico di un paziente depresso può essere interpretato come un meccanismo per risparmiare energie fisiche e psichiche in una fase difficile o per segnalare al gruppo la necessità di aiuto (Brüne, 2016). In questo senso, piuttosto che essere definite come una patologia, le depressioni più lievi rappresentano un sottile meccanismo adattativo progettato per consentirci di agire in modo evolutivamente vantaggioso in determinati scenari (Nesse, 2019).

Psicopatologia

La DM è una sindrome caratterizzata da un insieme di alterazioni affettivo-emotive, psicomotorie, cognitive e somato-vegetative con una compromissione del funzionamento globale del soggetto.

L'umore è depresso; il paziente vive una condizione di tristezza e di scoraggiamento, che colora di sé tutti gli aspetti della sua vita, e che non è modificabile da avvenimenti positivi o negativi che possono verificarsi nel tempo. Il dolore del depresso è un'esperienza soggettiva di difficile definizione e comunicazione e deriva da un'idea di male presente e imm modificabile (Siracusano, 2012). In alcuni casi, il vissuto depressivo viene espresso solo somaticamente, anche in questo caso sotto forma di dolore: cefalee, dolori epigastrici, osteoarticolari (depressione mascherata). A questo può associarsi una diminuzione della capacità di provare gioia e piacere, che può arrivare all'anedonia: noia, distacco e inadeguatezza verso ciò che abitualmente era fonte di piacere, compresi gli aspetti biologici della vita, quali il mangiare, il bere e l'attività sessuale. Altro punto fondamentale è la perdita dell'attaccamento affettivo, un profondo distacco nei confronti dei legami affettivi, un "sentimento della perdita del sentimento", che viene percepito come mancanza d'affetto del quale il paziente si sente molto colpevole. Legata alla perdita del senso del piacere è la perdita del senso del comico: il soggetto non riesce a partecipare al piacere e al divertimento degli altri, anzi, spesso se ne sente irritato. Sentimenti centrali nella depressione sono colpa, inutilità, bassa autostima, sentimenti negativi verso sé stesso. Il depresso si sente colpevole di quella che percepisce come sua incapacità, si vergogna e si sente inutile per sé e per gli altri, arrivando a odiarsi. L'*helplessness* (un sentimento di inaiutabilità, il sentirsi senza scampo) e l'*hopelessness* (la disperazione, la ridotta o assente speranza) racchiudono l'essenza di tutti gli altri vissuti. A volte l'umore depresso si accompagna a sintomi d'ansia, quali tensione e inquietudine che può arrivare sino all'angoscia.

Un elemento pressoché costante è il rallentamento psicomotorio: i movimenti spontanei sono globalmente ridotti, qualsiasi azione richiede uno sforzo notevole ed è presente un profondo senso di astenia. La mimica è ridotta, la fronte è aggrottata e gli angoli della bocca abbassati; lo sguardo è triste, smarrito e spento. Nel suo grado più estremo, il rallentamento psicomotorio configura il quadro dell'arresto o stupor, definito come uno stato di immobilità senza manifestazioni di vita psichica, con segni

che fanno presupporre un controllo della coscienza. Nel caso contrario, si può avere agitazione psicomotoria, che si manifesta con irrequietezza, continua necessità di muoversi, parlare, torcersi mani e dita, come a voler comunicare la propria sofferenza. Oltre che sul piano della motricità, il rallentamento è evidenziabile nella sfera cognitiva, manifestandosi in modo caratteristico con difficoltà a mantenere l'attenzione, la concentrazione e con disturbi della memoria, in alcuni casi talmente gravi da porre problemi di diagnosi differenziale con il deterioramento cognitivo (pseudodemenza). Il contenuto del pensiero è caratterizzato dalla presenza di idee prevalenti incentrate attorno a vissuti di colpa, rovina, malattia, indegnità (congrue all'umore). Nei casi più gravi tali idee possono assumere carattere delirante, di tipo nichilistico (delirio di colpa, di rovina, di indegnità, di negazione corporea, sindrome di Cotard). Meno comuni sono i fenomeni dispercettivi, principalmente allucinazioni uditive a sfondo autodenigratorio, che possono spingere il paziente a commettere gesti autolesivi. L'ideazione suicidaria, centrale nel disturbo depressivo, può manifestarsi come un'idea forte, stabile, avvertita per un lungo periodo di tempo, o come un impulso improvviso (*acting*). Il paziente può riferirla come vago desiderio di essere morto, oppure può presentarla con un ruolo più attivo, fino al "progetto suicidario", in cui è spesso evidenziabile una strategia vera e propria. Il linguaggio si presenta scarso nel contenuto, monosillabico; il paziente effettua lunghe pause e aumenta il tempo di latenza alla risposta; il tono della voce è basso e monotono.

Un sintomo precoce è la riduzione della libido. Frequente è la diminuzione dell'appetito, fino alla perdita di ogni interesse per il cibo. Al contrario può essere presente un aumento dell'appetito (iperfagia) fino a manifestazioni di tipo bulimico. Altro sintomo caratteristico della depressione è l'insonnia sotto forma di risvegli notturni multipli (insonnia centrale) o risveglio precoce al mattino (insonnia terminale). Più raramente (depressione atipica) si riscontra ipersonnia. Sono frequenti una facile faticabilità e un'astenia spesso profonda (Siracusano, 2014).

Criteri diagnostici secondo il DSM-5

Di seguito sono riportati i criteri diagnostici attualmente in uso per il disturbo depressivo maggiore secondo il DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali) (APA, 2013):

- A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.

Nota: Non comprendere sintomi chiaramente attribuibili a un'altra condizione medica.

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo (per es., si sente triste, vuoto/a, disperato/a) o come osservato da altri (per es., appare lamentoso/a). (Nota: nei bambini e negli adolescenti l'umore può essere irritabile.)
2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come indicato dal resoconto soggettivo o dall'osservazione).
3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni. (Nota: nei bambini, considerare l'incapacità di raggiungere i normali livelli ponderali.)
4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.
5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).
6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.
7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a).
8. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).
9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio.

- B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

Decorso

Il disturbo depressivo maggiore può presentarsi sotto forma di episodio singolo o ricorrente e, ogni episodio, può presentare diversi livelli di gravità: lieve, moderato, con manifestazioni psicotiche, in remissione parziale, in remissione completa, non specificato.

Dopo un episodio depressivo, la percentuale di ricadute è di circa il 50% dopo il primo episodio, 70% dopo due episodi, 90% dopo tre episodi (Andreoli, 2007).

Depressione farmaco-resistente

La depressione farmaco-resistente (TRD: Treatment-Resistant Depression) richiede una disamina approfondita poiché è il sottotipo di depressione che è stato maggiormente implicato nell'ambito delle ricerche sull'impiego della TMS. La TRD è caratterizzata da un quadro clinico depressivo cronico che non risponde all'utilizzo di due o più antidepressivi con meccanismi d'azione differenti, assunti ad un dosaggio adeguato e per un tempo sufficiente (EMA, 2013).

Modelli di stadiazione della depressione farmaco-resistente

Sono stati operati dei tentativi per sviluppare modelli atti a identificare i livelli di resistenza al trattamento, confrontando diversi parametri, tra cui il numero di tentativi di trattamento per paziente, ma nessuno è stato ancora universalmente accettato. Uno dei primi e sicuramente il più noto è di Thase & Rush, riportato nella Tabella 1 (Thase and Rush, 1997). Il vantaggio di questo modello è che può essere facilmente utilizzato nella pratica clinica, ma esso non indica il dosaggio e la durata di ogni prova di trattamento.

Tabella 1: *stadiazione della depressione resistente a trattamento secondo Thase & Rush (1997). Abbreviazioni: TCA: antidepressivo triciclico; IMAO: inibitore della monoamminossidasi; ECT: terapia elettroconvulsivante.*

Stadio I	Fallimento di almeno un tentativo terapeutico adeguato con un antidepressivo di classe maggiore
-----------------	---

Stadio II	Stadio I + fallimento terapeutico con un antidepressivo appartenente a una classe differente da quella usata nello Stadio I
Stadio III	Stadio II + fallimento di un TCA
Stadio IV	Stadio III + fallimento di un IMAO
Stadio V	Stadio IV + fallimento con trattamento bilaterale di ECT

Il Modello di stadiazione di Thase e Rush ha rappresentato per molto tempo un punto di riferimento nello studio della TRD, utilizzato in particolare per la sua chiarezza e la semplicità d'uso. Il grado di resistenza è definito sulla base del numero e del tipo di trattamenti antidepressivi inefficaci. Una delle principali obiezioni rivolte al suo utilizzo è quella di far riferimento a un'implicita gerarchia di efficacia degli antidepressivi con l'ipotetica assunzione di una superiore efficacia degli inibitori delle monoamminoossidasi (IMAO) sugli antidepressivi triciclici (TCA) e di questi ultimi rispetto agli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), che tuttavia non trova conferma nelle metanalisi dei trials clinici.

Un altro modello da citare è quello proposto da Fava e colleghi (Fava, 2003): il metodo di stadiazione del Massachusetts General Hospital (Tabella 2), che tiene conto sia del numero di tentativi falliti che dell'intensità e dell'ottimizzazione di ogni tentativo di cura.

Tabella 2: *Massachusetts General Hospital (MGH) Staging Method per la depressione resistente a trattamento. Abbreviazioni: ECT: terapia elettroconvulsivante.*

Stadio 1	Non risposta a ciascun tentativo terapeutico adeguato (almeno 6 mesi di una dose adeguata di antidepressivo)	1 punto per ogni tentativo
Stadio 2	Ottimizzazione della durata, aumento/combinazione dei tentativi terapeutici	0,5 punti per ogni tentativo
Stadio 3	ECT	3 punti

Il Maudsley Staging Model (MSM) (Tabella 3) è il più recente sistema di stadiazione della TRD, basato sull'assegnazione di un punteggio che distingue tre livelli di gravità: lieve (punteggio da 3 a 6), moderato (da 7 a 10) e grave (da 11 a 15). I parametri che vengono inclusi sono: numero di trials farmacologici inefficaci, la durata e la gravità dei sintomi dell'episodio. Gli ultimi due criteri costituiscono la novità di questo sistema di classificazione rispetto ai precedenti.

Tabella 3: *Maudsley Staging Model (MSM).*

Parametro	Specifica del parametro	Punteggio
Durata	Acuta (< 2 mesi)	1
	Subacuta (13-24 mesi)	2
	Cronica (>24 mesi)	3
Gravità dei sintomi	Subsindromica	1
	Sindromica	
	Lieve	2
	Moderata	3
	Grave senza psicosi	4
	Grave con psicosi	5
Fallimento dei trattamenti	Livello 1: 1-2 farmaci	1
	Livello 2: 3-4 farmaci	2
	Livello 3: 5-6 farmaci	3
	Livello 4: 7-10 farmaci	4
	Livello 5: >10 farmaci	5
Potenziamento	Non effettuato	0
	Effettuato	1
	Non effettuata	0

Terapia elettroconvulsivante	Effettuata	1
Totale		3-15

Pseudo-farmacoresistenza

In psichiatria, come in qualsiasi altra disciplina medica, la compliance al trattamento è un aspetto cruciale: secondo alcune stime, fino al 20% dei casi di refrattarietà al trattamento antidepressivo è attribuibile alla scarsa aderenza del paziente alle prescrizioni terapeutiche. Tra i fattori esterni di potenziale mancata risposta al trattamento vi sono il sottodosaggio del farmaco antidepressivo e l'errato inquadramento diagnostico. In questo caso potremmo parlare di quadri di "pseudo-farmacoresistenza". Tra le cause più comuni di errori diagnostici sono da citare malattie endocrine/metaboliche associate alla depressione (es. Cushing, ipotiroidismo), malattie neurologiche (sclerosi multipla, parkinsonismi ecc.), l'abuso di sostanze, comorbidità psichiatriche (schizofrenia, disturbi di personalità) e quadri atipici di depressione. Nel 2001, Kornstein e Schneider identificarono anche nell'età avanzata del paziente, nella gravità dei sintomi e nella cronicità del decorso i maggiori fattori di rischio per la resistenza al trattamento antidepressivo.

Approcci e obiettivi terapeutici

Gli obiettivi principali della terapia della DM sono: la risposta al trattamento; la remissione della sintomatologia; la ripresa funzionale del soggetto; la riduzione del rischio di ricadute; il miglioramento della qualità della vita.

I criteri adottati dagli studi per definire l'andamento clinico di un episodio depressivo e la risposta alle terapie si basano sulla riduzione dei sintomi rilevata attraverso i punteggi della Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton, 1967).

- < 7: Depressione assente
- 8-17: Depressione lieve
- 18-24: Depressione moderata
- > 25: Depressione grave

Per risposta si intende la riduzione del 50% del punteggio della HAM-D rispetto al punteggio di base; per remissione la riduzione del punteggio della HAM-D a un valore ≤ 7 ; per guarigione una remissione che oltrepassi, in durata, i 9-12 mesi (fase di continuazione e di mantenimento); la ricaduta è quella che si verifica durante il periodo acuto o di continuazione del trattamento; la ricorrenza è quella che si verifica durante il trattamento di mantenimento (oltre i 12 mesi).

Sono oggi disponibili diverse possibilità di trattamento, che vanno dalla psicoterapia alla terapia farmacologica, fino alla neurostimolazione.

Psicoterapia

Numerosi sono gli approcci disponibili ed efficaci, anche se nessuno in misura superiore agli altri (Otte et al., 2016). I principali sono la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia interpersonale e la psicoterapia a orientamento psicoanalitico.

Terapia farmacologica

Tutti i farmaci antidepressivi hanno come attività farmacologica comune un'azione sui neuromediatori, in particolare noradrenalina (NA) e serotonina (ST): l'azione su tali neurotrasmettitori determina una loro maggiore disponibilità a livello sinaptico con conseguente potenziamento della neurotrasmissione.

L'attivazione di potenziamento sulla trasmissione dopaminergica sembra invece meno rilevante ai fini dell'attività antidepressiva, mentre ha certamente un ruolo nel determinare effetti psicostimolanti.

A livello sinaptico gli effetti degli AD si verificano, in realtà, a distanza di alcune ore dalla loro somministrazione, mentre l'effetto terapeutico si osserva dopo almeno 2-4 settimane di trattamento.

Proprio tale discrepanza ha indotto la ricerca ad interessarsi degli effetti indotti dal trattamento prolungato con AD ed in particolare dei meccanismi intraneuronali di trasduzione del segnale responsabili di un gran numero di effetti dei neurotrasmettitori (modulazione di canali ionici, metabolismo cellulare, espressione genica).

Gli AD non solo interferiscono sulla produzione e sul rilascio delle catecolamine, ma

producono anche un'attivazione prolungata del sistema intracellulare di cAMP ed un potenziamento dell'espressione del fattore trofico BDNF. Ciò ha portato alla formulazione di un' "ipotesi neurotrofica" dell'azione AD, in integrazione più che in sostituzione di quella monoaminergica.

Le principali classi di AD comprendono:

- Antidepressivi Triciclici (TCA)
- Inibitori della monoamminossidasi (IMAO)
- Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)
- Inibitori del reuptake della noradrenalina e della serotonina (SNRI)
- Inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina (NARI)
- Antagonisti alpha 2 adrenergici e serotoninergici (NASSA)
- Inibitori del reuptake della serotonina ed antagonisti dei recettori 5HT2 (SARI)
- Inibitori del reuptake di noradrenalina e dopamina (DNRI)

Limiti del trattamento farmacologico della depressione

I farmaci antidepressivi (AD) rappresentano la terapia di prima linea per la DM. Malgrado i progressi nella comprensione della farmacologia della DM, l'introduzione di AD di nuova generazione e le molteplici strategie psicofarmacologiche disponibili, il trattamento del disturbo depressivo maggiore è ancora particolarmente impegnativo per una serie di fattori: controindicazioni, effetti avversi, scarsa tollerabilità al trattamento, mancata aderenza terapeutica del paziente, presenza di comorbidità e, soprattutto, basso tasso di risposta.

I risultati dello studio STAR*D (Figura 2) dimostrano che solo la metà dei pazienti risponde ad un trattamento AD di prima linea e una percentuale ancora inferiore, intorno al 30%, ottiene la remissione clinica (Rush, 2004; Trivedi, 2006). Un terzo dei pazienti depressi, anche dopo numerosi tentativi farmacologici, non ottiene mai la guarigione completa (Moller, 2008). Data la limitata efficacia degli AD, è in corso la ricerca di approcci terapeutici innovativi.

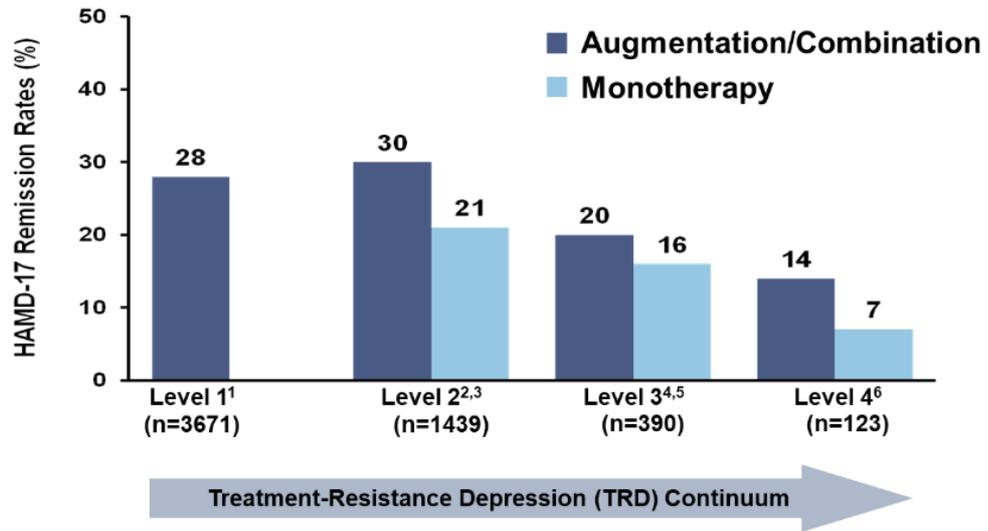


Figura 2: *Studio STAR*D* (Rush, 2004; Trivedi, 2006).

Stimolazione magnetica transcranica

Introduzione

All'inizio degli anni Ottanta Merton e Morton dimostrarono che una stimolazione elettrica ad alto voltaggio applicata sul cuoio capelluto era in grado di attivare la corteccia motoria (Merton e Morton, 1980). Da quel momento la stimolazione elettrica transcranica (TES) è stata ampiamente usata per studiare le vie nervose centrali motorie in soggetti sani e in pazienti affetti da patologie neurologiche (ad esempio, sclerosi multipla, ictus, ecc.). Tuttavia, l'elevata resistenza esercitata del cuoio capelluto e dalle ossa determina che la maggior parte della corrente erogata fluisca attraverso la cute e i tessuti sottocutanei causando l'attivazione delle fibre nocicettive e la contrazione dei muscoli dello scalpo.

Cinque anni dopo, Barker e i suoi colleghi furono i primi a dimostrare che la neurostimolazione era possibile utilizzando il principio dell'induzione elettromagnetica di Michael Faraday (Barker, 1985). Questo nuovo metodo è stato chiamato stimolazione magnetica transcranica (TMS) e si è rivelato completamente indolore.

Principi e parametri fisici

Con la TMS, grazie ad un campo magnetico generato in una bobina posta sullo scalpo, s'induce un campo elettrico a livello della corteccia cerebrale (legge di Faraday: una corrente elettrica in uno stimolatore produce un campo magnetico, e il cambio di campo magnetico induce un flusso di corrente nei conduttori vicini, inclusi i tessuti umani). Si genera quindi una depolarizzazione neuronale e, conseguentemente, dei potenziali d'azione motori (MEP) che possono essere registrati con elettrodi di superficie posti su muscoli target (Hallett, 2000).

La circolazione di una corrente impulsiva di elevata intensità all'interno del coil genera un campo magnetico di 1-2 Tesla che a sua volta induce una corrente impulsiva ad una distanza di 1-2 cm dalla superficie del coil nel momento in cui questo è posizionato su un secondo conduttore (scalpo).

Rispetto alla corrente elettrica, il campo magnetico è attenuato solo minimamente dai tessuti interposti (cute, osso, liquor).

Il variare del campo magnetico generato dalla variazione di corrente, di per sé non ha alcun effetto sull'attivazione dei neuroni. Per generare a sua volta un flusso di corrente indotto all'interno del tessuto nervoso sono necessarie due condizioni: che il campo magnetico sia di intensità sufficiente e che il campo magnetico si modifichi in intensità in un tempo estremamente breve (in presenza di un campo magnetico che si modifica lentamente o che è stazionario non si produce alcuna eccitazione del tessuto nervoso). Lo stimolatore consiste in un trasduttore (coil) il quale è collegato a un sistema ad alto voltaggio (400V-3kV) e ad alta corrente (4kA-20kA) (Jalinous, 1991). Lo stimolatore produce un forte campo magnetico perpendicolare al coil. Il campo magnetico indotto raggiunge la massima intensità di 1-2,5 Tesla in un tempo molto breve (<1 ms.). Quando al coil si interpone un secondo conduttore (scalpo), al suo interno si genera un campo elettrico che è orientato perpendicolarmente al campo magnetico ed ha una direzione opposta rispetto a quella nel coil.

Poiché il cervello non è omogeneo e le correnti indotte e i loro percorsi nei tessuti intracranici sono distorte da differenze locali nella conduttività tissutale, la distribuzione esatta della corrente può essere solo predetta tramite dei modelli che considerano le proprietà elettriche dei tessuti in prossimità del coil (Yang, 2006). Le differenze intracraniche nella conduttività elettrica sono rilevanti per l'uso diagnostico della TMS. Per stimolare effettivamente i neuroni corticali, il flusso di corrente nel tessuto deve produrre negli assoni corticali, un flusso transmembranale di ioni diretto esternamente sufficientemente forte da depolarizzare la membrana e quindi generare un potenziale d'azione. Inoltre, la relazione spaziale tra la corrente tissutale indotta e gli assoni stimolati determina l'efficacia della TMS nell'indurre potenziali d'azione nei neuroni corticali. Una depolarizzazione effettiva della membrana avverrà preferenzialmente in quei siti dove le derivate spaziali e temporali del campo elettrico indotto sono massime. È stato evidenziato che l'inclinazione assonale è una caratteristica importante per determinare la suscettibilità dei neuroni corticali alla TMS (Maccabee, 1993): la corrente elettrica indotta dalla TMS risulta in una depolarizzazione transmembrana diretta esternamente negli assoni suscettibili all'interno del campo. I potenziali d'azione indotti dalla TMS negli assoni corticali si diffondono agli altri neuroni per via sinaptica, generando una propagazione dell'attivazione neuronale alle aree corticali e subcorticali connesse (Groppa, 2012). Il potenziale eccitatorio viaggia lungo il tratto corticospinale ed i nervi motori periferici generando una risposta motoria che può essere registrata come MEP. È importante

ricordare che a livello neuronale, la stimolazione magnetica eccita i nervi attraverso lo stesso meccanismo della stimolazione elettrica convenzionale. La capacità di penetrazione della TMS è limitata in quanto il campo elettromagnetico indotto si attenua esponenzialmente con l'aumentare della distanza dal coil. Questo significa che l'intensità necessaria per effettuare la stimolazione dell'area motoria aumenta con l'aumentare della distanza tra il coil e l'area motoria. Perciò il coil va posto direttamente sullo scalpo con il piano orizzontale parallelo al capo del soggetto; tale posizionamento minimizza la distanza tra il coil e la corteccia. In ogni caso, tramite la TMS non è possibile eccitare le strutture nervose profonde quali la porzione mediale dei lobi temporali, il talamo o i gangli della base.

La geometria del campo elettrico indotto nel cervello varia in base a diversi parametri fisici. Concettualmente, questi parametri possono essere suddivisi in spaziali e temporali.

Parametri spaziali

Tipo di coil

La forma, la grandezza, l'orientamento del coil, così come la direzione della corrente, sono i principali fattori che determinano l'ampiezza dell'area stimolata.

Esistono coil di forma circolare o a otto (anche detto a farfalla) (Figura 3); per il primo il campo elettrico indotto raggiunge la massima potenza corrisponde al bordo del coil. Una rappresentazione del campo magnetico può essere equiparata alla forma di un ananas rovesciato; è il bordo e non il centro del coil che deve essere posizionato al disopra della regione bersaglio. Il coil a farfalla permette invece una stimolazione più focale. Tale coil consiste in due coil circolari, i quali sono posizionati uno accanto all'altro e collegati in modo che la corrente in ogni coil abbia una direzione opposta all'altra (Jalinous, 1991).

Questo tipo di coil produce la massima densità di corrente nei tessuti sottostanti l'intersezione tra i due coil generando un campo elettrico orientato parallelamente al punto di congiunzione tra i due coil. Quindi, in questo caso, è il centro del coil a dover essere posizionato sul punto da stimolare. La stimolazione relativamente selettiva che è possibile con il coil a farfalla è utile a livello sperimentale, qualora si voglia stimolare un'area ristretta per studiarne il funzionamento oppure quando si vuole stimolare

un'area ristretta ad un'intensità medio-bassa.

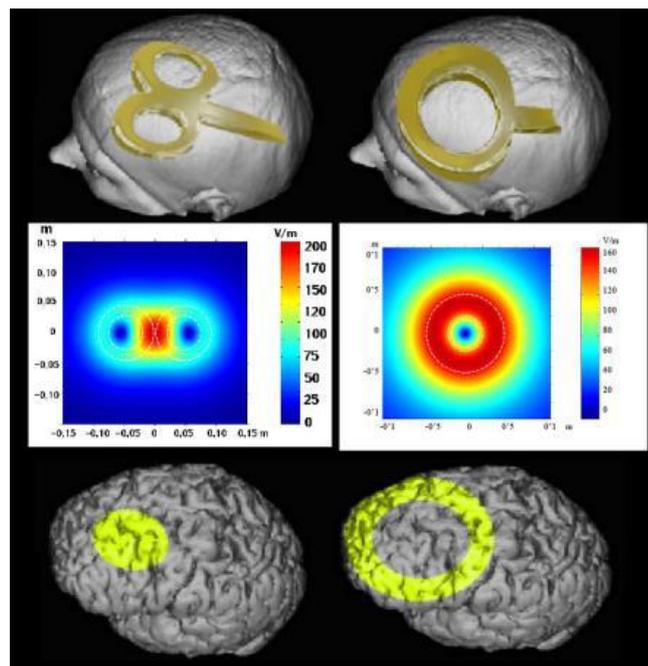
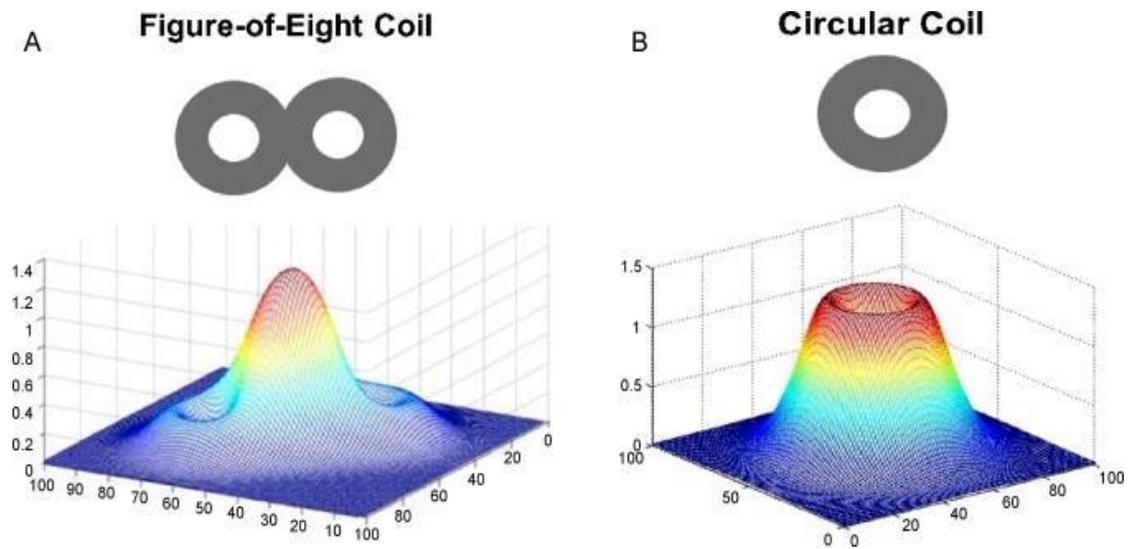


Figura 3: *Tipi di coil utilizzati per la TMS.*

Orientamento del coil

Un altro parametro importante è l'orientamento del coil, ad esempio l'angolo rispetto al punto di stimolazione. Infatti, orientando i dispositivi in diversi modi, è possibile osservare una variazione dell'intensità dello stimolo richiesto per suscitare una risposta

motoria; questo è probabilmente correlato alla variazione interindividuale nell'anatomia corticale (Balslev, 2007).

Intensità

L'intensità di stimolazione è un altro parametro che può influenzare lo spazio del campo elettrico. Diverse intensità possono effettivamente consentire di raggiungere strutture a diverse profondità nel cervello, consentendo di ottenere diversi effetti biologici. In generale, l'intensità del campo elettrico indotto all'interno del cranio è inversamente proporzionale al quadrato della distanza dal sito di stimolazione (Mills, 1987).

Parametri temporali

Forma d'onda

La stimolazione elettrica della corteccia cerebrale genera due onde, chiamate onda D e onda I, registrabili con elettrodi a livello subdurale o intracerebrale. L'onda D deriva dall'attivazione diretta delle cellule neuronali, l'onda I si origina per attivazione sinaptica. Questo avviene sia utilizzando la TES che la TMS, ma con due differenze principali: con la TMS l'onda I è evocata a un'intensità minore di quella necessaria per l'onda D; con la TMS esiste inoltre una direzione preferenziale della corrente per determinare l'attivazione del sistema corticospinale (meglio se lo stimolo magnetico induce nel cervello una corrente elettrica con direzione postero-anteriore e perpendicolare al solco centrale). Queste due principali differenze derivano a loro volta dalle differenze esistenti tra il campo elettrico generato con la TES e quello generato con la TMS; in particolare con la TMS la corrente elettrica è sempre parallela alla superficie dell'encefalo, senza una componente perpendicolare. Ne deriva che la TMS determina l'attivazione neuronale principalmente in modo indiretto attraverso la via sinaptica (Di Lazzaro, 2017).

Frequenza

Gli stimoli con frequenze comprese tra 5 e 20 Hz producono risposte corticali facilitatorie, come indicato dall'abbassamento della soglia di attivazione dei potenziali

evocati motori (Berardelli, 1998). D'altra parte, la stimolazione ripetuta a 1 Hz riduce le risposte corticali (Chen, 1997). È stato anche studiato che nei pazienti depressi, la stimolazione ad alta frequenza (20 Hz) nella corteccia prefrontale sinistra può aumentare il flusso sanguigno cerebrale regionale, mentre la stimolazione a bassa frequenza (1 Hz) ne provoca principalmente la diminuzione (Speer, 2000).

Effetti cumulativi: durata della stimolazione, numero di sessioni

La durata della stimolazione varia in rapporto all'obiettivo clinico. La stimolazione a breve termine consente principalmente il rilevamento di effetti immediati come MEP o "lesioni virtuali" nella corteccia. Al contrario, la stimolazione a lungo termine e le sessioni ripetute nel tempo offrono l'opportunità di osservare effetti più duraturi e, quindi, di utilizzare la TMS a fini terapeutici. Come illustrato nella sezione sugli aspetti neurobiologici, i risultati osservabili a lungo termine sono mediati da meccanismi di adattamento sinaptico e neuroplasticità. In questo senso, la modulazione temporale della stimolazione può consentire di ottenere risultati terapeutici di diversa durata.

Protocolli di TMS

Tipi di stimolazione

La TMS prevede diverse modalità di esecuzione: a singolo stimolo (utile principalmente per la valutazione della funzionalità del fascio cortico-spinale e per il mappaggio corticale), a doppio stimolo (per valutare l'eccitabilità intra-corticale, la modulazione trans-callosale e la modulazione cerebello-corticale) e ripetitiva (utilizzata per modulare le funzioni corticali principalmente a fini terapeutici).

I parametri che consentono di avere delle informazioni sullo stato funzionale del sistema corticospinale e della conduzione dell'impulso lungo il fascio piramidale sono la latenza e l'ampiezza del MEP ed il tempo di conduzione motoria centrale (TCMC); i parametri che valutano l'eccitabilità corticale sono la soglia di attivazione motoria (a riposo o attiva), il periodo silente corticale, l'inibizione e la facilitazione intra-corticale al doppio stimolo.

TMS a singolo impulso (spTMS)

Consiste nel trasmettere singoli impulsi della durata di 250-750 μ s in un intervallo di tempo di almeno 4s tra un impulso e il successivo. In questo modo è possibile depolarizzare i neuroni e ottenere una risposta obiettiva. In generale, questo tipo di tecnica viene utilizzata nel lavoro diagnostico o di ricerca per analizzare l'ampiezza o la latenza dei MP o per studiare la corteccia visiva (Chen, 2008, Di Lazzaro, 2017).

TMS a doppio impulso (ppTMS)

Questa è una modalità di stimolazione in cui due stimoli di diverse ampiezze vengono erogati a intervalli di tempo diversi. Il primo stimolo è chiamato "stimolo condizionale" (CS), mentre il secondo è chiamato "stimolo di prova" (TS). Modulando l'intervallo interstimolo (ISI) e l'intensità, è possibile ottenere risultati diversi in termini di MEP.

TMS Ripetitiva (rTMS)

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) permette di attivare le aree della corteccia motoria primaria attraverso treni d'impulsi che generano dei potenziali d'azione motori. L'effetto di tale attivazione può essere in senso inibitorio o eccitatorio, con una durata variabile nel tempo.

In particolare, l'applicazione di rTMS alle regioni target produce tre tipi di effetti (Valero-Cabrè, 2017):

- Effetti *online*: causati dalla diretta interferenza con l'attività neuronale.
- Effetti *offline*: l'attività corticale dopo la stimolazione rimane alterata per un determinato periodo di tempo.
- Effetti prolungati: grazie a sessioni di stimolazioni ripetute nel tempo è possibile ottenere effetti neuromodulatori di durata maggiore.

La direzione, la durata e la grandezza degli effetti condizionanti sono criticamente dipendenti dalle variabili della stimolazione. Tre fattori influenzano gli effetti della rTMS: la frequenza, l'intensità e la durata dello stimolo (Wasserman, 2002).

Per convenzione una stimolazione a frequenza maggiore di 1 Hz è definita ad alta frequenza (high –frequency rTMS), mentre una stimolazione minore o uguale a 1 Hz è detta a bassa frequenza (low- frequency rTMS).

La rTMS a bassa frequenza è in grado di ridurre l'eccitabilità corticale (aumento della soglia, riduzione dell'ampiezza dei PEM) e tale effetto dura, dopo il termine degli impulsi, per un tempo variabile e correlato alla durata della stimolazione. Questo effetto è stato evidenziato sia nei soggetti sani che in pazienti affetti da malattie neurologiche, come per esempio le distonie. Oltre che un effetto inibitorio diretto sulla corteccia stimolata, diversi studi hanno documentato anche un'inibizione corticale delle aree interconnesse ed un effetto sulla corteccia motoria contro laterale.

L'effetto ottenuto sull'eccitabilità corticale con la rTMS a bassa frequenza può diventare rilevante nel trattamento di numerose patologie psichiatriche e neurologiche in cui il meccanismo fisiopatologico induce un incremento dell'eccitabilità corticale.

La rTMS ad alta frequenza ha un effetto opposto che risulta quindi in un aumento dell'eccitabilità corticale.

Si distinguono principalmente due forme di rTMS:

- **rTMS semplice:** in queste forme ogni singolo impulso è separato da un ISI identico. I vari impulsi possono poi essere erogati in maniera continua nel tempo ad una frequenza di 1 Hz (Figura 4A; rTMS a bassa frequenza, LF rTMS) o possono essere somministrati in treni di 5-10s con frequenza di più di 5 Hz, separati da 50s di pausa (Figura 4B; rTMS ad alta frequenza, HF rTMS).
- **rTMS *patterned*:** l'ISI tra gli stimoli è diverso. Rappresentano nuove modalità di rTMS, tra cui la *quadripulse magnetic stimulation*, *paired associative stimulation* e *theta burst stimulation* (TBS).

Il confronto di questi sei protocolli rTMS ha dimostrato che ciascuno di essi può essere in grado di modulare determinati circuiti eccitatori e inibitori in modo diverso e, quindi, una maggiore conoscenza della rTMS può consentire un trattamento migliore dei disturbi neuropsichiatrici, caratterizzati da connettività anomala in diversi circuiti (Di Lazzaro, 2011). Dei protocolli sopra elencati, la TBS è stata oggetto della nostra ricerca e, pertanto, sarà oggetto di disamina più approfondita.

Theta burst stimulation (TBS)

La TBS è stata progettata per fornire un tipo di stimolazione in grado di modulare la plasticità sinaptica nell'uomo, come era stato fatto negli esperimenti con sezioni dell'ippocampo di animali (Capocchi, 1992). La TBS consiste nell'erogazione di 3 impulsi a bassa intensità e ad alta frequenza (50 Hz) ogni 0,2 secondi o 5 Hz

(corrispondenti alla frequenza delle onde theta ippocampali).

La TBS può essere:

- **TBS intermittente (iTBS)**, nella quale si effettua la stimolazione per 2 secondi con 8 secondi di pausa, somministrando quindi 10 triplette ogni 10 secondi per un tempo di stimolazione totale di circa 3 min, erogando in ciascuna sessione circa 600 impulsi (Cárdenas- Morales, 2010; Suppa, 2016) (Figura 4C);
- **TBS continua (cTBS)**, che consiste nell'applicazione continua di TBS per 40 secondi (Figura 4D).

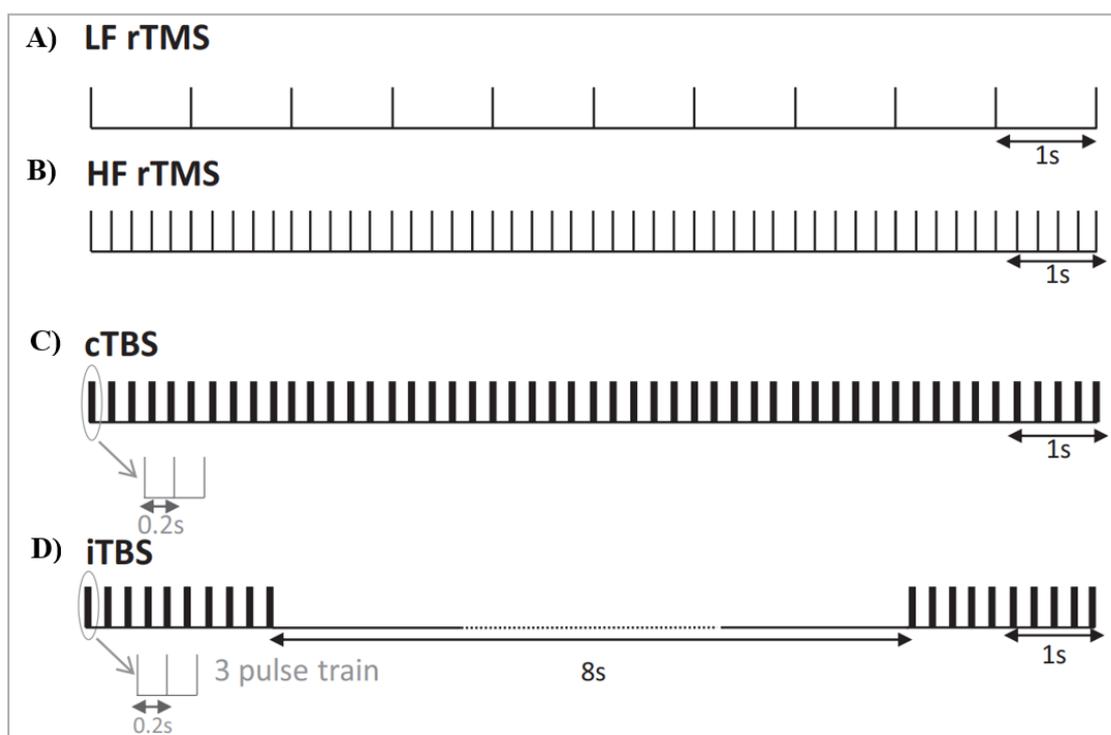


Figura 4: Tipologie di rTMS. **A**, rTMS a bassa frequenza. **B**, rTMS ad alta frequenza. **C**, TBS continua. **D**, TBS intermittente (Klomjai, 2015).

Dagli studi di Huang et al. (Huang, 2005) si concluse che l'iTBS sembra aumentare l'eccitabilità corticale, mentre la cTBS sembra di ridurla.

Il meccanismo con cui ciò sarebbe possibile non è ancora del tutto noto, ma si ipotizza che i diversi parametri temporali delle due metodiche siano in grado di modulare il flusso di ioni calcio a livello post-sinaptico sbilanciando l'equilibrio della sinapsi verso l'eccitazione o l'inibizione (Huang et al., 2011).

Effetti neurobiologici

Gli effetti neurobiologici della rTMS possono essere così riassunti:

- Effetti sull'attività metabolica dei neuroni (McBride et al., 2006)
- Effetti sul rilascio di neurotrasmettitori (Billups & Forsythe, 2002; Cho & Strafella, 2009; Kwon et al., 2016). Alcuni studi hanno dimostrato che la stimolazione della corteccia prefrontale dorsolaterale induce un aumento della dopamina endogena sia nello striato che nell'extrastriato. All'interno di quest'ultima mappano regioni come la corteccia cingolata anteriore e la corteccia orbitofrontale mediale che sono state studiate come bersagli primari di stimolazione nei pazienti con DM.
- Effetti sul buffering del calcio (Rizzuto, 2012). La regolazione delle vie di segnalazione calcio-dipendenti giocherebbe un ruolo cruciale nell'attivazione della plasticità sinaptica attraverso meccanismi simili a quelli del potenziamento sinaptico noti come long-term potentiation (LTP) (Gersner, 2011; Hoogendam, 2010).
- Effetti sulla plasticità sinaptica (Tang e Zucker, 1997; Kang, 2008; Cai, 2011) attraverso il già citato incremento del flusso di ioni calcio, l'aumento dell'esposizione dei recettori NMDA a livello post-sinaptico e i fenomeni di rimodellamento morfologico delle sinapsi noti come "metaplasticità", ovvero una forma di adattamento per la quale l'attività sinaptica antecedente definisce la modalità con la quale la sinapsi verrà cambiata, una forma di "plasticità della plasticità sinaptica" (Abraham & Bear, 1996; Cirillo, 2017). In base a questo fenomeno, una iniziale stimolazione (priming) potrebbe riuscire a influenzare lo stato di eccitabilità corticale iniziale e, di conseguenza, gli effetti derivanti dalle stimolazioni successive.
- Effetti sul BDNF (Ogiue-Ikeda, 2003): l'esposizione prolungata a rTMS (5 giorni con una pausa di 2 giorni-11 settimane) aumenta significativamente i livelli di mRNA del BDNF nell'ippocampo e nella corteccia parietale e piriforme (Muller, 2000). Tali effetti sulla produzione di fattori neurotrofici indotti dalla rTMS possono spiegare i benefici neuroprotettivi e neuroplastici della rTMS a livello ippocampale (Lisanby & Belmaker, 2000).
- Effetti neuroendocrini attraverso la modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-

surrene e la riduzione dei livelli di cortisolo (Baeken, 2014). Dalle osservazioni in vitro risulterebbe che la rTMS sulla DLPFC, agendo sulle risposte neuroinfiammatorie, potrebbe prevenire la morte neuronale e ripristinare una corretta omeostasi cerebrale (Grehl, 2015).

- Effetti neuroprotettivi e antinfiammatori indagati in pazienti con lesioni cerebrovascolari e nella riabilitazione post-ictus (Grant, 1994)
- Effetti di modificazione dell'espressione genica attraverso l'attivazione del fattore nucleare CREB e l'induzione dell'espressione dei geni precoci immediati (immediate early genes: IEGs), una classe di fattori di regolazione genetica attivati transitoriamente in seguito a stimolazione neuronale (Sagar, 1988).

Neuronavigazione

Quando si eseguono sessioni TMS ripetute nel tempo, è importante stimolare ogni volta lo stesso target corticale. Mentre in alcune aree è relativamente facile riconoscere un oggetto di interesse per i suoi effetti indotti dallo stimolo, come la contrazione muscolare quando viene stimolata la corteccia motoria primaria, in altre aree è impossibile sfruttare questo fenomeno. Un classico esempio di questo problema è la stimolazione della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), che è il target principale nella maggior parte degli studi sull'impiego della TMS nel trattamento della depressione maggiore. Il metodo più semplice ed economico per standardizzare la stimolazione di quest'area è la "regola dei 5 cm" (Pascual-Leone & Hallett, 1994) e il sistema internazionale EEG 10-20, tecnica recentemente introdotta grazie all'algoritmo sviluppato da Beam e colleghi (Beam, 2009). A causa dell'elevata variabilità interindividuale nell'anatomia corticale, i metodi che utilizzano i punti di riferimento del cuoio capelluto per definire una regione corticale specifica possono essere imprecisi. Di conseguenza, vengono impiegate tecniche di neuronavigazione che consentono il riconoscimento del target direttamente dalla corteccia cerebrale e non dalla superficie cutanea (Figura 5) e garantiscono quindi una posizione più corretta della spirale e, soprattutto, una migliore ripetibilità. Il metodo più utilizzato fino ad oggi è la neuronavigazione stereotassica frameless (Herwig, 2001). Grazie a questa tecnica è possibile identificare le coordinate del punto di stimolazione in base alle immagini ottenute in risonanza magnetica, evitando così la necessità di affidarsi al casco (telaio) per fissare il cranio del paziente. In particolare, la neuronavigazione

stereotassica frameless prevede l'integrazione su un sistema di coordinate comune delle immagini dell'encefalo del paziente acquisite tramite risonanza magnetica strutturale, solitamente con sequenze pesate T1, con le informazioni spaziali inerenti alla posizione del cranio e della bobina registrate tramite una camera-sensore di posizione. In questo modo, viene garantito un collegamento virtuale tra le ricostruzioni in MRI e la posizione in tempo reale della bobina sullo scalpo del paziente.

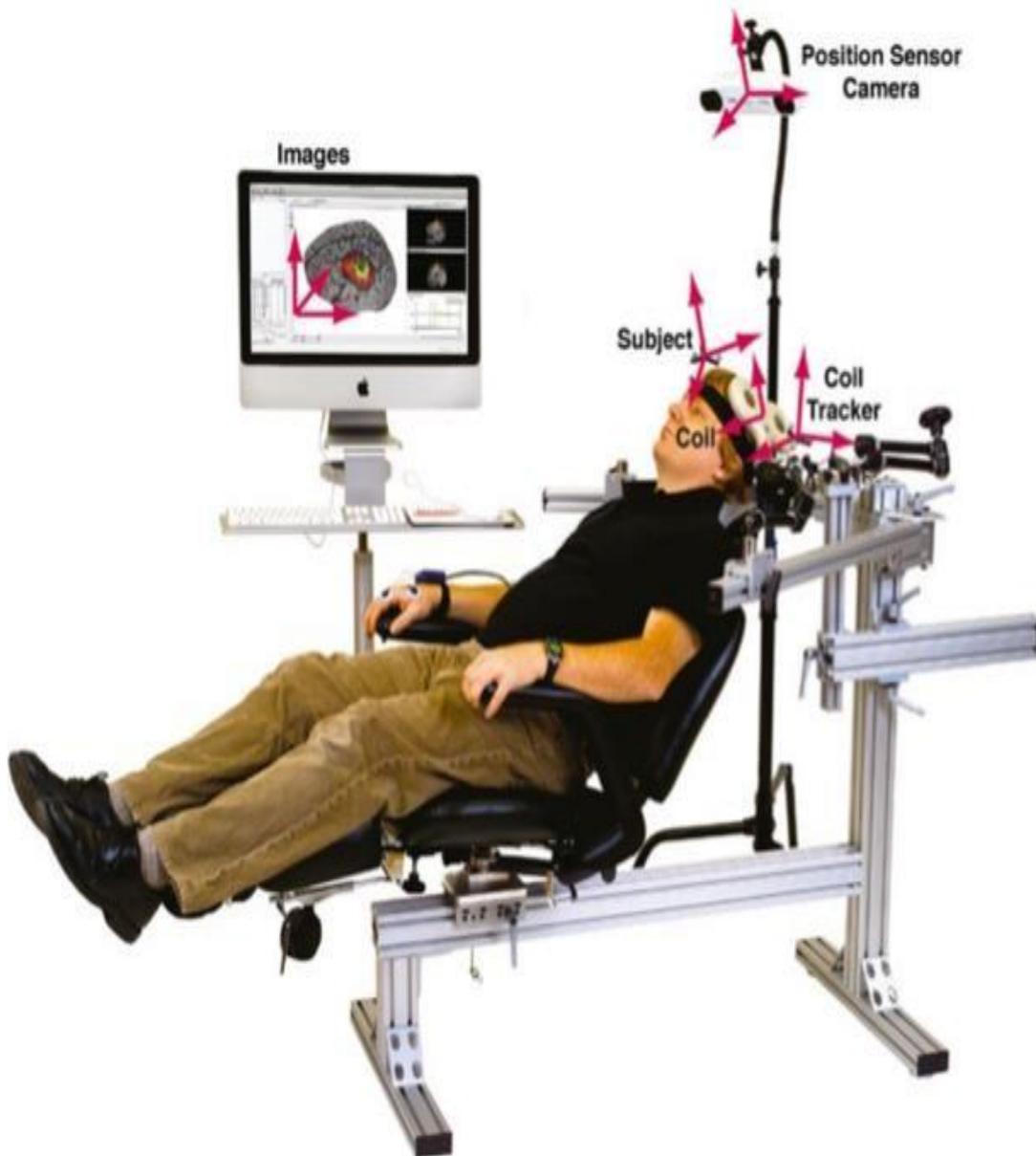


Figura 5: *Setting tipico di un sistema di neuronavigazione stereotassica frameless.*

Target di stimolazione nella depressione

Già negli anni '90, i ricercatori hanno suggerito che la rTMS potrebbe essere in grado di produrre miglioramenti clinici nella DM attraverso la modulazione dell'attività cerebrale aberrante associata a tale condizione (George, 1995). In particolare, nella DM vi è una ridotta attività nella DLPFC di sinistra e un'attività relativamente aumentata nella DLPFC destra (Henriques, 1991; Levi, 2007; De Raedt, 2015). Tali aree sono coinvolte nelle attività cognitive (working memory, flessibilità cognitiva e pianificazione) e, attraverso le connessioni con la corteccia prefrontale ventromediale, nell'autoriflessione e nell'autocoscienza e, attraverso le connessioni con il circuito dell'amigdala, con i processi emozionali (Cheng-Ta, 2014; De Raedt, 2015). È stato dimostrato che l'asimmetria dell'attività corticale prefrontale (PFC) è correlata alla gravità di alcuni sintomi della depressione e può essere normalizzata in seguito a trattamento antidepressivo (Gollan, 2014).

Studi di neuroimaging hanno rivelato che i benefici antidepressivi della rTMS sono associati alla modulazione dell'attività di entrambe le aree e della connettività di reti neurali più ampie (Anderson, 2016; Philip, 2018) (Figura 6).

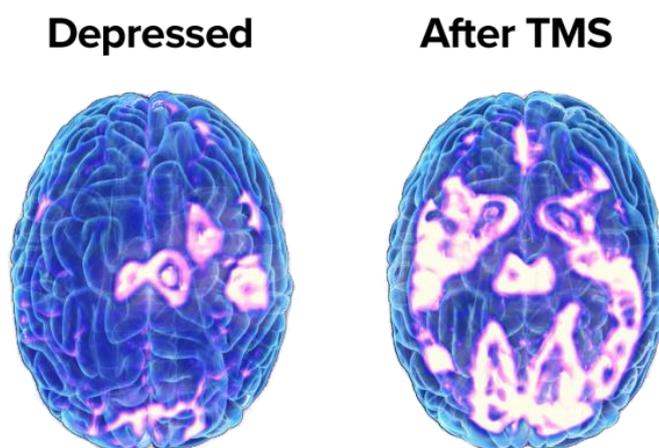


Figura 6: Le tecniche di imaging cerebrale (nell'immagine, scansioni PET) hanno rivelato che la depressione è associata ad un'attività asimmetrica nelle aree della PFC, con relativa ipoattività nella parte sinistra e iperattività nella parte destra. La TMS è in grado di stimolare regioni cerebrali ipoattive in individui con depressione.

rTMS e iTBS nel trattamento della depressione

Studi multicentrici su larga scala e meta-analisi effettuate negli ultimi 20 anni hanno confermato la sicurezza e l'efficacia della rTMS a carico della corteccia prefrontale dorsolaterale di sinistra (IDLDFC) nella depressione farmaco-resistente (Treatment-Resistant Depression: TRD) (George, 2010; O'Reardon, 2007; Brunoni, 2017), con tassi di risposta variabili tra il 30,6 e il 64,7% (Shelton, 2010). Pertanto, nel 2008 la TSM è stata approvata negli Stati Uniti dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento della TRD (McClintock, 2018) e nel 2020 le linee guida europee hanno riportato un livello di evidenza "A" per l'utilizzo dell'HF rTMS sulla DLPFC sinistra (Lefaucheur, 2020).

Il protocollo convenzionale di rTMS approvato dalla FDA richiede stimolazioni di 37,5 minuti a 10 Hz ripetute giornalmente per 4 settimane (O'Reardon, 2007). Sessioni di simile durata hanno un notevole impatto in termini di accessibilità, efficacia, costi e compliance al trattamento. Inoltre, precedenti ricerche sull'applicazione della rTMS nella DM hanno evidenziato che esiste un effetto dose-risposta. I continui progressi tecnologici hanno reso possibile lo sviluppo di un nuovo protocollo di TMS ripetitiva, noto come Theta Burst Stimulation (TBS) che eroga un numero maggiore di stimoli, a frequenze più alte e in un tempo più breve (Di Lazzaro, 2008; Huang, 2005; Suppa, 2016). La TBS è un protocollo di durata più breve rispetto ai protocolli standard di rTMS ed ha dimostrato di indurre effetti consistenti e durevoli a carico della corteccia motoria (Huang, 2005).

In particolare, la TBS intermittente (iTBS) eroga 600 impulsi in soli 3 minuti ma mostra effetti eccitatori simili o più potenti rispetto alla stimolazione convenzionale a 10 Hz (Di Lazzaro, 2011).

Una meta-analisi del 2017 su 221 soggetti con DM sottoposti a TBS, ha indagato le variazioni del punteggio della HAM-D pre-post stimolazione e i tassi di risposta, remissione e *dropout*, evidenziando un miglioramento significativo della sintomatologia depressiva nei pazienti trattati con TBS rispetto a *sham*, sebbene i gruppi non differissero in termini di tassi di remissione e *dropout* (Berlim, 2017).

In un recente studio pubblicato sulla rivista *Lancet*, che ha coinvolto ben 414 pazienti affetti da TRD, sono state somministrate 20 stimolazioni di iTBS ripartite in 4 settimane consecutive (una stimolazione al giorno per 5 giorni consecutivi a settimana) con un numero di stimoli pari a 600 per sessione (per un totale di 12.000 stimoli in 4

settimane) (Blumberger, 2018). Tale studio, il più grande di stimolazione cerebrale non invasiva mai effettuato, ha dimostrato in un campione numeroso la non inferiorità in termini di efficacia e di sicurezza della iTBS rispetto alla rTMS standard (Holzer, 2010), come già era emerso in altri studi preliminari su popolazioni di pazienti quantitativamente più ristrette (Bakker, 2015; Li, 2014; Chistyakov, 2010; Holzer, 2010). Uno dei vantaggi del protocollo iTBS testato è che richiede tempistiche molto più brevi per ciascuna seduta. Infatti, per il trattamento della DM, una sessione rTMS convenzionale dura circa 37,5 minuti, mentre una sessione iTBS dura solo circa 3 minuti (Blumberger, 2018). Tuttavia, poiché il protocollo iTBS standard prevede sessioni giornaliere protratte per quattro settimane, la lunga durata complessiva del trattamento incrementa i costi sanitari ed il rischio di discontinuazione terapeutica.

Dai protocolli iTBS standard ai protocolli di iTBS accelerata

Al fine di abbreviare il periodo di stimolazione, ridurre il numero di giorni necessari per completare un ciclo di trattamento, ottenere una maggiore aderenza terapeutica, ottimizzare le risorse sanitarie, anticipare l'insorgenza dell'effetto e incrementare le risposte cliniche, i ricercatori hanno proposto di utilizzare protocolli di iTBS accelerata, di aumentare cioè il numero di sessioni eseguite giornalmente (Brunoni, 2017).

Uno degli obiettivi condivisi della ricerca è quello di definire un protocollo "accelerato" ottimale di iTBS che abbia, a parità di sicurezza, efficacia pari o superiore al paradigma classico di 4 settimane di stimolazione testato da Blumberger (Lefaucheur, 2020).

Già nel 2014, George et al. aveva effettuato uno studio randomizzato controllato con *sham* che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di un protocollo costituito da 9 sessioni di 10 Hz-rTMS della DLPFC sinistra (6000 impulsi per sessione) eseguite nell'arco di 3 giorni (3 sessioni al giorno) in 41 pazienti ricoverati per tentativo di suicidio. Il grado di ideazione suicidaria è diminuito sia nel gruppo sottoposto a trattamento attivo che a trattamento *sham*, ma con una tendenza ad una riduzione più rapida dopo rTMS reale. Più recentemente, un protocollo accelerato di iTBS diretto sulla DLPFC è stato sperimentato in un gruppo di 50 pazienti affetti da TRD per valutare la riduzione del rischio suicidario stimato mediante scale psicometriche. In questo studio sono state

erogate 5 stimolazioni al giorno per 4 giorni consecutivi (numero di stimoli pari a 1620 per sessione), per un totale di 20 stimolazioni iTBS. Il protocollo si è dimostrato sicuro e ben tollerato ed ha determinato una rapida e significativa riduzione del rischio suicidario nei pazienti trattati, non correlato tuttavia né alla risposta antidepressiva né al fatto di aver ricevuto il trattamento attivo o quello *sham* (non attivo), probabilmente per l'influenza di un consistente effetto placebo (Duprat 2016; Desmyter, 2016). In un ulteriore studio, condotto su soli 6 pazienti affetti da TRD severa, sono state somministrate 10 stimolazioni al giorno ripartite in 5 giorni consecutivi per un totale di 50 stimolazioni iTBS, con un numero di stimoli pari a 1800 per sessione (per un totale di 18000 stimoli al giorno e di 90000 stimoli in 5 giorni), ottenendo un marcato effetto antidepressivo in assenza di reazioni avverse di rilievo segnalate (Williams, 2018).

Ulteriore evidenza giunge dallo studio di Fitzgerald et al. che ha confrontato in una popolazione di 74 pazienti con TRD il protocollo rTMS a 10 Hz standard (5 sessioni giornaliere a settimana per 4 settimane) con un protocollo accelerato iTBS, (3 stimolazioni iTBS al giorno per 3 giorni nella settimana 1; 3 stimolazioni al giorno per 2 giorni nella settimana 2; 3 stimolazioni in 1 giorno nella settimana 3 e nella settimana 4), riportando un effetto clinico sovrapponibile tra le due metodiche (Fitzgerald, 2020). Chen et al. ha condotto uno studio a tre bracci, in singolo cieco, randomizzato, controllato, multicentrico su una popolazione di 300 pazienti con TRD confrontando iTBS bilaterale accelerata (in un programma intensivo di 10 giorni, erogando un totale di 24.000 stimoli) applicata sulla DLPFC all'80% o al 120% della soglia motoria a riposo e rTMS unilaterale sulla IDLPFC a 10 Hz. Il tasso complessivo di risposta al trattamento è stato del 43,7% e il tasso di remissione è stato del 28,2%. I risultati hanno dimostrato che la iTBS è efficace e sicura nella TRD; che la iTBS bilaterale accelerata all'80% RMT e al 120% RMT si è rivelata ugualmente efficace; che la iTBS accelerata non ha prodotto un effetto antidepressivo più rapido rispetto alla rTMS (Chen, 2021). Bulteau et al. ha confrontato l'efficacia di rTMS a 10 Hz e iTBS (una sessione di 600 impulsi al giorno per 4 settimane, per un totale di 20 sessioni) sulla IDPLFC in 60 pazienti con TRD. I tassi di risposta sono stati del 36,7% e del 33,3% e i tassi di remissione del 18,5% e del 14,8%, rispettivamente nei gruppi iTBS e rTMS a 10 Hz (Bulteau, 2022).

I dettagli dei principali studi basati sull'impegno della TMS nel trattamento della DM, inclusi i parametri di stimolazione, sono mostrati nella Tabella 4.

In conclusione, i protocolli accelerati sembrano essere sicuri e ben tollerati nei pazienti con DM (Baeken, 2017). I dati sulla loro efficacia sono incoraggianti (George, 2014; Williams, 2018), ma le evidenze disponibili sono ancora limitate (Lefaucheur, 2020). Infatti, ad oggi, sono stati pubblicati solo pochi studi controllati con *sham* su protocolli iTBS accelerati nella DM. Inoltre, la grande eterogeneità nei risultati e nelle metodologie (profili clinici dei pazienti, tipi di sintomi trattati, misure di *outcome*, parametri di stimolazione, ecc.) non ha finora consentito di arrivare alla definizione di un protocollo accelerato ottimale e di fornire quindi raccomandazioni puntuali sull'impiego della iTBS accelerata nel trattamento della DM (Lefaucheur, 2020). Infine, restano da chiarire le basi neurali degli effetti del trattamento, con particolare riguardo ai meccanismi fisiologici che sottendono la plasticità sinaptica che si ritiene siano indotti dalla TMS (Herrero, 2021).

Tabella 4: *Principali studi basati sull'impegno della TMS nel trattamento della DM.*

Study	Randomized (Y/N)	Sham-controlled (Y/N)	Sample (n)	Treatment Protocol	Brain Target	Duration (weeks)	Sessions	MT (%)	Pulses/session	Scale	Main Diagnosis	Resistant MD
Chenga-Ta et al, 2014	Y	Y	30	iTBS	IDLPCF	2	10	80% aMT	1800	HDRS-17	Unipolar MD	Yes, >=2 AD
Plewnia et al, 2014	Y	Y	32	Bilateral TBS	IDLPCF + rDLPCF	6	30	80% aMT	1200	HDRS-17	Unipolar MD	N/A
Prasser et al, 2015	Y	Y	37	Bilateral TBS	IDLPCF + rDLPCF	3	15	80% aMT	2400	HDRS-21	Unipolar MD and Bipolar MD	N/A
Chistyakov et al, 2015	Y	Y	29	cTBS	rDLPCF	2	10	100% aMT	3600	HDRS-21	Unipolar MD and Bipolar MD	Yes, >=1 AD
Duprat et al, 2016	Y	Y	47	iTBS	IDLPCF	1	20	110% aMT	1620	HDRS-17	Unipolar MD	Yes, >=1 AD
Chenga-Ta et al, 2020	Y	Y	70	iTBS	IDLPCF	2	10	80% aMT	1800	HDRS-17	Unipolar MD	Yes, >=1 AD
Blumberger et al, 2018	Y	N	209	iTBS	IDLPCF	4	20	120% aMT	600	HDRS-17	Unipolar MD	Yes, >=2 AD
George et al, 2014	Y	Y	41	10 Hz rTMS	IDLPCF	3 days	9	80% aMT	6000	HDRS-17	Unipolar MD	N/A
Williams, 2018	Y	Y	6	iTBS	IDLPCF	5 days	50	80% aMT	1800	HDRS-17	Unipolar MD	Yes, >=2 AD
Fitzgerald et al, 2020	Y	N	36	iTBS	IDLPCF	4	21	120% aMT	600	MADRS	Unipolar MD and Bipolar MD	Yes, >=2 AD
Chen et al, 2021	Y	Y	300	iTBS	IDLPCF	10 days	9	80% aMT	2000	HDRS-17	Unipolar MD	Yes, >=2 AD
Bulteau et al, 2022	Y	Y	60	iTBS	IDLPCF	4	20	80% aMT	600	HDRS-17	Unipolar MD	Yes, >=2 AD

Abbreviazioni: AD: Farmaco antidepressivo; aMT: Soglia motoria attiva; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MD: Depressione maggiore; MT: Soglia motoria; N/A: Non disponibile; rMT: Soglia motoria a riposo; rDLPCF: Corteccia prefrontale dorsolaterale destra; IDLPCF: Corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra.

Scopo della tesi

Il presente studio si propone di valutare la fattibilità, la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia di due protocolli di iTBS accelerata come trattamento aggiuntivo alla terapia psicofarmacologica, in un campione di pazienti affetti da depressione maggiore unipolare.

Gli obiettivi dello studio sono stati così suddivisi:

- **Obiettivi primari:** 1) Misura dell'efficacia (*effect-size*) dei due protocolli accelerati in termini di riduzione percentuale del punteggio alla Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (Hamilton, 1967) a quattro settimane di distanza dal trattamento rispetto al valore iniziale, con confronto tra i due protocolli e con il placebo. 2) Studio sistematico della fattibilità, della tollerabilità e della sicurezza dei due protocolli (valutato mediante misure di compliance, raccolta di dati relativi a tollerabilità e sicurezza e registrazioni elettroencefalografiche (EEG) effettuate all'inizio e al termine del trattamento). 3) Analisi EEG di confronto degli effetti della stimolazione attiva vs. stimolazione *sham* (placebo) e degli effetti dei due protocolli accelerati in termini spettrali, topografici e di connettività.
- **Obiettivi secondari:** 1) Variazione in percentuale a quattro settimane di distanza dal trattamento rispetto al valore iniziale, con confronto tra i due protocolli e rispetto al placebo, dei punteggi della seguente batteria di scale psicometriche: Beck Depression Inventory (BDI) (Beck, 1961), Beck Hopelessness Scale (BHS) (Beck, 1988), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall, 1962), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse, 1988), Global Assessment of Functioning (GAF) (Jones, 1995), Resilience Scale (RS) (Wagnild & Young, 1993), Depression Anxiety Stress Scales Short Version (DASS-21) (Antony, 1998), State-Trait Anxiety Inventory Y1 e Y2 (STAI Y1 e STAI Y2) (Spielberg, 1970), Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) (Hamilton, 1959), Vital Poverty Scale (Siracusano, 2018), Clinical Global Impression (CGI) (Guy, 1976).

Materiali e metodi

Campione

Lo svolgimento di questo studio prevede il reclutamento di una popolazione di 128 soggetti.

Dal luglio 2020 è stato reclutato un campione di 74 pazienti con depressione maggiore unipolare afferenti al Servizio di Psichiatria della Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma. Di essi, 10 pazienti sono stati esclusi dallo studio per: mancata partecipazione a più di un giorno di trattamento su 5 per impegni personali (4 pazienti); sospensione arbitraria del trattamento per il timore di effetti collaterali (2); miglioramento clinico dopo la prima settimana di trattamento, per cui hanno prematuramente interrotto la loro partecipazione allo studio (2 pazienti); esordio di altre condizioni cliniche che potevano compromettere l'esito dello studio (2 pazienti). Dei 64 pazienti restanti, la popolazione che è stata inclusa nell'analisi qui esposta è composta da 60 soggetti, cioè da coloro che, al momento dell'elaborazione della presente tesi, avevano completato il trattamento ed il follow-up (valutazioni cliniche ed EEGrafiche).

La natura e le finalità della ricerca sono state esposte ai partecipanti, ottenendo da ciascuno di essi l'adesione allo studio attraverso un consenso informato scritto approvato dal Comitato Etico dell'Università Campus Bio-Medico di Roma, in accordo con la Dichiarazione di Helsinki (1996).

I criteri di inclusione applicati sono stati: età > 18 anni, diagnosi di depressione maggiore unipolare, HAM-D > 13 all'arruolamento (depressione moderata), abilità nel fornire il consenso informato.

I criteri di esclusione applicati sono stati: controindicazioni alla TMS ripetitiva (epilessia, presenza di pacemaker o di impianti metallici incompatibili con RM encefalo, storia di trauma cranico commotivo o di sincopi sospette per epilessia, emorragia cerebrale), gravidanza in atto, presenza di sintomi psicotici, presenza di depressione bipolare, ideazione suicidaria che ha richiesto ospedalizzazione o tentativo di suicidio nei 3 mesi precedenti all'arruolamento, diagnosi di dipendenza da sostanze stupefacenti, diagnosi di demenza o altro deficit cognitivo preesistente, comorbidità che potessero compromettere i risultati dello studio.

Durante la sperimentazione è stata consentita la prosecuzione della terapia psicofarmacologica eventualmente in atto, che è stata mantenuta stabile nelle quattro settimane precedenti l'inizio del protocollo. Pena l'esclusione dallo studio, i pazienti sono stati invitati a non apportare modifiche posologiche o farmacologiche allo schema terapeutico in atto, che hanno proseguito invariato per tutto il periodo in cui venivano fornite le stimolazioni.

Tutti i soggetti arruolati nello studio sono stati sottoposti a colloquio clinico e a somministrazione di test psicometrici per valutazione anamnestica e clinica.

Valutazione anamnestica

Mediante colloquio clinico è stata realizzata un'accurata raccolta dell'anamnesi, riportata in una scheda personale di raccolta dati (Case Report Form), con particolare attenzione a:

- Dati demografici (cognome, nome, sesso, data di nascita, età al momento del trattamento, titolo di studio, occupazione/invalidità).
- Dati antropometrici (peso, altezza, BMI (Body Mass Index), preferenza manuale).
- Anamnesi patologica remota e prossima.
- Anamnesi psichiatrica (età al momento dell'esordio psicopatologico, durata della malattia, numero di episodi depressivi, durata dell'episodio depressivo attuale, eventuali comorbilità psichiatriche, familiarità per depressione maggiore, precedenti ricoveri psichiatrici, numero di psicoterapie fallite, eventuali stimolazioni cerebrali già effettuate nel passato).
- Anamnesi farmacologica (pregresse terapie psicofarmacologiche e terapia psicofarmacologica in atto).
- Eventuali esami di neuroimaging eseguiti.

Valutazione clinica

Al momento dell'arruolamento sono state somministrate le seguenti scale psicometriche: Inventario delle esperienze traumatiche (TEC) (Nijenhuis, Van der Hart e Vanderlinden, 1996) per indagare retrospettivamente eventi di vita traumatici, DSQ-40 (Defense Style Questionnaire-40) (Andrews, 1993) per esplorare gli stili difensivi personali e PQ-16 (Prodromal Questionnaire-16) (Ising, 2012) per valutare gli stati mentali a rischio di esordio psicotico (UHR: Ultra High Risk of Developing

Psychosis).

Al momento dell'arruolamento e in corrispondenza di ognuno dei *timepoints* di rivalutazione, è stata somministrata la seguente batteria di scale psicometriche: HAM-D, BPRS, GAF, HAM-A e CGI per valutare rispettivamente la severità della depressione, la psicopatologia globale, il livello di funzionamento, i sintomi ansiosi in comorbidità e la gravità globale. Inoltre, è stato chiesto ai pazienti di compilare le seguenti scale psicometriche: BDI (scala psicometrica self-report che indaga l'umore soggettivamente percepito nella settimana precedente), PSQI (che indaga la qualità del sonno), BHS (che indaga la disperazione, la perdita di speranza o *hopelessness*), RS (che indaga il grado di resilienza personale), DASS-21 (che indaga i livelli di depressione, ansia e stress soggettivamente percepiti), STAI Y1 e la STAI Y2 (che indagano rispettivamente l'ansia di stato e l'ansia di tratto), la Vital Poverty Scale (che indaga la "povertà vitale", definita da una condizione di restrizione relazionale, valoriale ed affettiva).

Parametri di stimolazione

Le sessioni di stimolazione sono state svolte presso l'Unità di Ricerca di Neurofisiologia e Neuroingegneria dell'Interazione Uomo-Tecnologia (NeXTlab) del Dipartimento di Medicina dell'Università Campus Bio-Medico di Roma.

I due protocolli di stimolazione con iTBS hanno previsto entrambi come target di stimolazione la DLPFC sinistra con intensità posta all'80% della soglia motoria a riposo (RMT) calcolata dopo stimoli con spTMS sulla corteccia motoria sinistra nel punto di rappresentazione del muscolo adduttore breve del pollice.

Il pattern di stimolazione è consistito in triplette di stimoli a 50Hz ripetute ogni 5Hz, ovvero 2 secondi di stimolazione e 8 secondi di pausa. Terminata una sessione si attendevano 60 minuti prima di effettuare la successiva.

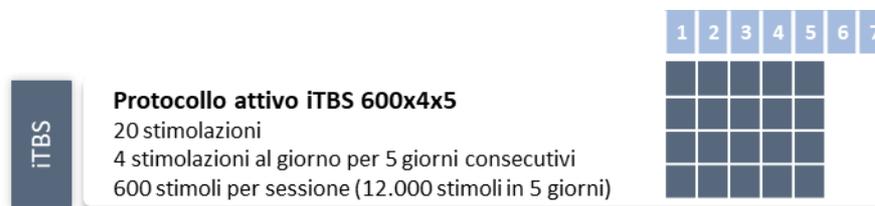
Come stimolatore è stato utilizzato il Repetitive transcranial magnetic stimulator (DuoMAG XT rTMS system) (Rogue Resolutions). La bobina era una figura a otto di 70 mm con sistema di raffreddamento integrato.

La DLPFC sinistra è stata individuata attraverso il sistema di neuronavigazione Softaxic Optic 3.4 con tracciatore ottico Polaris Vicra – NDI, ed è stata quindi marcata con un pennarello sullo scalpo del paziente per assicurare di stimolare con buona precisione sempre lo stesso punto.

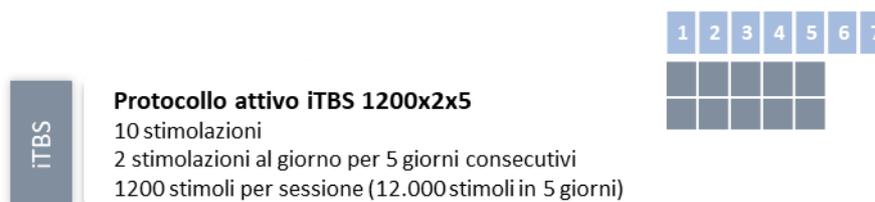
Protocolli di stimolazione

Sono stati somministrati i seguenti protocolli accelerati, entrambi della durata totale di 5 giorni, differenti tra loro per la quantità di stimoli erogati per ogni sessione e per il numero di sessioni per giorno:

- **iTBS 600x4x5:** sono state effettuate 20 sessioni di stimolazione, ciascuna della durata di 3 minuti e 9 secondi, suddivise in 4 sessioni al giorno per 5 giorni consecutivi. Gli impulsi erogati sono stati 600 per sessione, ovvero 2400 al giorno, per un totale di 12.000 in 5 giorni.



- **iTBS 1200x2x5:** sono state effettuate 10 sessioni di stimolazione, ciascuna della durata di 6 minuti e 18 secondi, suddivise in 2 sessioni al giorno per 5 giorni consecutivi. Gli impulsi erogati sono stati 1200 per sessione, ovvero 2400 al giorno, per un totale di 12.000 in 5 giorni.



Disegno sperimentale

Per valutare accuratamente l'efficacia dei due protocolli di stimolazione, è stato adottato un disegno sperimentale a tipo crossover, controllato con stimolazione *sham*, in doppio cieco.

Nel disegno crossover, ciascuno dei due trattamenti attivi è stato confrontato con una

stimolazione *sham* (placebo, ovvero una stimolazione non attiva), durante la quale non è stata erogata una vera stimolazione corticale.

La condizione di cieco si è basata sui due seguenti elementi:

1. La valutazione degli effetti del trattamento è stata eseguita da un operatore diverso rispetto a colui che ha somministrato la stimolazione. L'unico soggetto a poter conoscere a quale trattamento stesse venendo sottoposto il paziente era l'operatore responsabile della neuronavigazione e dell'erogazione delle stimolazioni.
2. Il paziente non era in grado di distinguere tra stimolazione attiva e stimolazione *sham*. Poiché la stimolazione iTBS è accompagnata da un suono caratteristico, al fine di mantenere il trattamento in cieco per i pazienti, in caso di iTBS *sham* un coil disattivo era posizionato al livello della DLPFC sinistra ed un altro coil attivo era collocato a distanza dallo scalpo ed avviato per produrre un artefatto acustico in assenza di reale stimolazione.

I partecipanti sono stati randomizzati mediante un algoritmo computerizzato in due bracci di trattamento. Dal momento che all'epoca della stesura della presente tesi non era stata ancora completata la valutazione dei 64 pazienti sottoposti al trattamento, sono stati analizzati unicamente i dati parziali provenienti da 60 soggetti, suddivisi in due bracci.

Il braccio 1 era composto da 28 soggetti ed è stato diviso in due gruppi (gruppo 1 e 2) composti da 14 soggetti ciascuno, che hanno ricevuto alternativamente il primo protocollo di trattamento (protocollo attivo iTBS 600x4x5) e il corrispondente protocollo *sham*. Il braccio 2 era composto da 32 soggetti ed è stato diviso in due gruppi (gruppo 3 e 4) composti da 16 soggetti ciascuno, che hanno ricevuto alternativamente il secondo protocollo di trattamento (protocollo attivo iTBS 1200x2x5) e il corrispondente protocollo *sham*.

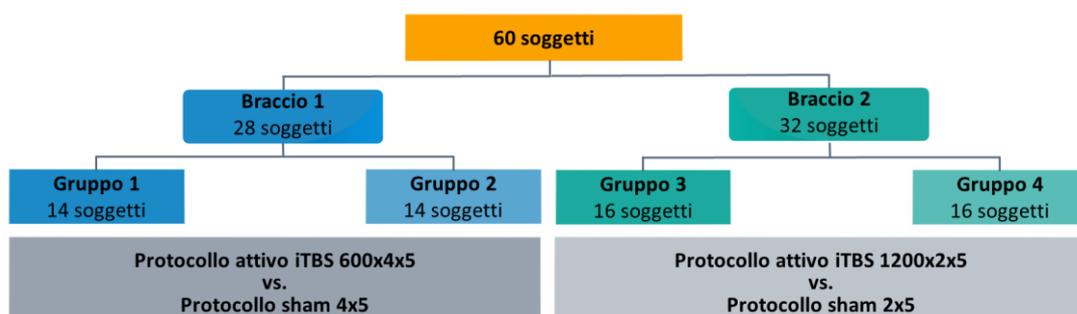


Figura 7: Descrizione della popolazione in studio.

Durante la prima settimana di trattamento, il gruppo 1 ha ricevuto il primo protocollo di trattamento (protocollo attivo iTBS 600x4x5) e il gruppo 2 ha ricevuto il protocollo *sham* corrispondente. Dopo un periodo di *washout* di 4 settimane, durante la seconda settimana di trattamento, il gruppo 1 ha ricevuto il protocollo *sham* e il gruppo 2 ha ricevuto il primo protocollo di trattamento (protocollo attivo iTBS 600x4x5).

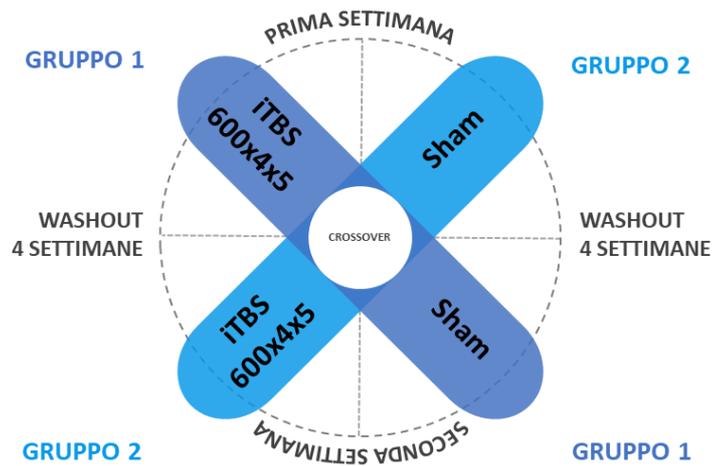


Figura 8: Rappresentazione del braccio 1 (gruppo 1 e 2) e del crossover tra i gruppi.

Durante la prima settimana di trattamento, il gruppo 3 ha ricevuto il secondo protocollo di trattamento (protocollo attivo iTBS 1200x2x5) e il gruppo 4 ha ricevuto il protocollo *sham* corrispondente. Dopo un periodo di *washout* di 4 settimane, durante la seconda settimana di trattamento, il gruppo 3 ha ricevuto il protocollo *sham* e il gruppo 4 ha ricevuto il secondo protocollo di trattamento (protocollo attivo iTBS 1200x2x5).

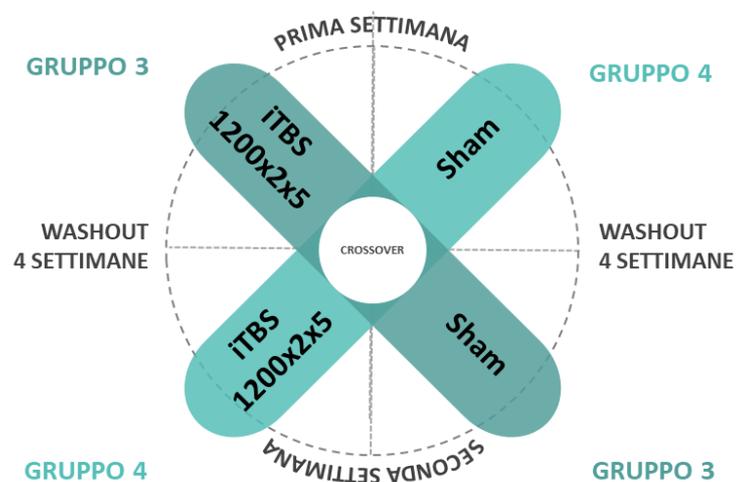


Figura 9: Rappresentazione del braccio 2 (gruppo 3 e 4) e del crossover tra i gruppi.

Per ogni gruppo, la settimana di stimolazione attiva e la settimana di stimolazione *sham* era distanziata da un intervallo di 4 settimane in cui non veniva erogata alcuna stimolazione (*washout*).

Valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei protocolli

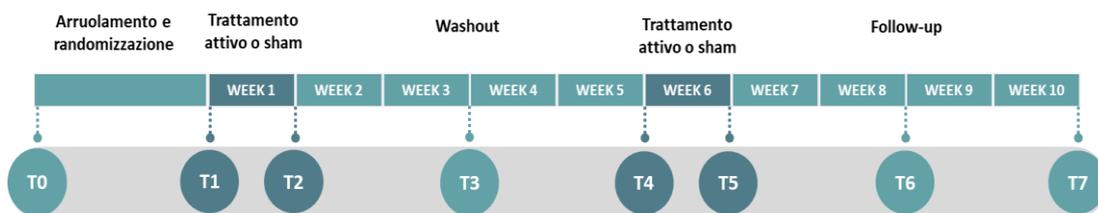


Figura 10: Flowchart dello studio.

Ciascun paziente ha partecipato allo studio per un totale di 10 settimane.

Per effettuare le valutazioni psichiatriche, così da monitorare eventuali differenze negli effetti delle stimolazioni attive e di quelle *sham*, sono stati stabiliti 8 *timepoints* in corrispondenza dei quali è stato eseguito un colloquio clinico e la somministrazione della batteria di scale psicometriche presentata nella sezione “Valutazione clinica”: T0: fase iniziale di valutazione clinica; T1: inizio della prima settimana di stimolazione/*sham*; T2: fine della prima settimana di stimolazione/*sham*; T3: a 2 settimane di distanza da T2; T4: inizio della seconda settimana di stimolazione/*sham*; T5: fine della seconda settimana di stimolazione/*sham*; T6: a 2 settimane di distanza da T5; T7: a 4 settimane di distanza da T5.

La sicurezza dei due protocolli è stata valutata mediante registrazioni EEG effettuate all'inizio e al termine di ogni settimana di stimolazione/*sham*, per osservare la comparsa di eventuali anomalie di tipo irritativo/epilettiforme o ipersincronizzazioni dell'attività oscillatoria. Il tracciato EEG online è stato valutato da personale esperto ed i dati EEG registrati per ulteriori analisi *offline* (analisi spettrale, topografica e di connettività). L'EEG è stato registrato tramite cuffia a 32 canali e le impedenze ridotte tramite utilizzo di gel compatibile a base di acqua. Ciascuna registrazione ha avuto una durata di circa 30-40 minuti complessivamente.

Analisi statistica

La dimensione del campione è stata calcolata per ottenere risultati statistici del confronto tra bracci (campioni indipendenti) di una potenza dell'80%, ipotizzando un *effect-size* medio (0.5) e fissando il livello di significatività di alfa a 0.05.

L'*outcome* primario è stato valutato tramite il test del chi-quadrato, considerando che la soglia di 3 punti di differenza alla HAM-D è stata fissata dal National Institute for Health and Care Excellence per definire una differenza significativa tra farmacoterapia (nel nostro caso trattamento non farmacologico con iTBS) e placebo (Editors National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2010).

L'analisi EEG è stata effettuata tramite software sLoreta su dati preprocessati (ICA) e tramite software Matlab (The MathWorks) v. R2018b.

Lo studio di connettività è stato effettuato con le metriche laggedCoherence e wPLI a partire dalle quali sono state calcolate metriche di GRAPH theory (SW, Efficacy, Betweenness centrality, Assortativity, Modularity).

L'analisi dai dati e l'analisi statistica sono state effettuate in cieco da uno sperimentatore che non era a conoscenza del braccio di trattamento.

Risultati

Dati clinici

Caratteristiche della popolazione in studio

Nel presente lavoro di tesi sono mostrati i risultati preliminari relativi a 60 pazienti.

I dati demografici e clinici sono riportati nella Tabella 5.

I partecipanti, in maggioranza di sesso femminile (58%), avevano un'età media di 62,6 anni (deviazione standard (DS) 12,2). Il BMI medio era di 26 (DS 4,2). Avevano una scolarità media di 11,8 anni (DS 4,1). Erano per l'81,7% disoccupati o pensionati. Presentavano una durata di malattia media di 17,1 anni (DS 15,5) e un numero medio di episodi depressivi *lifetime* pari a 8 (DS 5,6). La durata media dell'episodio depressivo attuale era di 9,3 mesi (DS 5,3). Il 95% (57 soggetti) assumeva una terapia psicofarmacologica (in particolare, il 78,3% assumeva antidepressivi, il 60% assumeva ansiolitici e il 50% assumeva stabilizzatori dell'umore). Il 26,7% presentava familiarità per depressione e il 13,3% per altre patologie psichiatriche. Il 20% riferiva anamnesticamente almeno un ricovero in ambiente psichiatrico. Il 55% si era sottoposto ad almeno un percorso psicoterapeutico. Il 5% riferiva di essere stato sottoposto a terapia elettroconvulsivante. Un paziente su 60 (1,6% del campione) riferiva un pregresso trattamento con rTMS (sulla DLPFC di destra). L'81,7% dichiarava comorbidità mediche.

Tabella 5: *Dati demografici e clinici.*

	Totale (n=60)
Età	
Media (DS)	62,6 (12,2)
Sesso	
Sesso femminile (%)	35 (58)
Occupazione	
Occupati (%)	11 (18,3)
Disoccupati (%)	31 (51,7)
Pensionati (%)	18 (30)

Anni di scolarità	
Media (DS)	11,8 (4,1)
Stato civile	
Coniugati (%)	40 (66,7)
Divorziati (%)	1 (1,6)
Single (%)	19 (31,7)
Durata di malattia (anni)	
Media (DS)	17,1 (15,5)
Numero di episodi depressive <i>lifetime</i>	
Media (DS)	8 (5,6)
Durata dell'episodio depressivo attuale (mesi)	
Media (DS)	9,3 (5,3)
Terapia farmacologica in atto	
<i>Antidepressivi (%)</i>	47 (78,3)
TCA (%)	13 (21,6)
Clomipramina (dosaggio < 75 mg/die)	3 (23)
Clomipramina (dosaggio > 75 mg/die)	8 (61,5)
Amitriptilina (dosaggio < 50 mg/die)	2 (15,3)
SSRI (%)	13 (21,6)
Sertralina (dosaggio < 50 mg/die)	1 (7,6)
Sertralina (dosaggio > 50 mg/die)	3 (23)
Paroxetina (dosaggio < 20 mg/die)	3 (23)
Paroxetina (dosaggio > 20 mg/die)	1 (7,6)
Escitalopam (dosaggio < 10 mg/die)	3 (23)
Citalopram (dosaggio < 20 mg/die)	2 (15,3)
SNRI (%)	16 (26,6)
Duloxetina (dosaggio < 60 mg/die)	5 (31,2)
Duloxetina (dosaggio > 60 mg/die)	2 (12,5)
Venlafaxina (dosaggio < 75 mg/die)	3 (18,7)
Venlafaxina (dosaggio 75-150 mg/die)	4 (25)
Venlafaxina (dosaggio > 150 mg/die)	2 (12,5)
NASSA (%)	7 (11,6)
Mirtazapina (dosaggio < 15 mg/die)	4 (57,1)
Mirtazapina (dosaggio > 15 mg/die)	3 (42,8)
SARI (%)	7 (11,6)
Trazodone (dosaggio < 75 mg/die)	4 (57,1)
Trazodone (dosaggio > 75 mg/die)	3 (42,8)
DNRI (%)	1 (1,6)
Bupropione (dosaggio < 300 mg/die)	1 (100)
<i>Ansiolitici (%)</i>	36 (60)
Benzodiazepine	32 (53,3)
Alprazolam (dosaggio < 0,5 mg/die)	6 (18,7)
Alprazolam (dosaggio > 0,5 mg/die)	6 (18,7)
Lorazepam (dosaggio < 0,5 mg/die)	3 (9,3)

Lorazepam (dosaggio > 0,5 mg/die)	4 (12,5)
Bromazepam (dosaggio < 1 mg/die)	5 (15,6)
Delorazepam (dosaggio < 1 mg/die)	4 (12,5)
Delorazepam (dosaggio > 1 mg/die)	4 (12,5)
Analoghi del GABA	11 (18,3)
Pregabalin (dosaggio < 50 mg/die)	2 (18,1)
Pregabalin (dosaggio > 50 mg/die)	3 (27,2)
Gabapentin (dosaggio < 300 mg/die)	3 (27,2)
Gabapentin (dosaggio > 300 mg/die)	3 (27,2)
<i>Stabilizzatori dell'umore (%)</i>	30 (50)
Antipsicotici	26 (43,3)
Quetiapina (dosaggio < 50 mg/die)	6 (23)
Quetiapina (dosaggio > 50 mg/die)	7 (26,9)
Olanzapina (dosaggio < 5 mg/die)	9 (34,6)
Olanzapina (dosaggio > 5 mg/die)	4 (15,3)
Anticonvulsivanti	9 (15)
Valproato (dosaggio < 500 mg/die)	3 (33,3)
Valproato (dosaggio > 500 mg/die)	1 (11,1)
Lamotrigina (dosaggio < 100 mg/die)	4 (44,4)
Lamotrigina (dosaggio > 100 mg/die)	1 (11,1)
Sali di Litio	6 (10)

Abbreviazioni: DNRI: Inibitori del reuptake di noradrenalina e dopamina; GABA: Acido gamma-aminobutirrico; NARI: Inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina; NASSA: Antagonisti alpha 2 adrenergici e serotoninergici; SARI: Inibitori del reuptake della serotonina ed antagonisti dei recettori 5HT2; SNRI: Inibitori del reuptake della noradrenalina e della serotonina; SSRI: Inibitori selettivi del reuptake della serotonina; TCA: Antidepressivi triciclici.

Efficacia dei protocolli di iTBS accelerata

Efficacia del protocollo accelerato 600x4x5

Valutazione HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale)

A quattro settimane dalla stimolazione attiva 600x4x5 è stata riportata una riduzione del punteggio medio della HAM-D del 30,06% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -6,4). A quattro settimane dalla corrispondente stimolazione *sham* è stata riportata una riduzione del punteggio medio della HAM-D dell'11,96% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -2,11).

Per la stimolazione attiva, l'analisi statistica tramite il test del chi-quadrato ha dato un valore di $p = 0,0003$ (Figura 11).

Dunque, a quattro settimane dalla stimolazione attiva 600x4x5, il miglioramento della sintomatologia depressiva, misurata mediante la HAM-D, è risultato statisticamente significativo.

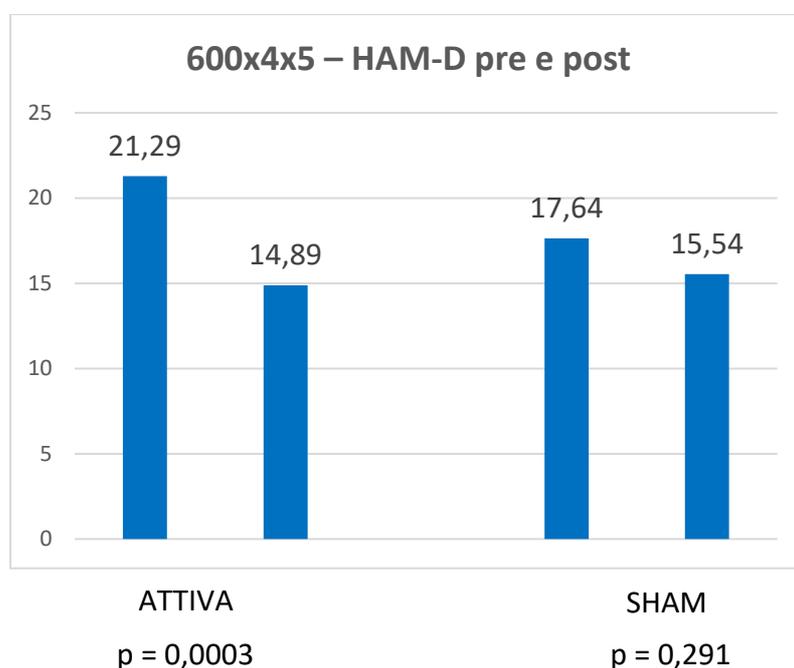


Figura 11: *Punteggio medio della HAM-D pre e post-stimolazione attiva 600x4x5 e pre e post-stimolazione sham 4x5.*

Valutazione BDI (Beck Depression Inventory)

A quattro settimane dalla stimolazione attiva 600x4x5 è stata riportata una riduzione

del punteggio medio della BDI del 32,59% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -7,89). A quattro settimane dalla corrispondente stimolazione *sham* è stata riportata una riduzione del punteggio medio della BDI del 12,12% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -2,39).

Per la stimolazione attiva, l'analisi statistica tramite il test del chi-quadrato ha dato un valore di $p = 0,0025$ (Figura 12).

Dunque, a quattro settimane dalla stimolazione attiva 600x4x5, il miglioramento della sintomatologia depressiva, misurata mediante la BDI, è risultato statisticamente significativo.

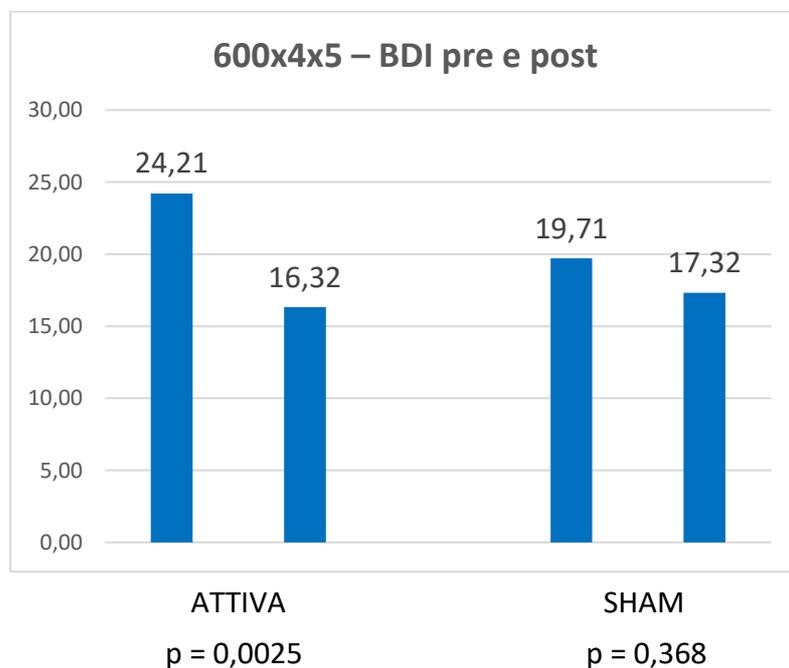


Figura 12: *Punteggio medio della BDI pre e post-stimolazione attiva 600x4x5 e pre e post-stimolazione sham 4x5.*

Valutazione BHS (Beck Hopelessness Scale)

A quattro settimane dalla stimolazione attiva 600x4x5 è stata riportata una riduzione del punteggio medio della BHS del 17,33% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -2). A quattro settimane dalla corrispondente stimolazione *sham* è stata riportata una riduzione del punteggio medio della BHS del 2,07% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -0,21).

Per la stimolazione attiva, l'analisi statistica tramite il test del chi-quadrato ha dato un valore di $p = 0,138$ (Figura 13).

Dunque, a quattro settimane dalla stimolazione attiva 600x4x5, il miglioramento della hopelessness, misurata mediante la BHS, non è risultato statisticamente significativo.

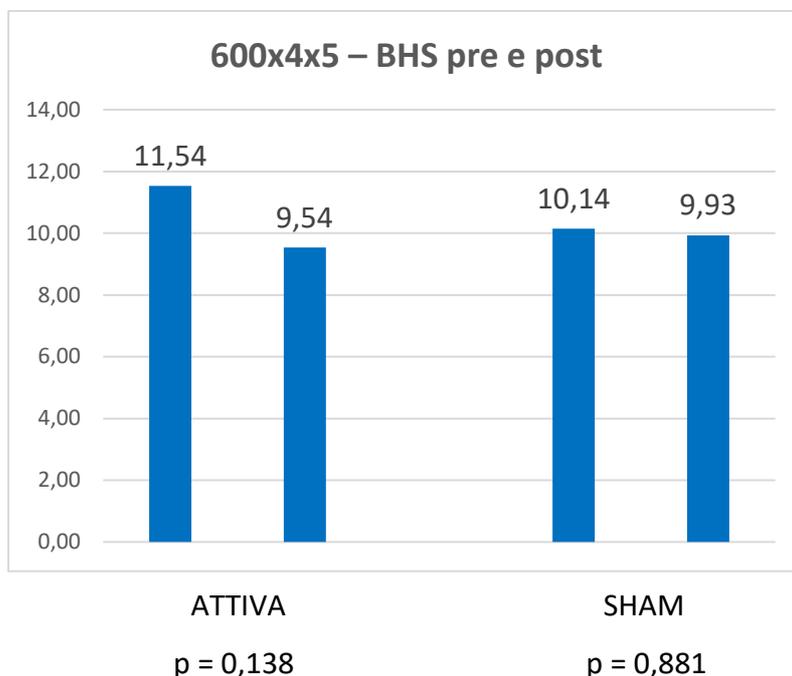


Figura 13: *Punteggio medio della BHS pre e post-stimolazione attiva 600x4x5 e pre e post-stimolazione sham 4x5.*

Valutazione BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)

A quattro settimane dalla stimolazione attiva 600x4x5 è stata riportata una riduzione del punteggio medio della BPRS del 17,18% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -8,96). A quattro settimane dalla corrispondente stimolazione *sham* è stata riportata una riduzione del punteggio medio della BPRS del 5,45% (in valore assoluto, la diminuzione del punteggio medio della BPRS è stato di -2,54).

Per la stimolazione attiva, l'analisi statistica tramite il test del chi-quadrato ha dato un valore di $p = 0,009$ (Figura 14).

Dunque, a quattro settimane dalla stimolazione attiva 600x4x5, il miglioramento della psicopatologia globale è risultato statisticamente significativo.

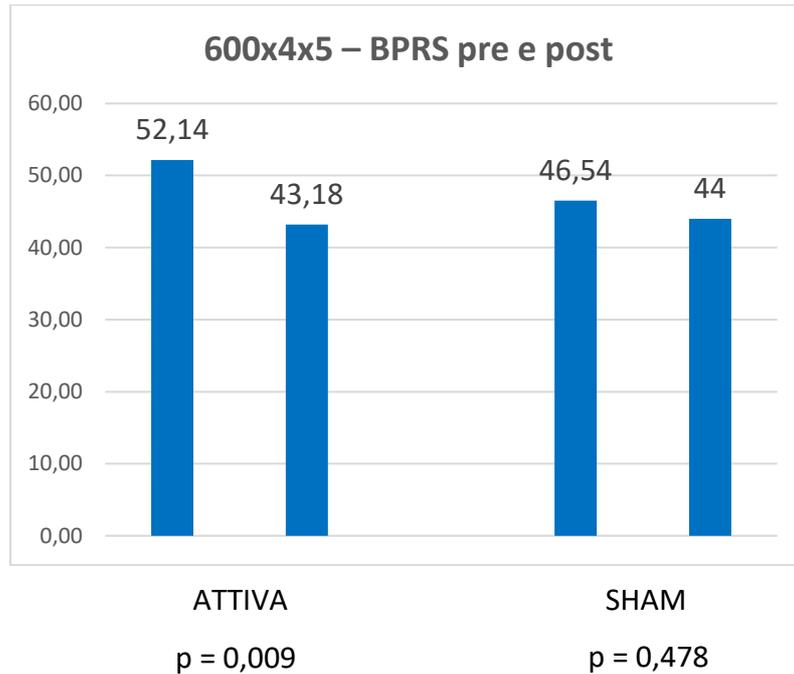


Figura 14: *Punteggio medio della BPRS pre e post-stimolazione attiva 600x4x5 e pre e post-stimolazione sham 4x5.*

Valutazione GAF (Global Assessment of Functioning)

A quattro settimane dalla stimolazione attiva 600x4x5 è stato riportato un incremento del punteggio medio della GAF del 15,42% (in valore assoluto, l'incremento è stato di 8,68). A quattro settimane dalla corrispondente stimolazione *sham* è stato riportato un incremento del punteggio medio della GAF del 5,31% (in valore assoluto, l'incremento è stato di 3,29).

Per la stimolazione attiva, l'analisi statistica tramite il test del chi-quadrato ha dato un valore di $p = 0,0001$ (Figura 15).

Dunque, a quattro settimane dalla stimolazione attiva 600x4x5, il miglioramento del funzionamento globale è risultato statisticamente significativo.

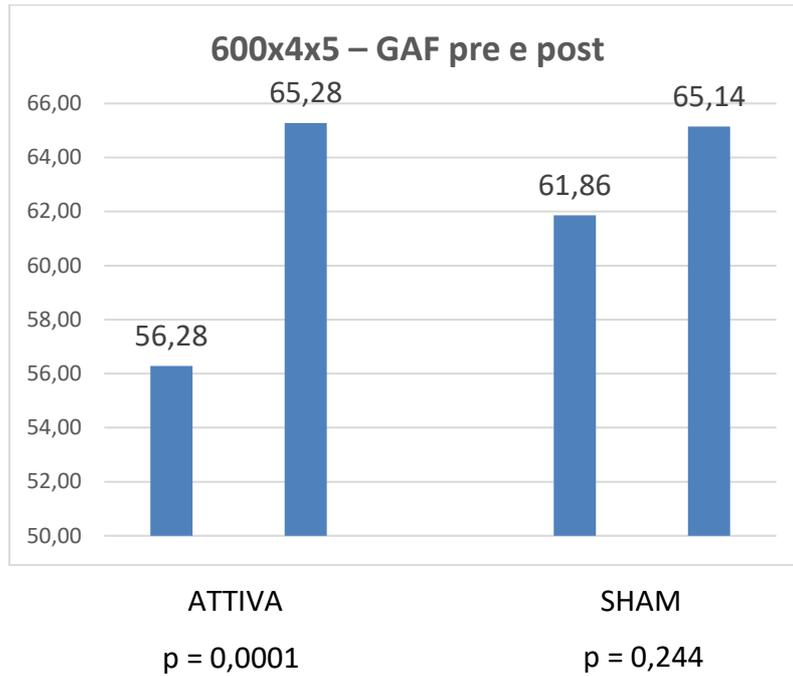


Figura 15: *Punteggio medio della GAF pre e post-stimolazione attiva 600x4x5 e pre e post-stimolazione sham 4x5.*

Efficacia del protocollo accelerato 1200x2x5

Valutazione HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale)

A quattro settimane dalla stimolazione attiva 1200x2x5 è stata riportata una riduzione del punteggio medio della HAM-D del 29,46% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -6,76). A quattro settimane dalla corrispondente stimolazione *sham* è stata riportata una riduzione del punteggio medio della HAM-D del 3,06% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -0,6).

Per la stimolazione attiva, l'analisi statistica tramite il test del chi-quadrato ha dato un valore di $p = 0,0003$ (Figura 16).

Dunque, a quattro settimane dalla stimolazione attiva 1200x2x5, il miglioramento della sintomatologia depressiva, misurata mediante la HAM-D, è risultato statisticamente significativo.

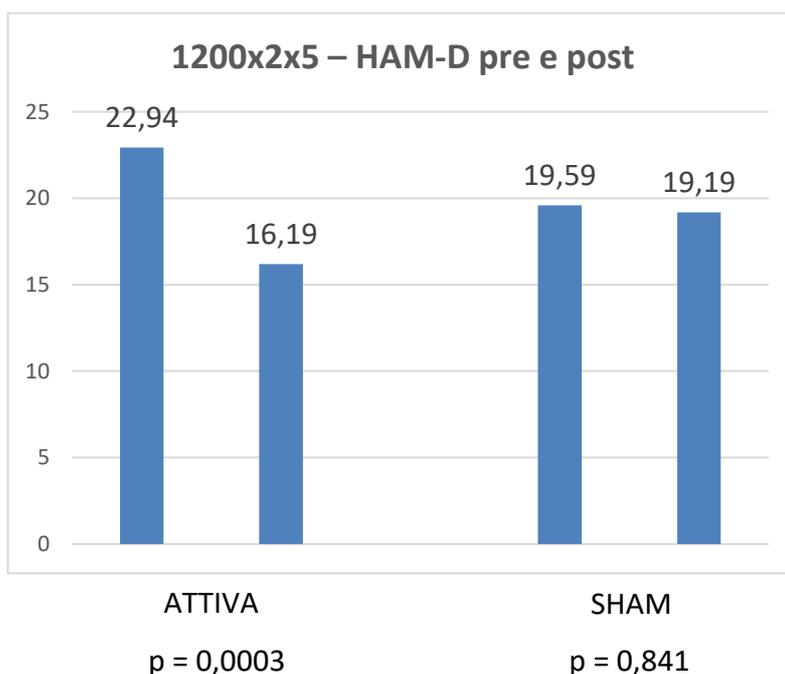


Figura 16: *Punteggio medio della HAM-D pre e post-stimolazione attiva 1200x2x5 e pre e post-stimolazione sham 2x5.*

Valutazione BDI (Beck Depression Inventory)

A quattro settimane dalla stimolazione attiva 1200x2x5 è stata riportata una riduzione del punteggio medio della BDI del 25,78% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -6,97). A quattro settimane dalla corrispondente stimolazione *sham* è stata riportata

una riduzione del punteggio medio della BDI dell'8,61% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -2,16).

Per la stimolazione attiva, l'analisi statistica tramite il test del chi-quadrato ha dato un valore di $p = 0,022$ (Figura 17).

Dunque, a quattro settimane dalla stimolazione attiva 1200x2x5, il miglioramento della sintomatologia depressiva, misurata mediante la BDI, è risultato statisticamente significativo.

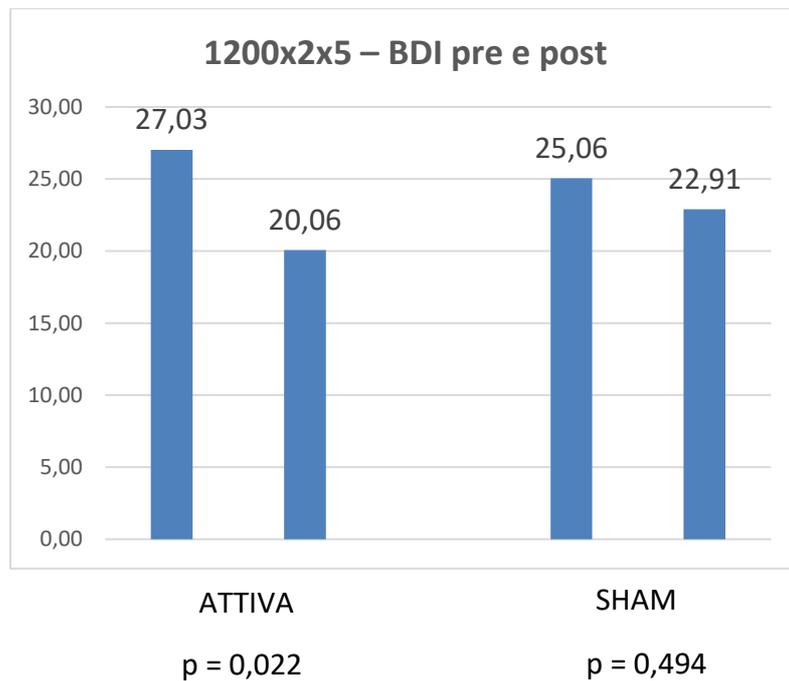


Figura 17: Punteggio medio della BDI pre e post-stimolazione attiva 1200x2x5 e pre e post-stimolazione sham 2x5.

Valutazione BHS (Beck Hopelessness Scale)

A quattro settimane dalla stimolazione attiva 1200x2x5 è stata riportata una riduzione del punteggio medio della BHS del 23,92% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -3,44). A quattro settimane dalla corrispondente stimolazione *sham* è stata riportata una riduzione del punteggio medio della BHS dello 0,93% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -0,12).

Per la stimolazione attiva, l'analisi statistica tramite il test del chi-quadrato ha dato un valore di $p = 0,007$ (Figura 18).

Dunque, a quattro settimane dalla stimolazione attiva 1200x2x5, il miglioramento della hopelessness, misurata mediante la BHS, è risultato statisticamente significativo.

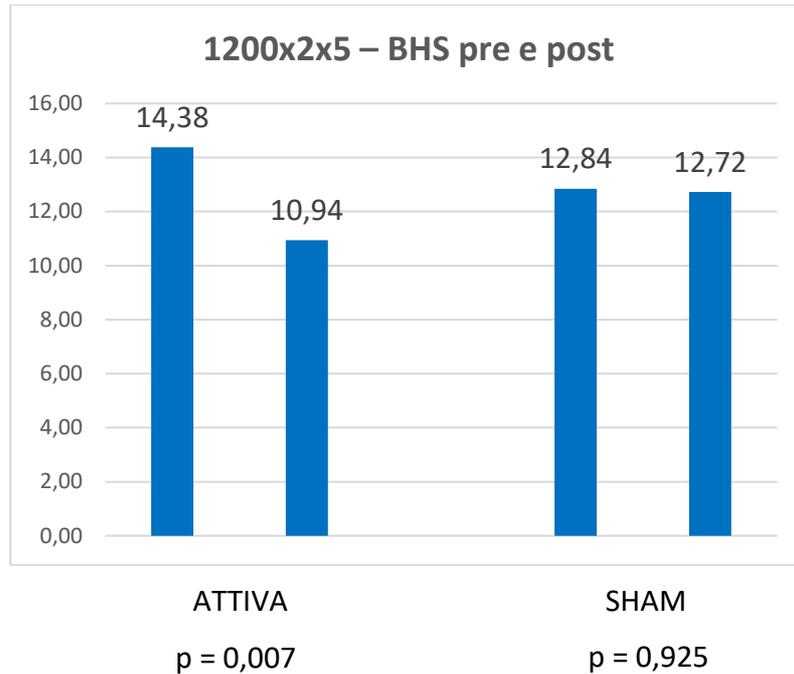


Figura 18: *Punteggio medio della BHS pre e post-stimolazione attiva 1200x2x5 e pre e post-stimolazione sham 2x5.*

Valutazione BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)

A quattro settimane dalla stimolazione attiva 1200x2x5 è stata riportata una riduzione del punteggio medio della BPRS del 17,03% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -9,25). A quattro settimane dalla corrispondente stimolazione *sham* è stata riportata una riduzione del punteggio medio della BPRS del 4,35% (in valore assoluto, la diminuzione è stata di -2,22).

Per la stimolazione attiva, l'analisi statistica tramite il test del chi-quadrato ha dato un valore di $p = 0,005$ (Figura 19).

Dunque, a quattro settimane dalla stimolazione attiva 1200x2x5, il miglioramento della psicopatologia globale è risultato statisticamente significativo.

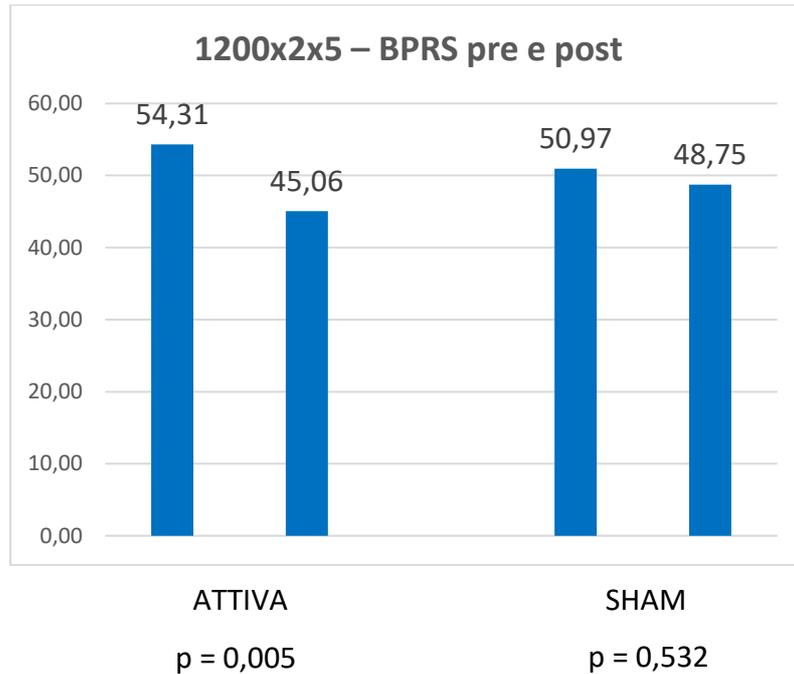


Figura 19: *Punteggio medio della BPRS pre e post-stimolazione attiva 1200x2x5 e pre e post-stimolazione sham 2x5.*

Valutazione GAF (Global Assessment of Functioning)

A quattro settimane dalla stimolazione attiva 1200x2x5 è stato riportato un incremento del punteggio medio della GAF del 15,76% (in valore assoluto, l'incremento è stato di 8,41). A quattro settimane dalla corrispondente stimolazione *sham* è stato riportato un incremento del punteggio medio della GAF del 3,9% (in valore assoluto, l'incremento è stato di 2,22).

Per la stimolazione attiva, l'analisi statistica tramite il test del chi-quadrato ha dato un valore di $p = 0,0001$ (Figura 20).

Dunque, a quattro settimane dalla stimolazione attiva 1200x2x5, il miglioramento del funzionamento globale è risultato statisticamente significativo.

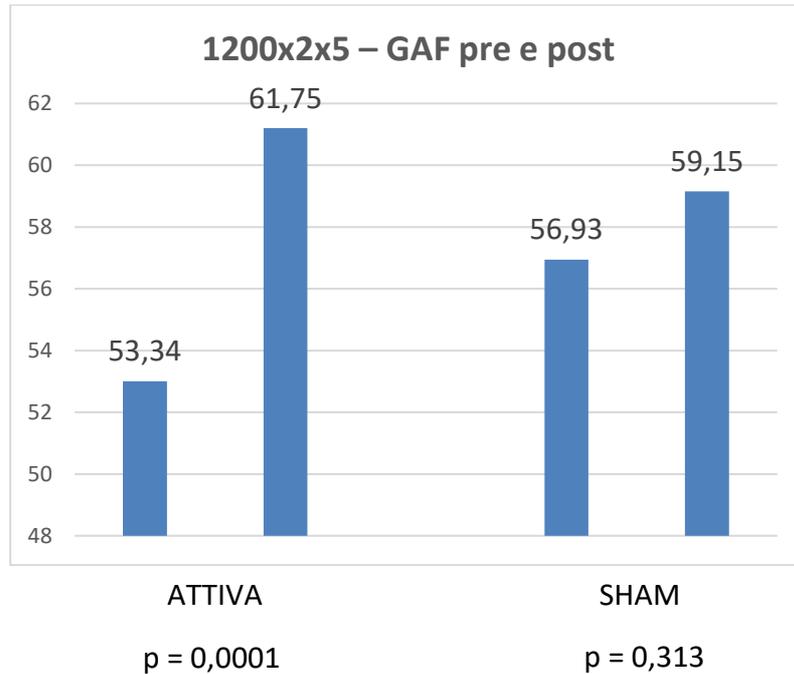


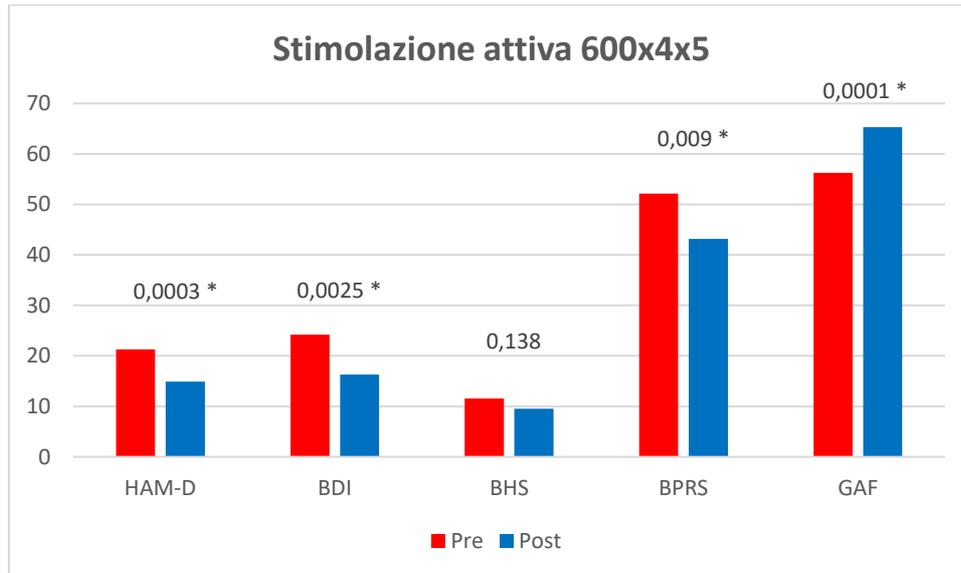
Figura 20: Punteggio medio della GAF pre e post-stimolazione attiva 1200x2x5 e pre e post-stimolazione sham 2x5.

Variatione dei punteggi delle scale psicometriche pre e post-stimolazione

La variazione percentuale delle scale psicometriche HAM-D, BDI, BPRS e GAF, dopo 4 settimane dal protocollo accelerato 600x4x5 e 1200x2x5 rispetto al *baseline*, è risultata statisticamente significativa. La variazione percentuale della BHS dopo 4 settimane rispetto al *baseline* è risultata statisticamente significativa solo per il protocollo accelerato 1200x2x5. La stimolazione *sham* non ha determinato variazioni statisticamente significative per nessuna delle scale psicometriche somministrate (Tabelle 6-9).

Tabella 6: Variazione dei punteggi medi delle scale psicometriche somministrate e confronto al *baseline* (pre) e a 4 settimane (post) dalla stimolazione attiva 600x4x5.

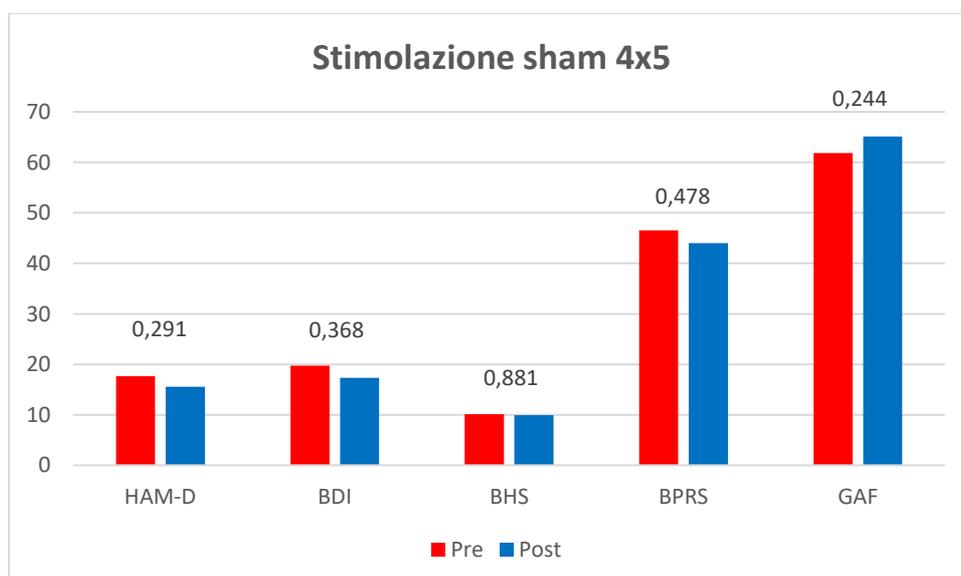
Scala	Stimolazione attiva 600x4x5			
	Pre	Post	Δ (%)	p
HAM-D	21,29 (6,25)	14,89 (6,33)	30,06	0,0003 *
BDI	24,21 (9,76)	16,32 (8,87)	32,59	0,0025 *
BHS	11,54 (4,66)	9,54 (5,27)	17,33	0,138
BPRS	52,14 (12,92)	43,18 (12,00)	17,18	0,009 *
GAF	56,28 (6,28)	65,28 (8,08)	15,42	0,0001 *



* $p < 0.05$

Tabella 7: Variazione dei punteggi medi delle scale psicometriche somministrate e confronto al baseline (pre) e a 4 settimane (post) dalla stimolazione sham 4x5.

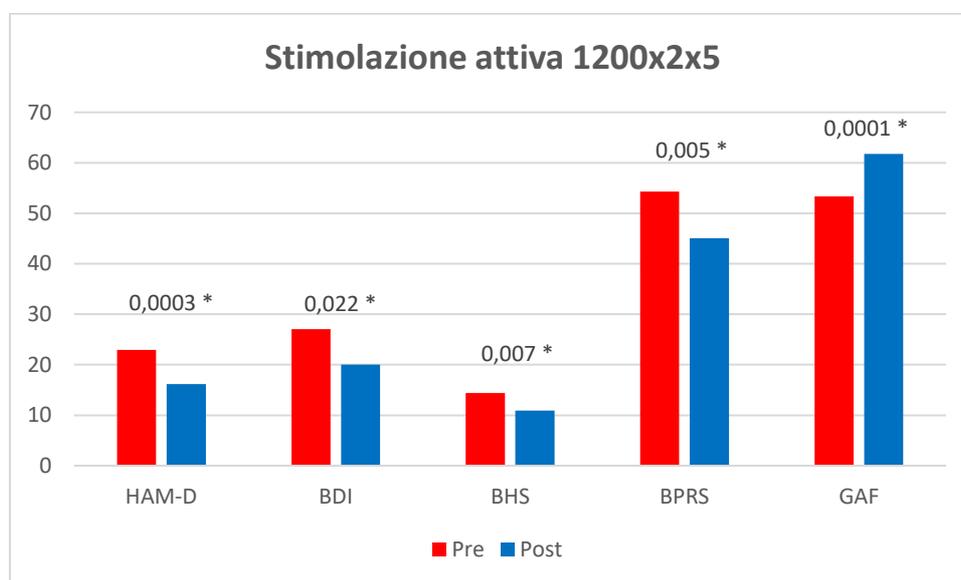
Scala	Stimolazione sham 4x5			
	Pre	Post	Δ (%)	p
HAM-D	17,64 (7,06)	15,54 (7,72)	11,96	0,291
BDI	19,71 (10,54)	17,32 (9,16)	12,12	0,368
BHS	10,14 (5,18)	9,93 (5,57)	2,07	0,881
BPRS	46,54 (13,22)	44 (13,38)	5,45	0,478
GAF	61,86 (9,28)	65,14 (11,47)	5,31	0,244



* $p < 0.05$

Tabella 8: Variazione dei punteggi medi delle scale psicometriche somministrate e confronto al baseline (pre) e a 4 settimane (post) dalla stimolazione attiva 1200x2x5.

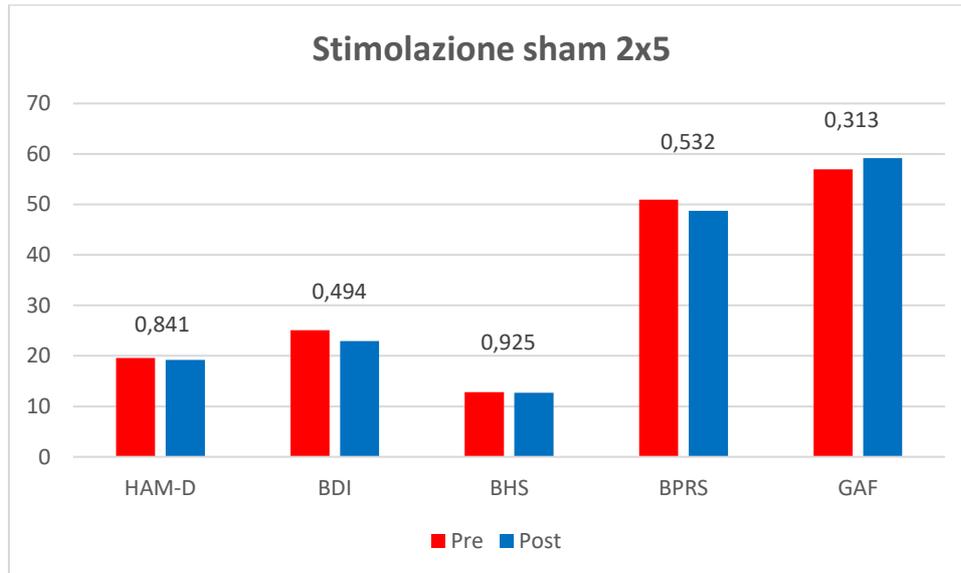
Scala	Stimolazione attiva 1200x2x5			
	Pre	Post	Δ (%)	p
HAM-D	22,94 (6,67)	16,19 (7,62)	29,46	0,0003 *
BDI	27,03 (11,60)	20,06 (12,27)	25,78	0,022 *
BHS	14,38 (4,68)	10,94 (5,30)	23,92	0,007 *
BPRS	54,31 (12,06)	45,06 (13,6)	17,03	0,005 *
GAF	53,34 (7,21)	61,75 (8,34)	15,76	0,0001 *



* $p < 0.05$

Tabella 9: Variazione dei punteggi medi delle scale psicometriche somministrate e confronto al baseline (pre) e a 4 settimane (post) dalla stimolazione sham 2x5.

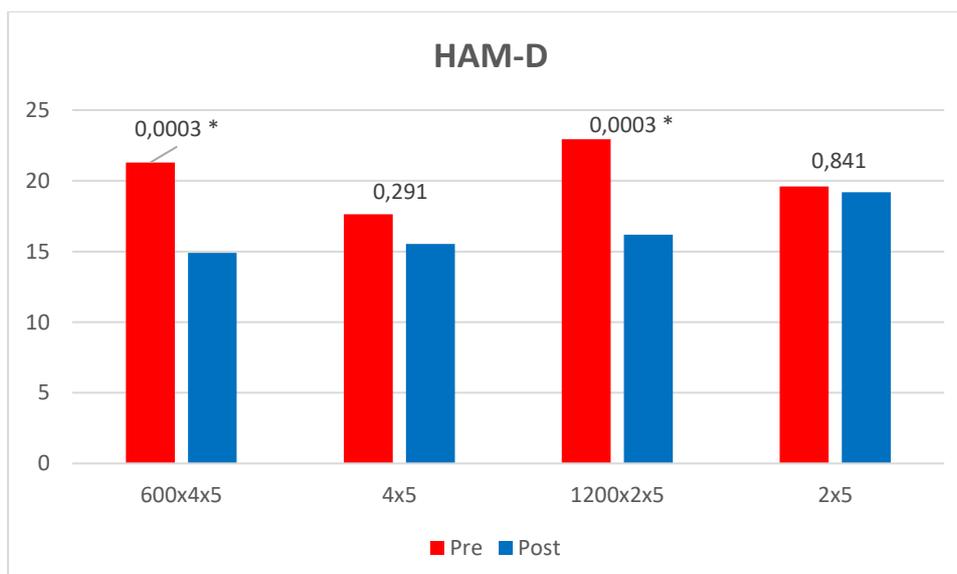
Scala	Stimolazione sham 2x5			
	Pre	Post	Δ (%)	p
HAM-D	19,59 (7,93)	19,19 (8,20)	3,06	0,841
BDI	25,06 (12,23)	22,91 (12,83)	8,61	0,494
BHS	12,84 (5,43)	12,72 (5,21)	0,93	0,925
BPRS	50,97 (14,32)	48,75 (13,95)	4,35	0,532
GAF	56,93 (8,39)	59,15 (9,05)	3,9	0,313

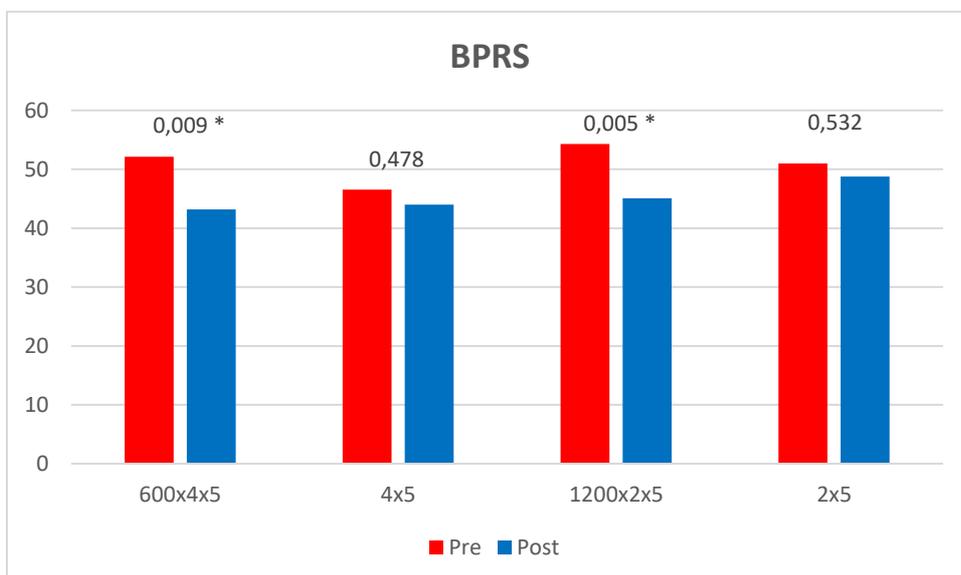
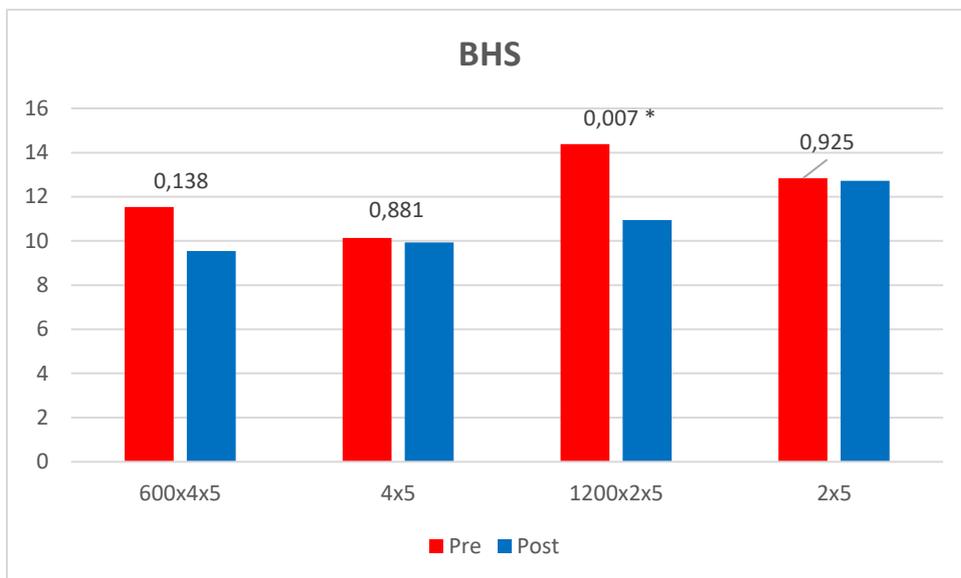
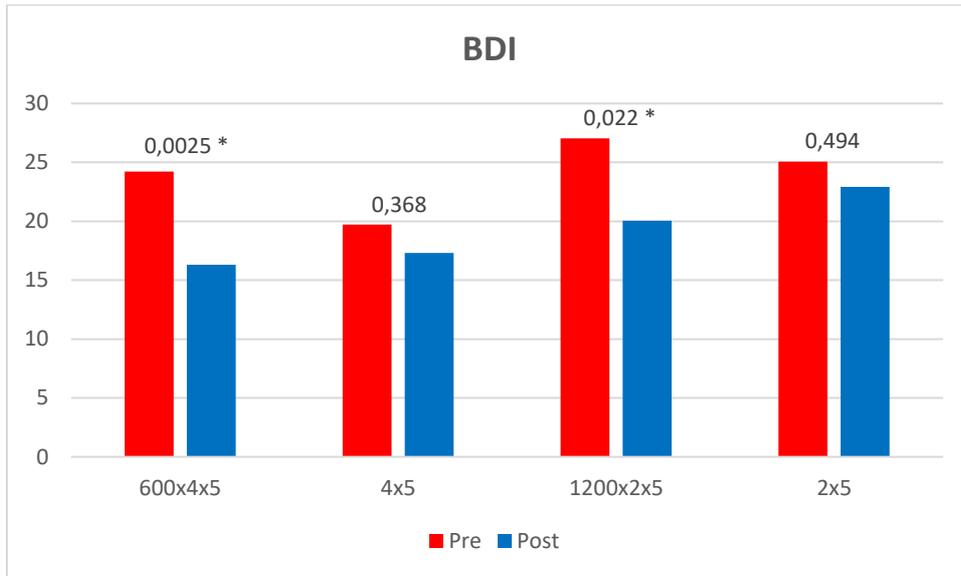


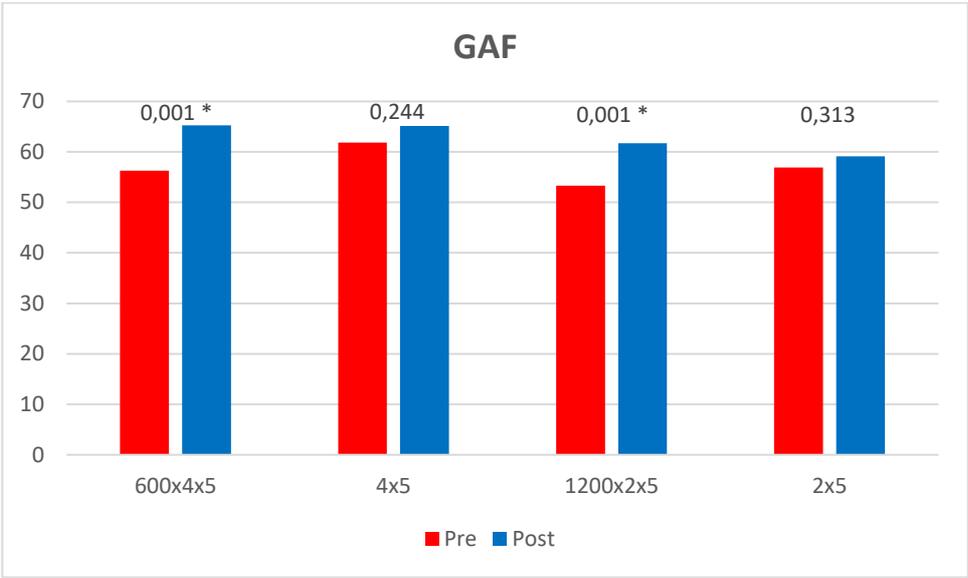
* $p < 0.05$

Confronto diretto tra i protocolli di stimolazione

I grafici che seguono mostrano un confronto diretto tra i quattro protocolli di stimolazione utilizzati (stimolazione attiva 600x4x5, stimolazione sham 4x5, stimolazione attiva 1200x2x5, stimolazione sham 2x5) in termini di variazione dei punteggi medi al baseline (pre) e a 4 settimane (post) per ciascuna delle scale psicometriche somministrate.







Dati EEG

Presentiamo in questa sezione i risultati relativi all'analisi EEG di confronto degli effetti della stimolazione attiva vs. stimolazione *sham* e degli effetti dei due protocolli accelerati in termini spettrali, topografici e di connettività.

Dati spettrali

Gli spettri EEG mostrati sono in scala logaritmica, corretti per *relative power*.

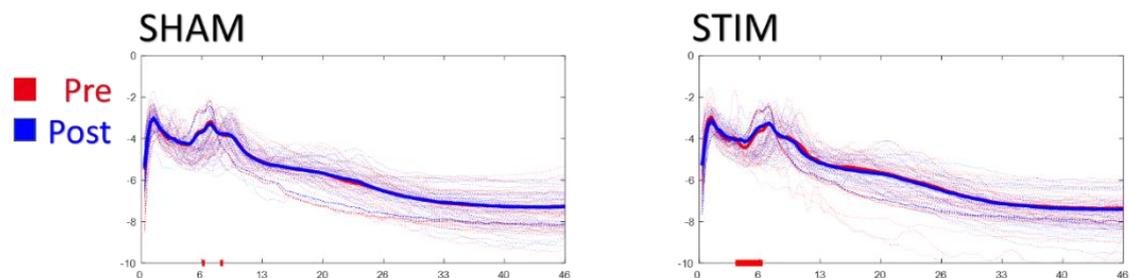
Le linee scure rappresentano le medie pre e post (rispettivamente in rosso e in blu); le linee puntinate rappresentano i dati globali.

Le linee rosse sull'ascissa rappresentano i test t esplorativi, test non parametrici eseguiti su ogni singolo campionamento del *power*.

Confronto stimolazione attiva vs. stimolazione *sham*

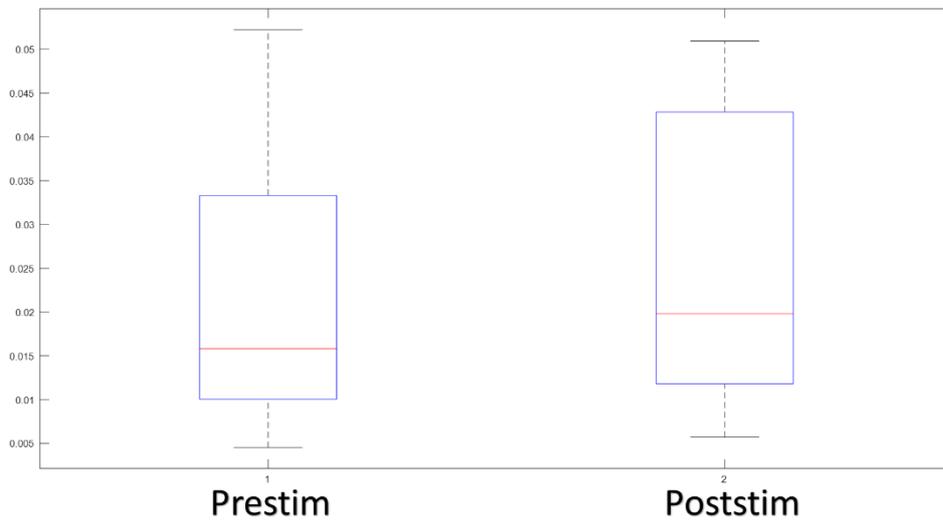
Gli EEG spettrali pre e post-*sham* (rispettivamente in rosso e in blu) mostrano un overlap tra i due *power* sostanzialmente completo, cioè l'assenza di differenze statisticamente significative nell'attività elettrica cerebrale pre e post-*sham*.

L'EEG spettrale post-stimolazione attiva, indipendentemente dal braccio di trattamento (cioè dal tipo di stimolazione ricevuta), mostra una banda theta di 4-7 Hz non presente nell'EEG spettrale pre-stimolazione e non presente nell'EEG spettrale post-*sham*. Pertanto, dopo la stimolazione attiva, si osserva un aumento del *power* globale del theta dei pazienti.

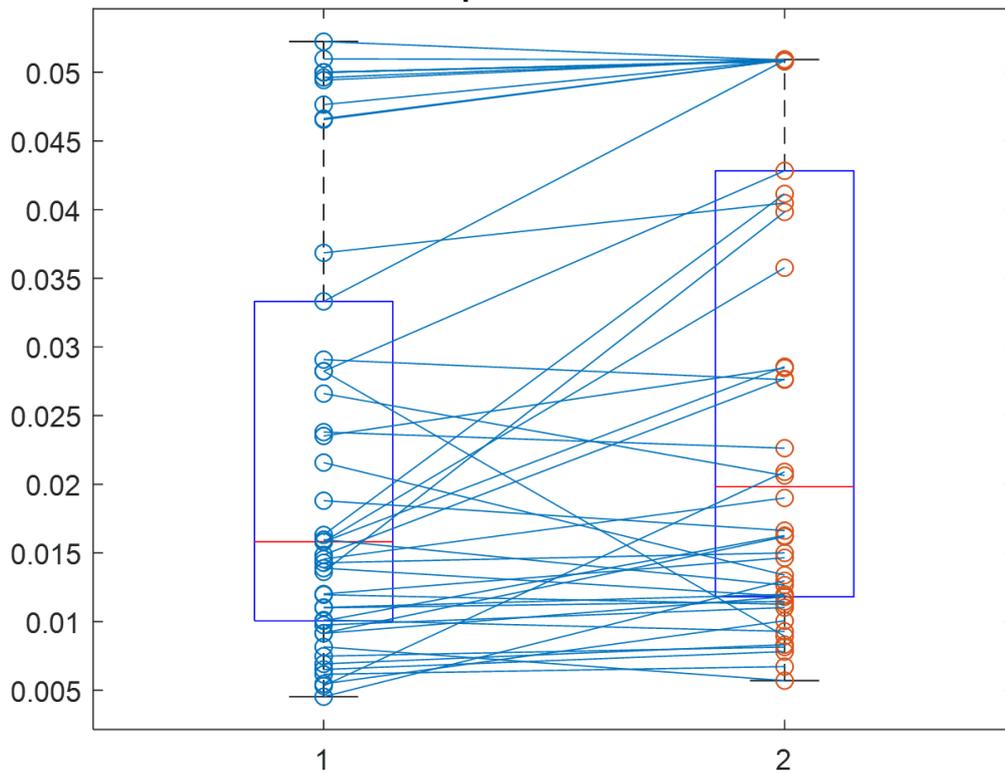


Come si evince dai grafici sotto riportati (media dei valori del theta e valori del theta per singolo paziente), la differenza tra il *power* theta pre e post-stimolazione attiva è risultata statisticamente significativa.

Theta P=0.002

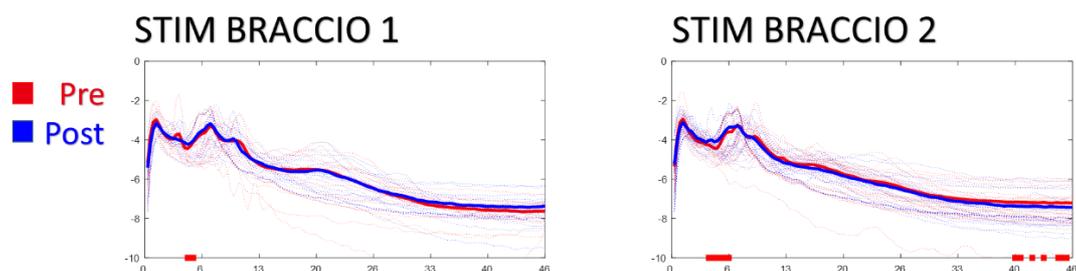


p=0.0022608

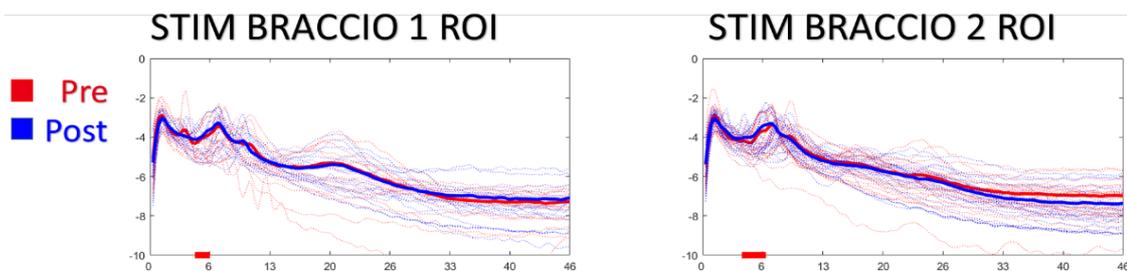
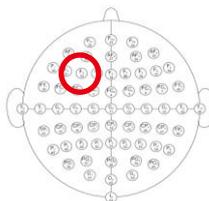


Confronto tra i due bracci di trattamento

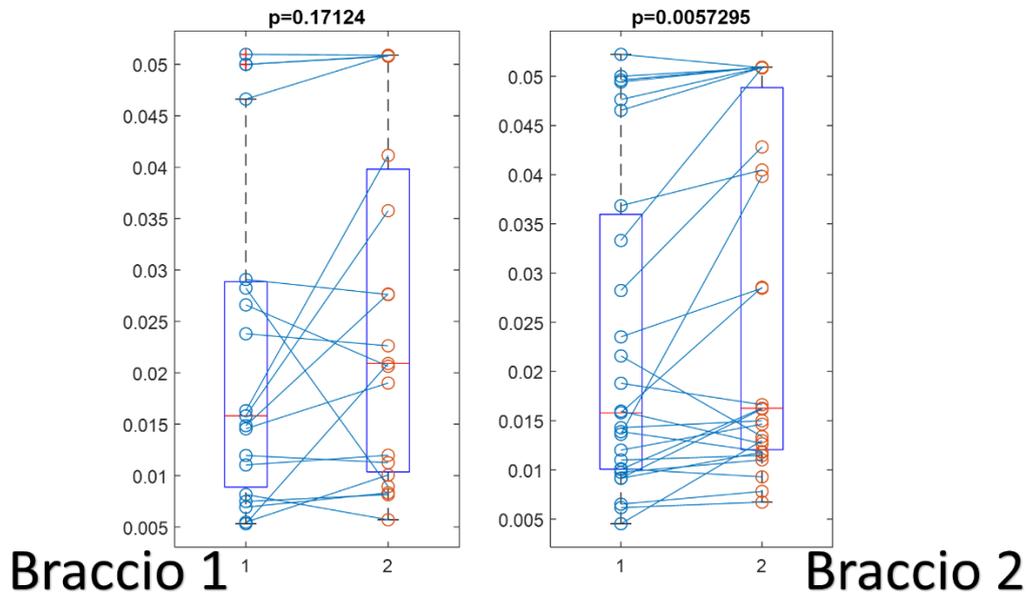
Nel confronto tra i due bracci di trattamento, osserviamo che il protocollo attivo somministrato nel braccio 2 (protocollo attivo iTBS 1200x2x5) ha un effetto più marcato di quello del protocollo attivo somministrato nel braccio 1 (protocollo attivo iTBS 600x4x5) in termini di aumento del *power* globale del theta.



Focalizzandoci sulla regione di interesse (ROI) (DLPFC sinistra), viene confermato il dato dell'aumento post-stimolazione attiva del *power* del theta dei pazienti, più marcato per il braccio 2 (protocollo attivo iTBS 1200x2x5), con un lieve aumento, rispetto all'analisi del *power* globale, dell'effetto del protocollo attivo somministrato nel braccio 1 (protocollo attivo iTBS 600x4x5).



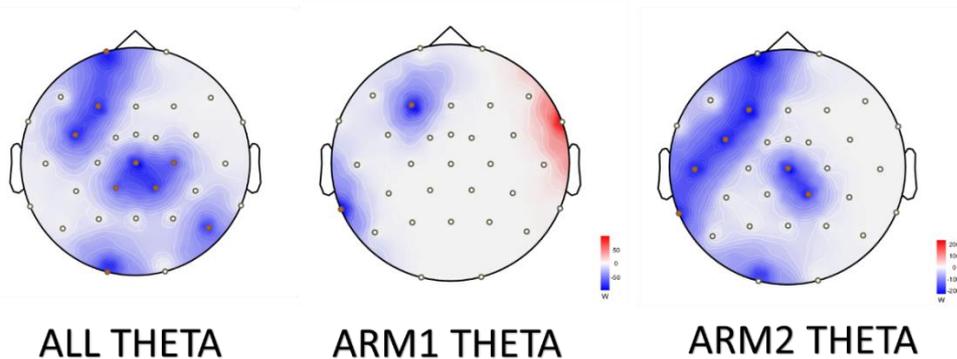
Nel confronto tra i due bracci di trattamento, nel braccio 2 la differenza tra il *power* theta pre e post-stimolazione attiva è risultata statisticamente significativa; nel braccio 1 la differenza tra il *power* theta pre e post-stimolazione non ha raggiunto la significatività statistica.



Dati topografici

Di seguito viene mostrato il risultato di uno studio di permutazione per valutare la distribuzione topografica su scalpo dell'aumento del *power* theta. Come è possibile osservare, l'effetto di aumento è guidato dal braccio 2 ed evidenzia una preponderanza frontale sinistra (sede della stimolazione).

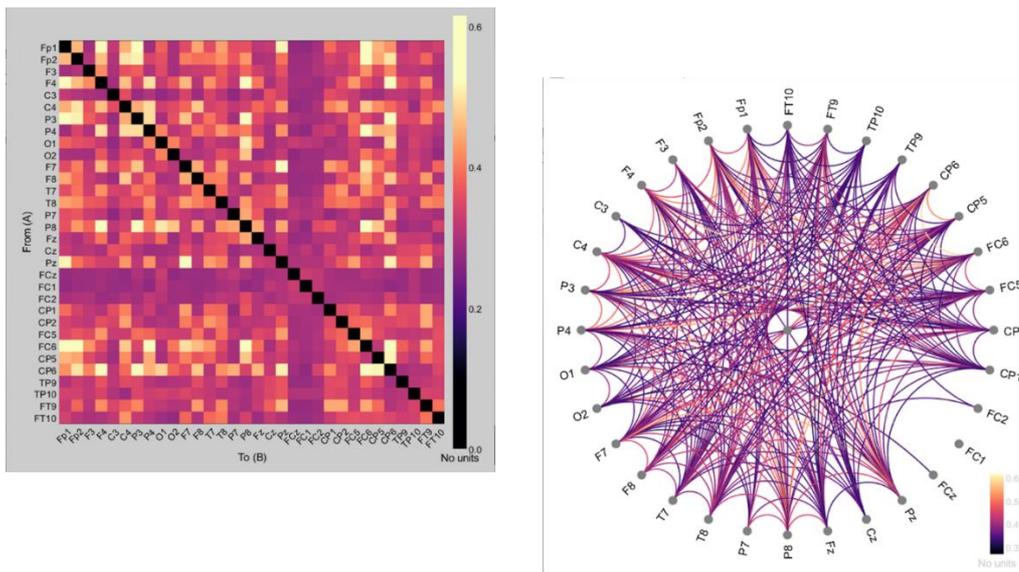
Montecarlo simulation paired test



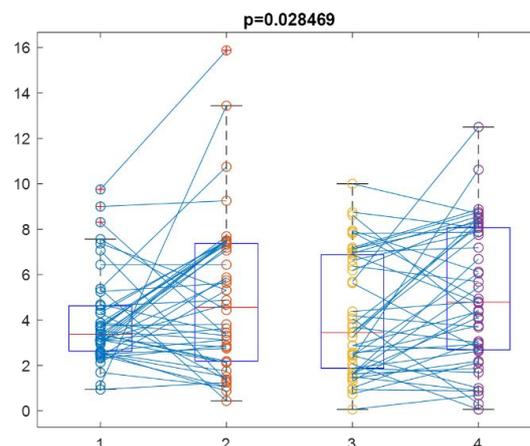
Dati di connettività

Lo studio di connettività era volto ad indagare possibili modificazioni della connettività cerebrale associate all'effetto dei protocolli di stimolazione in termini di caratteristiche di *network* globale, comprese le proprietà di *small-worldness* (cioè, coefficiente di raggruppamento e lunghezza del percorso caratteristico) ed efficienza della rete (cioè efficienze globali e locali). Esso è stato realizzato mediante le metriche laggedCoherence e wPLI a partire dalle quali sono state calcolate metriche di GRAPH theory (SW, Efficacy, Betweenness centrality, Assortativity, Modularity).

I soli effetti significativi tra quelli indagati risultano essere un aumento post-stimolazione di *small-worldness* in banda theta e un relativo aumento della centralità nelle mappe di coerenza post-stimolazione.



BTW CoH



Discussione

Efficacia dei protocolli di iTBS accelerata

Le misure di *outcome* sono state calcolate al baseline e a quattro settimane dal termine delle sessioni di stimolazione al fine di consentire la valutazione di effetti clinici tardivi dovuti ai processi di neuroplasticità indotti dalla iTBS, in accordo con i dati di letteratura (Duprat, 2016).

Dall'analisi dei risultati preliminari, il presente studio dimostra che, nel confronto con la stimolazione *sham*, i protocolli accelerati testati sono entrambi efficaci in termini di riduzione della sintomatologia depressiva e della psicopatologia globale e di miglioramento del funzionamento globale. Tuttavia, l'efficacia del protocollo 1200x2x5 è risultata superiore a quella del protocollo attivo 600x4x5 in termini di miglioramento della *hopelessness*. È noto da tempo che la perdita di speranza, misurata mediante la scala BHS, è fortemente correlata con la suicidalità (Nekanda-Trepka, 1983). Pertanto, il miglioramento del vissuto di disperazione costituisce un fattore altamente protettivo rispetto al rischio suicidario.

In conclusione, i protocolli accelerati da noi proposti, in aggiunta alla terapia farmacologica, sembrano in grado di produrre miglioramenti clinici significativi entro quattro settimane dal trattamento, specialmente per quanto attiene al protocollo maggiormente accelerato. Al contrario, la stimolazione *sham* non ha prodotto cambiamenti statisticamente significativi per nessuna delle scale psicometriche somministrate.

Aumento dell'attività theta globale e frontale indotto dai protocolli di iTBS accelerata

Indagando i possibili correlati neurofisiologici della risposta antidepressiva riscontrata, l'analisi EEG da noi effettuata ha evidenziato che la stimolazione *sham* non determina alcuna variazione nell'attività elettrica cerebrale, mentre la stimolazione attiva si associa ad un aumento del *power* del theta globale e della regione stimolata. Tale effetto post-stimolazione è risultato più marcato con il protocollo 1200x2x5.

Inoltre, lo studio di permutazione che ha valutato la distribuzione topografica su scalpo

dell'aumento del *power* theta, ha mostrato che l'effetto di aumento è guidato dal protocollo 1200x2x5 ed evidenzia una preponderanza frontale sinistra (sede della stimolazione).

L'attività oscillatoria nella banda di frequenza theta (4-7 Hz) in aree cerebrali come la corteccia prefrontale (PFC) e l'ippocampo è stata correlata con diversi processi cognitivi, configurandola come un fenomeno di interesse per lo sviluppo della diagnostica e del trattamento di disturbi neuropsichiatrici (Gordon, 2021).

L'attività elettroencefalografica theta in sede frontale durante tasks mentali è una manifestazione dell'attività della PFC. Il *power* theta frontale non solo aumenta in tasks che sollecitano la memoria operativa, ma è anche condizionato dalla difficoltà stessa del compito (Cheng-Ta, 2014).

È noto che la PFC sia coinvolta nelle attività cognitive (working memory, flessibilità cognitiva e pianificazione) e, attraverso le connessioni con la corteccia prefrontale ventromediale, nell'autoriflessione e nell'autocoscienza e, attraverso le connessioni con il circuito dell'amigdala, con i processi emozionali (Cheng-Ta, 2014; De Raedt, 2015).

Nel 2013 Ertl et al. ha riscontrato una relazione tra l'attività theta frontale e la capacità di regolazione emotiva. Le oscillazioni theta sembrano mediare l'influenza della PFC sull'amigdala, svolgendo un ruolo importante nei processi alla base della modulazione dell'umore (Cheng-Ta, 2014).

Già nel 2014 Cheng-Ta et al. aveva evidenziato che una diminuzione significativa dei punteggi alla HAM-D in un gruppo di 36 pazienti con DM sottoposti a rTMS (10 Hz, 100% RMT, 1600 stimoli per 10 sessioni sulla IDLPFC) vs. stimolazione *sham*, si associava ad un aumento del *power* theta frontale all'EEG.

Nella DM una riduzione delle oscillazioni theta è stata associata a ridotta inibizione corticale e a ipoattivazione frontale. È stato anche dimostrato che le oscillazioni theta frontali a riposo sono un potenziale indicatore di risposta al trattamento rTMS nella DM (Desforges, 2022).

Il ritmo theta ha un ruolo particolare nella neuroplasticità della corteccia frontale che ha ispirato lo sviluppo stesso della stimolazione theta-burst (TBS) (Huang, 2005). Infatti, a differenza della stimolazione a 10 Hz, la TBS imita i ritmi theta endogeni che possono migliorare l'induzione del potenziamento a lungo termine (LTP) (Suppa, 2016). L'LTP è un fenomeno di plasticità sinaptica che consiste in un persistente aumento della risposta e, quindi, dell'efficacia di una sinapsi, come conseguenza di

una stimolazione (Cooke, 2006).

Un'ipotesi diffusa è che gli effetti della TBS siano attribuibili a meccanismi di plasticità neuronale come l'LTP, le cui modificazioni sono altamente implicate nella fisiopatologia dei disturbi cognitivi e della DM (Player, 2013).

Infatti, la disfunzione correlata alla plasticità sinaptica è considerata un evento precoce nello sviluppo e durante il decorso di patologie neurologiche, e la depressione è spesso riscontrata come manifestazione comorbida di disturbi neurocognitivi come la malattia di Alzheimer, la demenza vascolare e il Parkinsonismo atipico. Inoltre, un certo grado di deterioramento cognitivo è frequentemente osservato in tutto lo spettro clinico dei disturbi dell'umore. Dunque, la relazione tra depressione e cognitività è spesso bidirezionale (Cantone, 2017).

Player et al., utilizzando un protocollo di stimolazione associativa accoppiata (PAS) in un campione di 23 pazienti con depressione in terapia farmacologica, hanno osservato che la neuroplasticità era significativamente inferiore rispetto ai controlli sani abbinati per età e sesso. Più recentemente, un'indagine che utilizzava un protocollo PAS in pazienti con DM ha ulteriormente confermato questa ipotesi, mostrando che la plasticità corticale *LTP-like* era significativamente ridotta in un gruppo di 27 pazienti affetti da un episodio depressivo maggiore acutamente insorto. È interessante notare che questo studio ha evidenziato chiaramente il ripristino della plasticità *LTP-like* successivamente alla remissione clinica (Cantone, 2017).

In conclusione, l'aumento dell'attività theta post-stimolazione da noi osservato può essere interpretato come un marker neurofisiologico dell'*outcome* clinico riscontrato. La concordanza tra dati clinici e neurofisiologici supporta l'ipotesi che la iTBS accelerata induca un aumento dell'attività theta associata all'attivazione dei meccanismi di neuroplasticità coinvolti nella risposta antidepressiva al trattamento.

Aumento della *small-worldness* in banda theta e della centralità nelle mappe di coerenza indotto dai protocolli di iTBS accelerata

L'effetto antidepressivo dei protocolli di iTBS accelerata da noi testati, oltre ad essere associato ad un cambiamento dell'attività EEG theta globale ed in sede frontale sinistra, è verosimilmente correlato a modificazioni della connettività di reti neurali più ampie.

Infatti, lo studio di connettività ha mostrato un aumento post-stimolazione di *small-worldness* in banda theta e un relativo aumento della centralità nelle mappe di coerenza

post-stimolazione.

Zhinan et al. ha osservato che i *networks* cerebrali funzionali nella depressione maggiore unipolare e bipolare presentano preservata modularità e proprietà *small-worldness*. Tuttavia, rispetto ai controlli sani, ha riscontrato un numero ridotto di moduli in entrambi i gruppi di pazienti con alterazioni condivise al livello dell'ippocampo, del giro paraippocampale, dell'amigdala e del giro parietale superiore e cambiamenti distinti della composizione modulare principalmente nelle regioni caudate dei gangli della base. Inoltre, rispetto ai controlli sani, ha evidenziato una significativa riduzione dell'efficienza globale e della *small-worldness* (Zhinan, 2020). Anche Chen et al. (2021) ha osservato un'alterazione topologica delle reti cerebrali strutturali nella DM consistente in una riduzione della *small-worldness*.

La ridotta *small-worldness* nei pazienti depressi rispetto ai controlli sani sarebbe espressione di una diminuzione dell'interconnettività delle strutture sottocorticali che Xiong et al. (2021) ha postulato essere una caratteristica topologica assimilabile ad un tratto della malattia depressiva.

Al contrario, Douw et al. ha documentato che l'aumento della connettività nella banda theta e l'aumento dello *small-worldness* in banda theta correla con il miglioramento delle prestazioni cognitive (Douw, 2011).

Inoltre, nel 2021, Je-Yeon et al. ha dimostrato che nelle regioni cerebrali dorsali il grado di centralità corticale è ridotto nella DM rispetto ai controlli sani (Je-Yeon, 2021).

In conclusione, i risultati preliminari del progetto in esame suggeriscono una modificazione significativa della distribuzione della rete neurale con un aumento delle caratteristiche di *small-worldness* in banda theta, che fornisce un'ulteriore prova del valore dell'organizzazione topologica del *network* funzionale cerebrale, significativamente alterato nella DM.

Il dato emerso dal nostro studio di connettività sembra congruente con quello evidenziato all'analisi EEG spettrale e topografica; questi risultati, presi insieme, potrebbero mostrare che, all'interno del nostro campione, la iTBS accelerata ha prodotto un effetto sia locale che in altre regioni, in cui si è propagato secondo un pattern di *small-worldness*. In tale ottica, l'aumento post-stimolazione dell'attività theta e della *small-worldness* in banda theta da noi osservato potrebbe essere considerato come l'epifenomeno del miglioramento funzionale dei *networks* neurali. Queste perturbazioni della connettività strutturale potrebbero associarsi a potenziali

effetti clinici, ma la relazione tra i due fenomeni appare molto complessa e richiederà ulteriori indagini.

Punti di forza e limiti dello studio

Ad oggi, il nostro studio è uno dei pochi ad aver indagato protocolli di iTBS accelerata sulla DLPFC sinistra rispetto a *sham* in uno studio in doppio cieco e l'unico a testare un protocollo da 1200 stimoli per 2 sessioni al giorno per 5 giorni consecutivi (protocollo attivo 1200x2x5).

I punti di forza dello studio possono essere così riassunti: il disegno sperimentale trattamento attivo vs. stimolazione *sham* minimizza l'eventuale effetto placebo. L'uso di un doppio cieco attribuisce un'adeguata forza metodologica alla sperimentazione. La dimensione del campione di indagine è relativamente grande. Il gruppo di pazienti è diagnosticamente omogeneo per depressione maggiore unipolare, mentre altri studi hanno reclutato pazienti con depressione unipolare e bipolare o altre comorbidità psichiatriche. I pazienti sono stati seguiti mediante frequenti colloqui clinici e somministrazione di un'ampia batteria di scale psicometriche. La valutazione a dieci settimane dall'inizio del protocollo è più lunga rispetto a quanto precedentemente riportato e può consentire la valutazione di effetti clinici tardivi dovuti ai processi di neuroplasticità indotti dalla iTBS. I protocolli iTBS accelerati sono generalmente testati nella depressione farmaco-resistente, mentre, in questo studio, abbiamo inteso applicarli nella depressione maggiore unipolare non necessariamente farmaco-resistente. Inoltre, abbiamo proposto la iTBS accelerata come trattamento aggiuntivo alla terapia farmacologica, mentre in quasi tutti gli studi essa viene applicata in popolazioni di pazienti con depressione non in trattamento farmacologico, che non corrispondono al *real world* della pratica clinica; la presenza di una concomitante terapia farmacologica antidepressiva, ansiolitica o stabilizzante rende la nostra popolazione clinica assimilabile a qualunque altra popolazione clinica affetta da DM, per cui è abitualmente prevista la somministrazione di polifarmacoterapie composite. D'altra parte, un trattamento psicofarmacologico concomitante può costituire una limitazione per il presente studio. Al fine di ridurre al minimo i potenziali effetti confondenti, la terapia farmacologica è stata mantenuta stabile nelle quattro settimane precedenti l'inizio del protocollo. Inoltre, pena l'esclusione dalla sperimentazione, i pazienti sono stati invitati a non apportare modifiche posologiche o farmacologiche

allo schema terapeutico in atto, che hanno proseguito invariato per tutto il periodo in cui venivano fornite le stimolazioni. Ulteriore limitazione di questo studio è rappresentata dalla mancanza di correlati neuroradiologici delle risposte cliniche e delle modificazioni EEG, ottenibili mediante tecniche di *neuroimaging*. Infine, per quanto attiene al possibile contributo dell'effetto placebo sulla risposta ai protocolli di stimolazione utilizzati, è stata osservata una variazione dei punteggi medi delle scale psicometriche somministrate a 4 settimane dalle stimolazioni *sham* che, tuttavia, non ha raggiunto la significatività statistica. Possiamo dunque ipotizzare che, nell'ambito dei risultati preliminari del nostro studio, l'effetto placebo, seppur presente, sia stato trascurabile. L'assenza di una sequenza *sham-sham* all'interno del disegno sperimentale adottato non consente una stima accurata di tale fenomeno.

Conclusioni

Il progetto in esame tenta di rispondere ad un quesito di grande interesse e ancora aperto nel campo della stimolazione non invasiva: l'approccio terapeutico in pazienti affetti da depressione maggiore.

I risultati preliminari del nostro studio dimostrano la fattibilità, la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia dei protocolli accelerati 600x4x5 e 1200x2x5. Infatti, solo cinque giorni di trattamento con i protocolli iTBS da noi testati sulla IDLPFC nella DM, hanno condotto ad una riduzione statisticamente significativa dei sintomi depressivi dopo 4 settimane. Tuttavia, solo il protocollo 1200x2x5 ha determinato una riduzione statisticamente significativa della *hopelessness* (perdita di speranza). Al contrario, la stimolazione *sham* non ha prodotto cambiamenti statisticamente significativi per nessuna delle scale psicometriche somministrate.

Inoltre, dopo stimolazione attiva, abbiamo documentato una modificazione significativa della distribuzione del *network* neurale con un aumento delle caratteristiche di *small-worldness* in banda theta, un aumento dell'attività theta globale e dell'attività theta sulla IDLPFC e una correlazione tra risposta antidepressiva e attività theta, con un effetto più marcato con il protocollo 1200x2x5. In accordo con i dati clinici, la stimolazione *sham* non ha determinato variazioni statisticamente significative nell'attività theta post-stimolazione.

La correlazione tra dati clinici e neurofisiologici supporta l'ipotesi che i nostri protocolli iTBS accelerati inducano un aumento dell'attività theta sia in termini di power globale, sia in termini topografici, sia in termini di connettività, un fenomeno associato a cambiamenti neuroplastici potenzialmente implicati nell'efficacia clinica del trattamento.

È probabile che il progresso della neuromodulazione terapeutica dipenderà in gran parte dall'ottimizzazione dei protocolli di stimolazione per indurre in modo più efficiente gli effetti di neuroplasticità.

A studio ultimato, l'analisi dei risultati offrirà maggiori conferme relativamente all'efficacia dei protocolli accelerati iTBS in studio, anche in termini di valutazione dell'insorgenza, della durata e dell'entità degli effetti clinici. Inoltre, l'indagine dei

correlati psicopatologici potrebbe consentire di individuare eventuali fattori predittivi di risposta alla neurostimolazione.

Bibliografia

- American Psychiatric Association (APA) (2013), DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, tr. it. Raffaello Cortina, Milano, 2014.
- Anderson RJ, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression: Re-establishing connections. *Clin Neurophysiol.* 2016 Nov;127(11):3394-3405. doi: 10.1016/j.clinph.2016.08.015. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27672727.
- Andreoli, V., et al., Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Text revision. ICD-10/ICD-9-CM. Classificazione parallela. Milano: Masson, 2007.
- Andrews Gavin, et al. The Defense Style Questionnaire. 1993. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* Vol. 181, No 4.
- Antony MM, Bieling PJ, Cox BJ, Enns MW, Swinson RP: Psychometric properties of the 42-item and 21-item versions of the depression anxiety stress scales in clinical groups and a community sample. *Psychological Assessment* 1998; 10: 176–181.
- Arns M, Drinkenburg WH, Fitzgerald PB, Kenemans JL. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. *Brain Stimul.* 2012 Oct;5(4):569-76. doi: 10.1016/j.brs.2011.12.003. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22410477.
- Baeken C, Vanderhasselt MA, Remue J, Rossi V, Schietecatte J, Anckaert E, De Raedt R. One left dorsolateral prefrontal cortical HF-rTMS session attenuates HPA-system sensitivity to critical feedback in healthy females. *Neuropsychologia.* 2014 May; 57:112-21. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.02.019. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24593899.
- C. Baeken, J.P. Lefaucheur, P. Van Schuerbeek. The impact of accelerated high frequency rTMS on brain neurochemicals in treatment-resistant depression: Insights from (1)H MR spectroscopy. *Clin Neurophysiol*, 128 (2017), pp. 1664-1672
- Bakker, N., et al., rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul*, 2015. 8(2): p. 208-15.
- Balslev D, Braet W, McAllister C, Miall RC. Inter-individual variability in optimal current direction for transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *J Neurosci Methods.* 2007 May 15;162(1-2):309-13. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.01.021. Epub 2007 Feb 4. PMID: 17353054.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985 May 11;1(8437):1106-7. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4. PMID: 2860322.
- Barnes J, Mondelli V, Pariante CM. Genetic Contributions of Inflammation to Depression. *Neuropsychopharmacology.* 2017 Jan;42(1):81-98. doi: 10.1038/npp.2016.169. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27555379; PMCID: PMC5143493.
- Bäumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, Münchau A.

- Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol*. 2006 May 1;572(Pt 3):857-68. doi: 10.1113/jphysiol.2006.104901. PMID: 16497712; PMCID: PMC1780006.
- Beck, A.T., et al., An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1961. 4: p. 561-71.
 - Beck, A., BHS, Beck Hopelessness Scale. 1988: San Antonio, Tex. New York: Psychological Corp. Harcourt Brace Jovanovich.
 - Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul*. 2009 Jan;2(1):50-4. doi: 10.1016/j.brs.2008.09.006. PMID: 20539835; PMCID: PMC2882797.
 - Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Currà A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res*. 1998 Sep;122(1):79-84. doi: 10.1007/s002210050493. PMID: 9772114.
 - Bergstrom CT, Meacham F. Depression, and anxiety: maladaptive byproducts of adaptive mechanisms. *Evol Med Public Health*. 2016 Aug 3;2016(1):214-8. doi: 10.1093/emph/eow019. PMID: 27378798; PMCID: PMC4972939.
 - Berlim MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2017 Jul; 90:102-109. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.02.015. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28254709.
 - Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, Knyahnytska Y, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Downar J. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Apr 28;391(10131):1683-1692. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
 - Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011; 9: 90.
 - Brüne, M. (2016). *Textbook of evolutionary psychiatry and psychosomatic medicine: The origins of psychopathology* (2nd ed.). Oxford University Press.
 - Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 143–52.
 - Bulteau et al. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) versus 10 Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to alleviate treatment-resistant unipolar depression: A randomized controlled trial (THETA-DEP). *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. May 21, 2022.
 - Bunney WE Jr, David M. Norepinephrine in depressive reaction. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 483-94.
 - Daniel J. Buysse, Charles F. Reynolds III, Timothy H. Monk, Susan R. Berman, and David J. Kupfer. *The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research*. *Psychiatry Research*, 1988. 28, 193-213.

- Mariagiovanna Cantone et al. Cortical Plasticity in Depression. A Neurochemical Perspective From Transcranial Magnetic Stimulation. *ASN Neuro*. 2017 May-Jun; 9(3): 1759091417711512.
- Capocchi G, Zampolini M, Larson J. Theta burst stimulation is optimal for induction of LTP at both apical and basal dendritic synapses on hippocampal CA1 neurons. *Brain Res*. 1992 Sep 25;591(2):332-6. doi: 10.1016/0006-8993(92)91715-q. PMID: 1359925.
- Cárdenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schönfeldt-Lecuona C. Mechanisms, and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain Topogr*. 2010 Jan;22(4):294-306. doi: 10.1007/s10548-009-0084-7. Epub 2009 Mar 14. PMID: 19288184.
- Cash RF, Ziemann U, Murray K, Thickbroom GW. Late cortical disinhibition in human motor cortex: a triple-pulse transcranial magnetic stimulation study. *J Neurophysiol*. 2010 Jan;103(1):511-8. doi: 10.1152/jn.00782.2009. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19923244.
- Castrén E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis*. 2017 Jan;97(Pt B):119-126. doi: 10.1016/j.nbd.2016.07.010. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27425886.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997 May;48(5):1398-403. doi: 10.1212/wnl.48.5.1398. PMID: 9153480.
- Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2008 Mar;119(3):504-532. doi: 10.1016/j.clinph.2007.10.014. Epub 2007 Dec 11. PMID: 18063409.
- Chen et al. Accelerated theta burst stimulation for the treatment of depression: A randomised controlled trial. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. July 28, 2021.
- Cheng-Ta Li et al. Cognition-Modulated Frontal Activity in Prediction and Augmentation of Antidepressant Efficacy: A Randomized Controlled Pilot Study. 2014. *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bhu191.
- Chen Taolin, Chen Ziqi, Gong Qiyong. White Matter-Based Structural Brain Network of Major Depression. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1305:35-55. doi: 10.1007/978-981-33-6044-0_3.
- Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014 Jun;13(2):153-60. doi: 10.1002/wps.20128. PMID: 24890068; PMCID: PMC4102288.
- Chistyakov, A.V., et al., Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010. 13(3): p. 387-93.
- Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*. 2009 Aug 21;4(8): e6725. doi: 10.1371/journal.pone.0006725. PMID:

19696930; PMCID: PMC2725302.

- Cirillo G, Di Pino G, Capone F, Ranieri F, Florio L, Todisco V, Tedeschi G, Funke K, Di Lazzaro V. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul.* 2017 Jan-Feb;10(1):1-18. doi: 10.1016/j.brs.2016.11.009. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27931886.
- Cooke SF, Bliss TV (July 2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain.* 129 (Pt 7): 1659–73. doi:10.1093/brain/awl082. PMID 16672292.
- Comeau R. Neuronavigation for Transcranial Magnetic Stimulation. May 2014. *NeuroMethods* 89:31-56. DOI:10.1007/978-1-4939-0879-0_3.
- De Carolis NA, Eisch AJ. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology* 2010;58:884-93.
- De Raedt, R., Vanderhasselt, M. A., & Baeken, C. (2015). Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: From research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies. *Clinical Psychology Review*, 41, 61-69.
- Desforges M et al. Dose-response of intermittent theta burst stimulation of the prefrontal cortex: A TMS-EEG study. *Clinical Neurophysiology* 136 (2022) 158–172.
- Desmyter, S., et al., Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation for Suicide Risk in Therapy-Resistant Depressed Patients: A Randomized, Sham-Controlled Trial. *Front. Hum. Neurosci.*, 2016. 10:480.
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., et al., The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J. Physiol*, 2008. 586: p. 3871-3879.
- Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol.* 2011 May;105(5):2150-6. doi: 10.1152/jn.00781.2010. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21346213.
- Di Lazzaro V, Rothwell J, Capogna M. Noninvasive Stimulation of the Human Brain: Activation of Multiple Cortical Circuits. *Neuroscientist.* 2018 Jun;24(3):246-260. doi: 10.1177/1073858417717660. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28659070.
- Douw L et al. Cognition is related to resting-state small-world network topology: an magnetoencephalographic study. *Neuroscience* 175 (2011) 169 –177.
- Duprat R, Desmyter S, Rudi de R, et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *J Affect Disord.* 2016 Aug; 200:6-14. doi: 10.1016/j.jad.2016.04.015. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27107779.
- Editors National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management.* 2010: Source Leicester (UK): British Psychological Society.
- European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 30 May 2013.
- Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2003 Apr 15;53(8):649-59. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00231-2. PMID: 12706951.
- Fitzgerald PB, Chen L, Richardson K, Daskalakis ZJ, Hoy KE. A pilot investigation

- of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression. *Brain Stimul.* 2020 Jan-Feb;13(1):137-144. doi: 10.1016/j.brs.2019.08.013. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31477542.
- George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 507–16.
 - George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., ... & Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience*.
 - George et al. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimul.* 2014 May-Jun;7(3):421-31. doi: 10.1016/j.brs.2014.03.006. Epub 2014 Mar 19.
 - Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals. *J Neurosci.* 2011 May 18;31(20):7521-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6751-10.2011. PMID: 21593336; PMCID: PMC6622610.
 - Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry.* 2015 Apr;72(4):305-15. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2206. PMID: 25651064; PMCID: PMC4791058.
 - Gollan, J. K., Hoxha, D., Chihade, D., Pflieger, M. E., Rosebrock, L., & Cacioppo, J. (2014). Frontal alpha EEG asymmetry before and after behavioral activation treatment for depression. *Biological psychology*, 99, 198-208.
 - Gordon PC, Dörre S, Belardinelli P, Stenroos M, et al. (2021) Prefrontal Theta-Phase Synchronized Brain Stimulation With Real-Time EEG-Triggered TMS. *Front. Hum. Neurosci.* 15:691821. doi: 10.3389/fnhum.2021.691821
 - Grehl S, Viola HM, Fuller-Carter PI, et al. Cellular and molecular changes to cortical neurons following low intensity repetitive magnetic stimulation at different frequencies. *Brain Stimul.* 2015 Jan- Feb;8(1):114-23. doi: 10.1016/j.brs.2014.09.012. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25444593.
 - Groppa S, Werner-Pewtrot N, Munchau A, Deuschl G. A novel dual-site transcranial magnetic stimulation paradigm to probe fast facilitatory inputs from ipsilateral dorsal premotor cortex to primary motor cortex. *Neuroimge* 2012; 62(1): 500-509.
 - Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Revised, 1976. DHEW Publication No. (ADM) 76-338, 1976.
 - Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature.* 2000 Jul 13;406(6792):147-50. doi: 10.1038/35018000. PMID: 10910346.
 - Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron.* 2007 Jul 19;55(2):187-99. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.026. PMID: 17640522.
 - Hamilton, M., Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 1967. 6(4): p. 278-96.
 - Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*

1959;32:50–55.

- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of abnormal psychology*, 100(4), 535.
- Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhäusen C, Thielscher A, Walter H, Spitzer M. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res*. 2001 Nov 30;108(2):123-31. doi: 10.1016/s0925-4927(01)00121-4. PMID: 11738546.
- Herrero et al. Enhancing neuronal plasticity through intracranial theta burst stimulation in the human sensorimotor cortex. 2021. *Biorxiv*, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.29.437614>
- Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol*. 2010; 61:81-109, C1-11. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100321. PMID: 19575614.
- Holzer, M. and F. Padberg, Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series. *Brain Stimul*, 2010. 3(3): p. 181-3.
- Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*. 2010 Apr;3(2):95-118. doi: 10.1016/j.brs.2009.10.005. Epub 2009 Nov 24. PMID: 20633438.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005 Jan 20;45(2):201-6. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033. PMID: 15664172.
- Huang YZ, Rothwell JC, Chen RS, Lu CS, Chuang WL. The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2011 May;122(5):1011-8. doi: 10.1016/j.clinph.2010.08.016. PMID: 20869307; PMCID: PMC3046904.
- Ising et al. The Validity of the 16-Item Version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to Screen for Ultra High Risk of Developing Psychosis in the General Help-Seeking Population. *Schizophrenia Bulletin* vol. 38 no. 6 pp. 1288–1296, 2012. doi:10.1093/schbul/sbs068.
- Jalinous R. Technical and Practical Aspects of Magnetic Nerve Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1991; 8(1): 10-25.
- Je-Yeon Yun, Yong-Ku Kim. Graph theory approach for the structural-functional brain connectome of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Volume 111, 20 December 2021, 110401.
- Jean-Pascal Lefaucheur. Transcranial magnetic stimulation. *Handbook of Clinical Neurology* 2019; Volume 160, Chapter 37, Pages 559-580.
- Jones, S., et al., A Brief Mental Health Outcome Scale: Reliability and Validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *The British Journal of Psychiatry*, 1995. 166; 654-659.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. 1., Jessell, T. M., Siegelbaum S. A. , A.J. Hudspeth (2012). *Principles of neural science* (5th ed.). New York: McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Kaster TS, Downar J, Vila-Rodriguez F, et al. Trajectories of Response to Dorsolateral Prefrontal rTMS in Major Depression: A THREE-D Study. *Am J*

- Psychiatry. 2019 May 1;176(5):367-375. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18091096. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30764649.
- Keller MC, Nesse RM. The evolutionary significance of depressive symptoms: different adverse situations lead to different depressive symptom patterns. *J Pers Soc Psychol.* 2006 Aug;91(2):316-30. doi: 10.1037/0022-3514.91.2.316. PMID: 16881767.
 - Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, Williams SC. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Jul;68(7):675-90. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.60. PMID: 21727252.
 - Kessler, R.C., et al., Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry,* 2005. 62: p. 593-602.
 - Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 119–38.
 - Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol.* 1997;48 :191-214. doi: 10.1146/annurev.psych.48.1.191. PMID: 9046559.
 - Klengel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene Environment Interactions. *Neuron.* 2015 Jun 17;86(6):1343-57. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.036. PMID: 26087162.
 - Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med.* 2015 Sep;58(4):208-213. doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.005. Epub 2015 Aug 28. PMID:26319963.
 - Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Jun ;77 :317-326. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.007. Epub 2017 Mar 22. PMID : 28342763.
 - Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993 Nov; 471:501-19. doi: 10.1113/jphysiol. 1993.sp019912. PMID: 8120818; PMCID: PMC1143973.
 - Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: *Clin Neurophysiol.* 2020 May;131(5):1168-1169. PMID: 31901449.
 - Levin, R.L., Heller, W., Mohanty, A. et al. Cognitive Deficits in Depression and Functional Specificity of Regional Brain Activity. *Cogn Ther Res* 31, 211–233 (2007).
 - Li CT, Chen MH, Juan CH, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain.* 2014 Jul;137(Pt 7):2088-98. doi: 10.1093/brain/awu109. Epub 2014 May 10. PMID: 24817188.
 - Li CT, Lin CP, Chou KH, et al. Structural and cognitive deficits in remitting and non-

- remitting recurrent depression: a voxelbased morphometric study. *Neuroimage* 2010;50:347-56.
- Ma J, Zhang Z, Su Y, et al. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF-TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons. *Neurochem Int.* 2013 Jan;62(1):84-91. doi: 10.1016/j.neuint.2012.11.010. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23201339.
 - Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *The journal of physiology*, 1993; 460(1) 201-219.
 - Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018 Nov 24 ;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30396512.
 - Marx, W., Lane, M., Hockey, M. et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry* (2020).
 - Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006 Nov;3(11): e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442. PMID: 17132052; PMCID: PMC1664601.
 - McClintock, S.M., et al., Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*, 2018. 79(1).
 - McGuire, M. T., & Troisi, A. (1998). *Darwinian psychiatry*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med:psych/9780195116731.001.0001>
 - Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature.* 1980 May 22;285(5762):227. doi: 10.1038/285227a0. PMID: 7374773.
 - Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5. PMID: 26711676; PMCID: PMC5542678.
 - Mills KR, Murray NM, Hess CW. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery.* 1987 Jan;20(1):164-8. doi: 10.1097/00006123-198701000-00033. PMID: 3543723.
 - Moller, H.J., Outcomes in major depressive disorder: the evolving concept of remission and its implications for treatment. *World J Biol Psychiatry*, 2008. 9: p. 102-14.
 - Morais, L.H., Schreiber, H.L. & Mazmanian, S.K. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* (2020).
 - Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature.* 1986 Feb 27-Mar 5;319(6056):774-6. doi: 10.1038/319774a0. PMID: 2869411.
 - Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–223.
 - Myint AM, Schwarz MJ, Steinbusch HW, Leonard BE. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis.* 2009 Mar;24(1):55-

68. doi: 10.1007/s11011-008-9114-5. Epub 2008 Dec 10. PMID: 19067144.
- Nekanda-Trepka C J, Bishop S, Blackburn I M. Hopelessness and depression. *Br J Clin Psychol.* 1983 Feb;22 Pt 1:49-60. doi: 10.1111/j.2044-8260.1983.tb00578.x.
 - Nijenhuis, Van der Hart e Vanderlinden, Assen-Amsterdam-Leuven. *Inventario delle Esperienze Traumatiche (TEC)*, 1996. Traduzione italiana di A. Schimmenti e A. Mulé.
 - Nesse, Randolph. (2019). *Good Reasons for Bad Feelings: Insights from the Frontier of Evolutionary Psychiatry.*
 - Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. *J Clin Neurophysiol.* 2011 Feb;28(1):67-74. doi: 10.1097/WNP.0b013e318205135f. PMID: 21221011; PMCID: PMC3260517.
 - Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science.* 1989 Jun 16;244(4910):1360-2. doi: 10.1126/science.2660263. PMID: 2660263.
 - O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1208–16.
 - Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Sep 15; 2:16065. doi: 10.1038/nrdp.2016.65. PMID: 27629598.
 - Overall JE, Gorham DR: *The Brief Psychiatric Rating Scale.* *Psychol Rep,* 10:799, 1962.
 - Pascual-Leone A, Hallett M. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport.* 1994 Dec 20;5(18):2517-20. doi: 10.1097/00001756-199412000-00028. PMID: 7696593.
 - Philip, N. S., Barredo, J., Aiken, E., & Carpenter, L. L. (2018). Neuroimaging mechanisms of therapeutic transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging,* 3(3), 211-222.
 - Player M. J., Taylor J. L., Weickert C. S., Alonzo A., Sachdev P., Martin D., Mitchell P. B., Loo C. K. (2013) Neuroplasticity in depressed individuals compared with healthy controls. *Neuropsychopharmacology* 38: 2101–2108.
 - Rachid F. Safety and Efficacy of Theta-Burst Stimulation in the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of the Literature. *J Nerv Ment Dis.* 2017 Nov;205(11):823-839. doi: 10.1097/NMD.0000000000000742. PMID: 29077650.
 - Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan;45(1):74-89. doi: 10.1038/s41386-019-0411-y. Epub 2019 May 9. PMID: 31071719; PMCID: PMC6879516.
 - Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2021 Jan;132(1):269-306. doi: 10.1016/j.clinph.2020.10.003. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33243615.
 - Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. STAR*D Investigators Group. Sequenced

- treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004 Feb;25(1):119-42. doi: 10.1016/s0197-2456(03)00112-0. PMID: 15061154.
- Sagar SM, Sharp FR, Curran T. Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level. *Science*. 1988 Jun 3;240(4857):1328-31. doi: 10.1126/science.3131879. PMID: 3131879.
 - Samalin L, Rothärmel M, Mekaoui L, et al. Esketamine nasal spray in patients with treatment-resistant depression: the real-world experience in the French cohort early-access programme. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022 Feb 17:1-11. doi: 10.1080/13651501.2022.2030757. Epub ahead of print. PMID: 35174754.
 - Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 May;7(5):426-37. doi: 10.1038/nrd2462. PMID: 18425072; PMCID: PMC2715836.
 - Shelton, R.C., et al., Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs*, 2010. 24: p. 131-61.
 - Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Can J Psychiatry*. 2010 Mar;55(3):126-35. doi: 10.1177/070674371005500303. PMID: 20370962.
 - Siracusano Alberto. *Manuale di Psichiatria*. 2014. Il Pensiero Scientifico Editore.
 - Siracusano Alberto, Ribolsi Michele (2018) *La povertà vitale. Disuguaglianza e salute mentale*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore).
 - Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Dec 15;48(12):1133-41. doi: 10.1016/s0006-3223(00)01065-9. PMID: 11137053.
 - Spielberg CD, Gorusch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)*. Palo Alto: Cardif: Consulting Psychologist Press 1970.
 - Sporns O, Tononi G, Kötter R. 2005. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol* 1(4):e42.
 - Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*. 2011 Feb-Mar;73(2):114-26. doi: 10.1097/PSY.0b013e31820ad12b. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21257974.
 - Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1552-62. doi: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552. PMID: 11007705.
 - Suppa A, Huang YZ, Funke K, et al. Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimul*. 2016 May-Jun;9(3):323-335. doi: 10.1016/j.brs.2016.01.006. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26947241.
 - Thase, M.E., Rush, A.J., 1997. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J. Clin. Psychiatry* 58 (Suppl 13), 23–29.
 - Trivedi, M.H., et al., Evaluation of outcomes with citalopram for depression using

- measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 2006. 163: p. 28-40.
- Vaessen MJ, Hofman PA, Tijssen HN, Aldenkamp AP, Jansen JF, Backes WH. 2010. The effect and reproducibility of different clinical DTI gradient sets on small world brain connectivity measures. *Neuroimage* 51(3):1106–16.
 - Valero-Cabr e A, Amengual JL, Stengel C, et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Dec; 83:381-404. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006. Epub 2017 Oct 13. Erratum in: *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jan; 96:414. PMID:29032089.
 - Wagnild, G. M., & Young, H. M. (1993). Development and psychometric evaluation of the resilience scale. *Journal of Nursing Measurement*, 1(2), 165-178. WHO World Mental Health Consortium, JAMA, June 2nd 2004.
 - Wassermann EM, Samii A, Mercuri B, Ikoma K, Oddo D, Grill SE, Hallett M. Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles. *Exp Brain Res*. 1996 Apr;109(1):158-63. doi: 10.1007/BF00228638. PMID: 8740220.
 - Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Jan;108(1):1-16. doi: 10.1016/s0168-5597(97)00096-8. PMID: 9474057.
 - Williams NR, Sudheimer KD, Bentzley BS, et al. High-dose spaced theta-burst TMS as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression. *Brain*. 2018 Mar 1;141(3): e18. doi: 10.1093/brain/awx379. PMID: 29415152; PMCID: PMC5837258.
 - World Health Organization. Suicide. WHO <http://www.who.int/topics/suicide/en/> (2016)
 - World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization.
 - Xiong Ge et al. Potential structural trait markers of depression in the form of alterations in the structures of subcortical nuclei and structural covariance network properties. *Neuroimage Clin*. 2021; 32: 102871.
 - Zarate CA Jr, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):856-64. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856. PMID: 16894061.
 - Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*. 1998 Aug 15;511 (Pt1) (Pt1):181-90. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.181bi.x.
 - Zhinan Y et al. Abnormal topology of brain functional networks in unipolar depression and bipolar disorder using optimal graph thresholding. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. Volume 96, 10 January 2020, 109758.

Appendice 1: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

PUNTEGGIO DEI SINTOMI

Valutare gli item 1-14 in base a quello che il paziente dice durante l'intervista. Segnare "NV" per i sintomi che non sono stati valutati. Nota: gli item 7, 12 e 13 vanno codificati anche in base al comportamento osservato durante l'intervista. Si ricorda che la scala da utilizzare è la seguente:

NV	1	2	3	4	5	6	7
non valutato	assente	molto lieve	lieve	moderato	moderat. grave	grave	molto grave

Riportare sotto brevi descrizioni dei sintomi più rilevanti

1. PREOCCUPAZIONI SOMATICHE	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
2. ANSIA	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
3. DEPRESSIONE	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
4. RISCHIO DI SUICIDIO	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
5. SENTIMENTI DI COLPA	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
6. OSTILITÀ	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
7. ELEVAZIONE DEL TONO DELL'UMORE	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
8. GRANDIOSITÀ	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
9. SOSPETTOSITÀ	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
10. ALLUCINAZIONI	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
11. CONTENUTO INSOLITO DEL PENSIERO	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
12. COMPORTAMENTO BIZZARRO	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
13. TRASCURATEZZA DI SÉ	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
14. DISORIENTAMENTO	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____

Valutare gli item seguenti, da 15 a 24, in base al comportamento del paziente durante l'intervista ed al suo tipo di eloquio. Tenere conto dei segni patologici anche se si pensa siano dovuti a farmaci.

15. DISORGANIZZAZIONE CONCETTUALE	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
16. APPIATTIMENTO AFFETTIVO	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
17. ISOLAMENTO EMOTIVO	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
18. RALLENTAMENTO MOTORIO	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
19. TENSIONE MOTORIA	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
20. MANCANZA DI COOPERAZIONE	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
21. ECCITAMENTO	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
22. DISTRAIBILITÀ	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
23. IPERATTIVITÀ MOTORIA	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____
24. MANIERISMO E POSTURE	NV	1	2	3	4	5	6	7	_____

Valutatore: _____

Codice: |_|_|

Appendice 2: Global Assessment Functioning (GAF)

GLOBAL ASSESSMENT OF FUNCTIONING	
GAF - # 320	
Cognome e Nome.....	Data di nascita.....
Codice Paziente.....	Valutatore..... Data valutazione.....
Considerare il funzionamento psicologico, sociale e lavorativo nell'ambito di un ipotetico continuum salute-malattia mentale. Non includere le menomazioni del funzionamento dovute a limitazioni fisiche (o ambientali). <i>Nota: Usare codici intermedi, ove necessario, ad esempio, 45, 68, 72.</i>	
Funzionamento superiore alla norma in un ampio spettro di attività, i problemi della vita non sembrano mai sfuggire di mano, è ricercato dagli altri per le sue numerose qualità positive. Nessun sintomo.	100 91
Sintomi assenti o minimi (es.: ansia lieve prima di un esame), buon funzionamento in tutte le aree, interessato e coinvolto in un ampio spettro di attività, socialmente efficiente, in genere soddisfatto della vita, nessun problema o preoccupazione oltre a quelli della vita quotidiana (es.: discussioni con i membri della famiglia).	90 81
Se sono presenti sintomi, essi rappresentano reazioni transitorie e attendibili a stimoli psicosociali stressanti (es.: difficoltà a concentrarsi dopo una discussione familiare); lievissima alterazione del funzionamento sociale, occupazionale o scolastico (es.: rimane temporaneamente indietro nello studio)	80 71
Alcuni sintomi lievi (es.: umore depresso o insonnia lieve); <i>oppure</i> alcune difficoltà nel funzionamento sociale, lavorativo o scolastico (es.: alcune assenze ingiustificate da scuola, o furti in casa), ma in genere funziona abbastanza bene, ed ha alcune relazioni interpersonali significative.	70 61
Sintomi moderati (es.: affettività appiattita e linguaggio circostanziato, occasionali attacchi di panico); <i>oppure</i> moderate difficoltà nel funzionamento sociale, lavorativo o scolastico (es.: pochi amici, conflitti con i compagni di lavoro).	60 51
Sintomi gravi (es.: idee di suicidio, rituali ossessivi gravi, frequenti furti nei negozi); <i>oppure</i> qualsiasi grave alterazione nel funzionamento sociale, lavorativo o scolastico (es.: nessun amico, incapace di conservare un lavoro).	50 41
Alterazioni nel test di realtà o nella comunicazione (es.: il linguaggio è talvolta illogico, oscuro o non pertinente); <i>oppure</i> menomazione grave in alcune aree, quali il lavoro o la scuola, le relazioni familiari, la capacità di giudizio, il pensiero o l'umore (es.: il depresso evita gli amici, trascura la famiglia ed è incapace di lavorare; il bambino picchia frequentemente i bambini più piccoli, è provocatorio in casa e non rende a scuola).	40 31
Il comportamento è considerevolmente influenzato da deliri o allucinazioni; <i>oppure</i> grave alterazione della comunicazione o della capacità di giudizio (es.: talvolta incoerente, agisce in modo grossolanamente inappropriato; idee di suicidio); <i>oppure</i> incapacità di funzionare in quasi tutte le aree (es.: sta a letto tutto il giorno; non ha lavoro, casa o amici).	30 21
Qualche pericolo di fare del male a se stesso o agli altri (es.: tentativi di suicidio senza una chiara aspettativa di morire, frequentemente violento, eccitamento maniaco); <i>oppure</i> occasionalmente non riesce a mantenere l'igiene personale minima (es.: si sporca con le feci); <i>oppure</i> grossolana alterazione della comunicazione (es.: decisamente incoerente o mutacico).	20 11
Persistente pericolo di far del male in modo grave a se stesso o agli altri (es.: violenza ricorrente); <i>oppure</i> persistente incapacità di mantenere l'igiene personale minima; <i>oppure</i> grave gesto suicida con chiara aspettativa di morire.	10 1
Informazioni inadeguate.	0

Appendice 3: **Valutazione Povertà Vitale (VPV)**

Quanto sei d'accordo con le seguenti affermazioni?	Per niente (0)	Un po' (1)	Molto (2)
1. Il pagamento delle spese di casa (condominio, affitto, mutuo, etc) è un impegno difficile da sostenere?			
2. Ritieni che le tue relazioni sociali siano soddisfacenti?			
3. Nell'ultimo anno ti è capitato di sentirti tradito e/o abbandonato dalle persone che ti circondano?			
4. Nell'ultimo anno, ritieni di essere diventato meno sensibile, più indifferente agli eventi importanti in cui sei stato coinvolto?			
5. Hai mai rivisto i tuoi principi in cambio di un guadagno economico o un vantaggio sociale?			
6. Pensi che i concetti di giustizia, lealtà e onestà siano applicati nella società attuale?			
7. I tuoi studi sono stati condizionati da difficoltà economiche o ambientali?			
8. Nell'ultimo anno, hai dovuto rivedere i tuoi principi morali?			
9. Nell'ultimo, ti è capitato di sentirti vuoto?			
10. Pensi di vivere in un'area urbana degradata e a rischio di violenza e criminalità?			
11. Nell'ultimo anno, sei stato coinvolto sentimentalmente verso una o più persone?			
12. Hai mai preso decisioni importanti nella tua vita sotto la spinta di un ideale morale, religioso, etc..?			
13. Nell'ultimo anno hai potuto fare affidamento su qualcuno (familiare, amico o altro) nei momenti di difficoltà?			
14. Ritieni che il tuo lavoro sia sottopagato?			
15. Ti senti una persona che si entusiasma facilmente e si lascia coinvolgere emotivamente nelle cose che la interessano?			
16. Nell'ultimo anno, ti capita di sentirti solo anche in presenza di altre persone?			

Appendice 4: **Resilience Scale (RS)**

Pensando a te stesso barra la casella che meglio rappresenta il tuo grado d'accordo con le affermazioni che seguono, usando la scala sotto riportata:

1 = fortemente in disaccordo
2 = in disaccordo
3 = abbastanza in disaccordo
4 = né in accordo, né in disaccordo
5 = abbastanza d'accordo
6 = d'accordo
7 = fortemente d'accordo

Ricorda che non ci sono risposte giuste o sbagliate. Scegli la risposta che meglio descrive il TUO modo di essere e di comportarti.

1. Di solito, in un modo o nell'altro, riesco a cavarmela	€	€	€	€	€	€	€
	1	2	3	4	5	6	7
2. L'aver portato a termine qualcosa nella mia vita mi rende orgoglioso	€	€	€	€	€	€	€
	1	2	3	4	5	6	7
3. Normalmente accetto quanto mi riserva il destino	€	€	€	€	€	€	€
	1	2	3	4	5	6	7
4. Sono amico di me stesso	€	€	€	€	€	€	€
	1	2	3	4	5	6	7
5. Sono determinato	€	€	€	€	€	€	€
	1	2	3	4	5	6	7
6. Mantengo vivo il mio interesse per quanto mi circonda	€	€	€	€	€	€	€
	1	2	3	4	5	6	7
7. Credere in me stesso mi aiuta a superare i tempi duri	€	€	€	€	€	€	€
	1	2	3	4	5	6	7
8. La mia vita ha un senso	€	€	€	€	€	€	€
	1	2	3	4	5	6	7
9. Quando sono in una situazione difficile di solito riesco a trovare una soluzione.	€	€	€	€	€	€	€
	1	2	3	4	5	6	7
10. Ho sufficienti energie per fare ciò che devo fare	€	€	€	€	€	€	€
	1	2	3	4	5	6	7

Appendice 5: Beck Hopelessness Scale (BHS)

B H S

Istruzioni: Qui sotto vi sono 20 affermazioni. Risponda se per Lei siano vere o false segnando una croce (+ o x) nelle caselle corrispondenti. In caso di dubbio, dia la risposta che ritiene più vicina a quello che Lei crede corrisponda meglio a quello che pensa. Abbia cura di segnare uno **solo** tra Vero e Falso per **tutte** le affermazioni.

Affermazioni:	Vero	Falso
(1) Vedo il futuro con speranza ed entusiasmo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2) Potrei arrendermi perché non posso migliorare le cose per me.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3) Quando le cose vanno male, mi consola sapere che non può durare così in eterno.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(4) Non posso immaginare quello che sarà della mia vita tra 10 anni.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(5) Ho abbastanza tempo per realizzare le cose che desidero fare.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(6) Nel futuro mi aspetto di riuscire in quello che mi interessa di più.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(7) Il mio futuro mi sembra buio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(8) Mi aspetto di ottenere dalla vita più cose buone rispetto alla persona media.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(9) Semplicemente non riesco ad avere buone occasioni e non c'è motivo per cui ci riesca in futuro.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(10) Le mie esperienze passate mi hanno preparato bene per il futuro.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(11) Se guardo avanti vedo solo situazioni spiacevoli piuttosto che piacevoli.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(12) Non mi aspetto di ottenere ciò che voglio veramente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(13) Quando guardo al futuro, mi aspetto di essere più felice di adesso.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(14) Semplicemente, le cose non vanno come io desidero che vadano.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(15) Ho una grossa fede nel futuro.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(16) Non ottengo mai ciò che desidero, quindi è sciocco desiderare alcunché.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(17) È molto inverosimile che nel futuro io ottenga una vera soddisfazione.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(18) Il futuro mi sembra vago e incerto.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(19) Posso aspettarmi che arrivino bei tempi, piuttosto che brutti.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(20) È inutile provare ad ottenere ciò che voglio perché probabilmente non ci riuscirò.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Appendice 6: Beck Depression Inventory (BDI)

Questionario BDI

NOME DATA.....

In questo questionario vi sono gruppi di dichiarazioni. Leggete con attenzione ciascun gruppo e da ognuno scegliete la dichiarazione che meglio descrive il modo in cui vi siete sentiti durante l'ultima settimana, oggi compreso. Cerchiate il numero a lato dell'affermazione scelta. Se più dichiarazioni dello stesso gruppo sembrano andare egualmente bene, cerchiate ognuna di esse. Accertatevi di aver letto tutte le dichiarazioni di ciascun gruppo prima di fare la vostra scelta.

1. 0 Non mi sento triste
1 Mi sento triste
2 Sono sempre triste e non riesco a star bene
3 Sono così triste o infelice che non riesco a sopportarlo
2. 0 Non sono particolarmente scoraggiato per il futuro
1 Mi sento scoraggiato per il futuro
2 Ho la sensazione di non desiderare nulla intensamente
3 Ho la sensazione che il futuro è senza speranze e che le cose non possono migliorare
3. 0 Non mi sento un fallito
1 Ho la sensazione di aver fallito più di una persona media
2 Se ripenso alla mia vita riesco a vedere solo una serie di fallimenti
3 Ho la sensazione di essere un fallimento totale come persona
4. 0 Dalle cose traggio la stessa soddisfazione di prima
1 Non mi godo le cose come facevo un tempo
2 Non traggio più soddisfazione da nulla
3 Sono insoddisfatto o annoiato di tutto
5. 0 Non mi sento particolarmente colpevole
1 Mi sento colpevole per una buona parte del tempo
2 Mi sento colpevole per la maggior parte del tempo
3 Mi sento sempre colpevole
6. 0 Non ho la sensazione di star subendo una punizione
1 Ho la sensazione che potrei subire una punizione
2 Mi aspetto di essere punito
3 Ho la sensazione di star subendo una punizione
7. 0 Non mi sento deluso di me stesso
1 Sono deluso di me stesso
2 Sono disgustato di me stesso
3 Odio me stesso
8. 0 Non credo di essere peggiore di chiunque altro
1 Mi critico per le mie debolezze o per i miei errori
2 Mi rimprovero continuamente per le mie colpe
3 Mi rimprovero per tutte le cose brutte che accadono
9. 0 Non penso mai di uccidermi
1 Mi vengono idee di uccidermi ma non le realizzerei mai
2 Vorrei uccidermi
3 Mi ucciderei se potessi
10. 0 Non piango più del solito
1 Ora piango più che in passato
2 Ora piango continuamente
3 Un tempo riuscivo a piangere, ma ora non ci riesco anche se ne ho voglia

Appendice 7: Depression Anxiety Stress Scales Short Version (DASS-21)

DASS21		Cognome & Nome:		Data:	
<p>Legga ogni frase e cerchi il numero 0, 1, 2 o 3 che indica quanto quella dichiarazione si adatta a lei durante la settimana passata. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Non passi troppo tempo sulle frasi: legga e dia subito una risposta.</p> <p>La scala di valutazione è la seguente:</p> <p>0 Non mi riguarda affatto 1 Mi riguarda poco, o qualche volta 2 Mi riguarda abbastanza, o più volte 3 Mi riguarda molto, o la maggior parte delle volte</p>					
1	È stato difficile calmarmi	0	1	2	3
2	Mi sono accorto di avere la bocca secca	0	1	2	3
3	Ho avuto l'impressione di non riuscire a provare nessuna emozione positiva	0	1	2	3
4	Ho avuto difficoltà a respirare (per esempio, avere un respiro eccessivamente rapido, rimanere senza fiato in assenza di uno sforzo fisico)	0	1	2	3
5	Ho avuto difficoltà a trovare l'iniziativa per fare le cose	0	1	2	3
6	Ho avuto la tendenza a reagire in maniera eccessiva alle situazioni	0	1	2	3
7	Mi è capitato di avere tremori (per esempio, alle mani)	0	1	2	3
8	Ho sentito che stavo usando molta della mia energia mentale	0	1	2	3
9	Mi sono preoccupato per le situazioni in cui avrei potuto farmi prendere dal panico e rendermi ridicolo	0	1	2	3
10	Ho avuto la sensazione di non aver più nulla da aspettarmi	0	1	2	3
11	Mi sono accorto di essere agitato	0	1	2	3
12	Ho avuto difficoltà a rilassarmi	0	1	2	3
13	Mi sono sentito scoraggiato e triste	0	1	2	3
14	Sono stato irritato da ogni cosa che mi impediva di continuare quello che stavo facendo	0	1	2	3
15	Ho sentito di essere sul punto di farmi prendere dal panico	0	1	2	3
16	Non sono riuscito ad entusiasarmi per nessuna cosa	0	1	2	3
17	Ho sentito di non valere molto come persona	0	1	2	3
18	Ho avuto la sensazione di essere piuttosto suscettibile	0	1	2	3
19	Ho avuto la consapevolezza dei battiti del mio cuore in assenza di uno sforzo fisico (per esempio, la sensazione di palpitazioni, oppure che il cuore mancasse di un battito)	0	1	2	3
20	Mi sono sentito spaventato senza alcun buon motivo	0	1	2	3
21	Ho sentito che la vita era senza significato	0	1	2	3

Appendice 8: Prodromal Questionnaire-16 (PQ-16)

PQ-16

Nome
 Data di nascita
 Data

Se hai un'età compresa tra 12 e 35, per favore compila il questionario

Il questionario esplora aspetti dei tuoi pensieri, sentimenti ed esperienze. Per cortesia, leggi attentamente ogni affermazione e indica se sei d'accordo o in disaccordo cerchiando "vero" o "falso" sulla destra. Cerca di rispondere ad ogni domanda. Nel caso tu risponda VERO, indica nell'ultima colonna il livello di disagio associato. Per favore, rispondi a tutte le domande.

Se hai risposto "Vero", quanto disagio hai provato?

Nessuno Lieve Medio Grave

1.	Ho perso interesse per cose che prima mi piacevano.	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
2.	Spesso mi sembra di vivere degli eventi esattamente come mi fossero già capitati prima (déjà vu)	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3.	A volte sento l'odore o il sapore di cose che gli altri non riescono a sentire.	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
4.	Spesso sento suoni insoliti come esplosioni, schiocchi, sibili, schianti o squilli nelle orecchie	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
5.	A volte mi sono sentito confuso sulla natura reale o immaginaria di una esperienza	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
6.	Guardandomi allo specchio o guardando un'altra persona, ho visto il volto cambiare davanti ai miei occhi.	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
7.	Divento estremamente ansioso quando incontro qualcuno per la prima volta.	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
8.	Ho visto cose che altri apparentemente non riescono a vedere	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
9.	I miei pensieri sono talvolta così forti che posso quasi udirli	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
10.	A volte colgo un significato speciale nelle pubblicità, nelle vetrine dei negozi o nel modo in cui sono disposti gli oggetti intorno a me.	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
11.	A volte mi sono sentito come se non avessi controllo sulle mie idee o pensieri	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
12.	Talvolta mi capita di essere distratto all'improvviso da suoni distanti ai quali normalmente non presto attenzione	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
13.	Ho sentito cose che gli altri non riescono a sentire, come voci di gente che bisbiglia o che parla.	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
14.	Ho spesso la sensazione che gli altri ce l'abbiano con me.	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
15.	Ho avuto la sensazione che qualche persona o forza mi stia accanto anche se non posso vederla	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
16.	Ho l'impressione che parti del mio corpo siano cambiate in qualche modo, o che funzionino in modo diverso da prima	<input type="checkbox"/> Vero	<input type="checkbox"/> Falso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Appendice 9: Clinical Global Impression (CGI)

Clinical Global Impression (CGI)

1. Severity of illness

Considering your total clinical experience with this particular population, how mentally ill is the patient at this time?

- | | |
|-----------------------------|---|
| 0 = Not assessed | 4 = Moderately ill |
| 1 = Normal, not at all ill | 5 = Markedly ill |
| 2 = Borderline mentally ill | 6 = Severely ill |
| 3 = Mildly ill | 7 = Among the most extremely ill patients |

2. Global improvement: Rate total improvement whether or not, in your judgement, it is due entirely to drug treatment.

Compared to his condition at admission to the project, how much has he changed?

- | | |
|------------------------|---------------------|
| 0 = Not assessed | 4 = No change |
| 1 = Very much improved | 5 = Minimally worse |
| 2 = Much improved | 6 = Much worse |
| 3 = Minimally improved | 7 = Very much worse |

3. Efficacy index: Rate this item on the basis of drug effect only.

Select the terms which best describe the degrees of therapeutic effect and side effects and record the number in the box where the two items intersect.

EXAMPLE: Therapeutic effect is rated as 'Moderate' and side effects are judged 'Do not significantly interfere with patient's functioning'.

Therapeutic effect		Side effects			
		None	Do not significantly interfere with patient's functioning	Significantly interferes with patient's functioning	Outweighs therapeutic effect
Marked	Vast improvement. Complete or nearly complete remission of all symptoms	01	02	03	04
Moderate	Decided improvement. Partial remission of symptoms	05	06	07	08
Minimal	Slight improvement which doesn't alter status of care of patient	09	10	11	12
Unchanged or worse		13	14	15	16
Not assessed = 00					

Reproduced from Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare

Appendice 10: Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A)

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)

Below is a list of phrases that describe certain feeling that people have. Rate the patients by finding the answer which best describes the extent to which he/she has these conditions. Select one of the five responses for each of the fourteen questions.

0 = Not present, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Very severe.

- | | |
|---|---|
| <p>1 Anxious mood <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Worries, anticipation of the worst, fearful anticipation, irritability.</p> | <p>8 Somatic (sensory) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Tinnitus, blurring of vision, hot and cold flushes, feelings of weakness, pricking sensation.</p> |
| <p>2 Tension <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Feelings of tension, fatigability, startle response, moved to tears easily, trembling, feelings of restlessness, inability to relax.</p> | <p>9 Cardiovascular symptoms <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Tachycardia, palpitations, pain in chest, throbbing of vessels, fainting feelings, missing beat.</p> |
| <p>3 Fears <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Of dark, of strangers, of being left alone, of animals, of traffic, of crowds.</p> | <p>10 Respiratory symptoms <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Pressure or constriction in chest, choking feelings, sighing, dyspnea.</p> |
| <p>4 Insomnia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Difficulty in falling asleep, broken sleep, unsatisfying sleep and fatigue on waking, dreams, nightmares, night terrors.</p> | <p>11 Gastrointestinal symptoms <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Difficulty in swallowing, wind abdominal pain, burning sensations, abdominal fullness, nausea, vomiting, borborygmi, looseness of bowels, loss of weight, constipation.</p> |
| <p>5 Intellectual <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Difficulty in concentration, poor memory.</p> | <p>12 Genitourinary symptoms <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Frequency of micturition, urgency of micturition, amenorrhea, menorrhagia, development of frigidity, premature ejaculation, loss of libido, impotence.</p> |
| <p>6 Depressed mood <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Loss of interest, lack of pleasure in hobbies, depression, early waking, diurnal swing.</p> | <p>13 Autonomic symptoms <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Dry mouth, flushing, pallor, tendency to sweat, giddiness, tension headache, raising of hair.</p> |
| <p>7 Somatic (muscular) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Pains and aches, twitching, stiffness, myoclonic jerks, grinding of teeth, unsteady voice, increased muscular tone.</p> | <p>14 Behavior at interview <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Fidgeting, restlessness or pacing, tremor of hands, furrowed brow, strained face, sighing or rapid respiration, facial pallor, swallowing, etc.</p> |

Appendice 11: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Nome _____ Et  _____ Sesso _____

Istruzioni:

Le seguenti domande servono a valutare come   stato il suo sonno nell'ultimo mese. Per ciascuna domanda scelga la risposta che descrive meglio la maggioranza dei giorni e delle notti dell'ultimo mese.

Le chiediamo, gentilmente, di rispondere a tutte le domande.

1. Nell'ultimo mese, di solito, a che ora   andata/o a letto la sera?
ORARIO IN CUI SI DISPONE A LETTO _____
2. Nell'ultimo mese, di solito, quanto tempo (in minuti) ha impiegato ad addormentarsi ogni notte?
DURATA DELL'ADDORMENTAMENTO IN MINUTI _____
3. Nell'ultimo mese, di solito, a che ora si   alzata/o al mattino?
ORARIO IN CUI SI ALZA DAL LETTO _____
4. Nell'ultimo mese, quante ore ha dormito effettivamente per notte? (potrebbero essere diverse dal numero di ore passate a letto)
ORE DI SONNO PER NOTTE _____

Per ciascuna delle seguenti domande, segni con una crocetta (X) la risposta pi  appropriata al suo caso.

Anche in questo caso, per favore, faccia attenzione a rispondere a tutte le domande.

5. Nell'ultimo mese, quanto spesso ha avuto problemi di sonno dovuti a...
 - a) non riuscire ad addormentarsi entro 30 minuti
Non durante _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o pi  volte a settimana _____
Ultimo mese _____
 - b) svegliarsi nel mezzo della notte o al mattino presto senza riaddormentarsi subito
Non durante _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o pi  volte a settimana _____
Ultimo mese _____
 - c) alzarsi nel mezzo della notte per andare in bagno
Non durante _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o pi  volte a settimana _____
Ultimo mese _____
 - d) non riuscire a respirare bene
Non durante _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o pi  volte a settimana _____
Ultimo mese _____
 - e) tossire o russare forte
Non durante _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o pi  volte a settimana _____
Ultimo mese _____
 - f) sentire troppo freddo
Non durante _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o pi  volte a settimana _____
Ultimo mese _____

l'ultimo mese _____ settimana _____ settimana _____ settimana _____

g) sentire troppo caldo

Non durante _____
l'ultimo mese _____

Meno di una volta a settimana _____

Una o due volte a settimana _____

Tre o più volte a settimana _____

h) fare brutti sogni

Non durante _____
l'ultimo mese _____

Meno di una volta a settimana _____

Una o due volte a settimana _____

Tre o più volte a settimana _____

i) avere dolori

Non durante _____
l'ultimo mese _____

Meno di una volta a settimana _____

Una o due volte a settimana _____

Tre o più volte a settimana _____

j) C'è qualche altro problema che può aver disturbato il suo sonno? NO

SI

(specificare) _____

E quanto spesso ha avuto problemi a dormire per questo motivo?

Non durante _____
l'ultimo mese _____

Meno di una volta a settimana _____

Una o due volte a settimana _____

Tre o più volte a settimana _____

6. Nell'ultimo mese, come valuta complessivamente la qualità del suo sonno?

Molto buona _____
Abbastanza buona _____
Abbastanza cattiva _____
Molto cattiva _____

7. Nell'ultimo mese, quanto spesso ha preso farmaci (prescritti dal medico o meno) per aiutarsi a dormire?

Non durante _____
l'ultimo mese _____

Meno di una volta a settimana _____

Una o due volte a settimana _____

Tre o più volte a settimana _____

8. Nell'ultimo mese, quanto spesso ha avuto difficoltà a rimanere sveglia/o alla guida o nel corso di attività sociali?

Non durante _____
l'ultimo mese _____

Meno di una volta a settimana _____

Una o due volte a settimana _____

Tre o più volte a settimana _____

9. Nell'ultimo mese, ha avuto problemi ad avere energie sufficienti per concludere le sue normali attività?

Per niente _____
Poco _____
Abbastanza _____
Molto _____

Appendice 12: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)

HAMILTON SCALE FOR DEPRESSION

Cognome e Nome..... Data di nascita.....
 Codice Paziente..... Valutatore..... Data valutazione.....

ISTRUZIONI GENERALI: Scegliere per ciascun item il punteggio che meglio caratterizza il paziente e riportarlo nella casella alla destra dell'item stesso.

<p>1 - UMORE DEPRESSO (Sentimento di tristezza, mancanza di speranza, sentimento di incapacità e di inutilità)</p> <p>0 = Assente 1 = Manifesta questi sentimenti solo se interrogato 2 = Espone spontaneamente questi sentimenti 3 = Comunica questi sentimenti con messaggi non verbali, cioè attraverso l'espressione del volto, la posizione del corpo, la voce e la tendenza al pianto 4 = Il paziente manifesta quasi esclusivamente questi sentimenti mediante messaggi sia verbali che non verbali</p>	<p>6 - INSONNIA RITARDATA</p> <p>0 = Nessuna difficoltà 1 = Si risveglia precocemente (nelle prime ore del mattino), ma si riaddormenta 2 = È incapace di addormentarsi se si alza dal letto</p>
<p>2 - SENTIMENTI DI COLPA</p> <p>0 = Assenti 1 = Autoaccusa, pensa di aver deluso la gente. 2 = Idee di colpa o ripensamenti su errori passati o su azioni peccaminose 3 = L'attuale malattia è una punizione. Deliri di colpa 4 = Ode voci di accusa o di denigrazione e/o ha esperienze allucinatorie visive a contenuto minaccioso</p>	<p>7 - LAVORO E INTERESSI</p> <p>0 = Nessuna difficoltà 1 = Pensieri e sentimenti di incapacità, facile affaticabilità o debolezza nelle attività (lavoro o hobby) 2 = Perdita d'interesse per le attività - lavoro o hobby - sia riferite direttamente dal paziente, sia espresse mediante atteggiamenti, quali indifferenza, indecisione ed incertezza (senza che deve sforzarsi per lavorare) 3 = Dedica un minor tempo alle attività o è meno efficiente 4 = Ha cessato di lavorare a causa della malattia</p>
<p>3 - SUICIDIO</p> <p>0 = Assente 1 = Pensa che la vita non valga la pena di essere vissuta 2 = Vorrebbe essere morto o pensa alla possibilità di suicidarsi 3 = Idee o gesti di suicidio 4 = Tentativi di suicidio (ogni serio tentativo deve essere valutato '4')</p>	<p>8 - RALLENTAMENTO (lallazione e linguaggio rallentati; ridotta capacità o concentrazione; diminuita attività motoria)</p> <p>0 = Pensiero e linguaggio normali 1 = Lieve rallentamento durante il colloquio. Evidente rallentamento durante il colloquio 3 = Colloquio difficile 4 = Stato di arresto psicomotorio</p>
<p>4 - INSONNIA INIZIALE</p> <p>0 = Nessuna difficoltà ad addormentarsi 1 = Lamenta di avere talvolta difficoltà ad addormentarsi (p. es., gli occorre più di mezz'ora) 2 = Ha sempre difficoltà ad addormentarsi</p>	<p>9 - AGITAZIONE</p> <p>0 = Assente 1 = Inquietezza 2 = Gioca con le mani, con i capelli, ecc. 3 = Si muove continuamente, non riesce a stare seduto 4 = Si tocca le mani, si morde le unghie, si tira i capelli, si morde le labbra</p>
<p>5 - INSONNIA CENTRALE</p> <p>0 = Nessuna difficoltà 1 = Lamenta di essere diventato irrequieto durante la notte 2 = Si sveglia durante la notte - segnare '2' se si alza dal letto (a meno che non sia per urinare)</p>	<p>10 - ANSIA PSICHICA</p> <p>0 = Assente 1 = Tensione soggettiva ed irritabilità 2 = Preoccupazioni per questioni di poco conto 3 = Ateggiamento apprensivo evidente dalla mimica e dal linguaggio 4 = Manifesta spontaneamente paura</p>

<p>11 - ANSIA SOMATICA ASPETTI SOMATICI DELL'ANSIA</p> <p>Gastrointestinali: scabbrezza della fauci, meteorismo, indigestione, diarrea, crampi, eruttazione Cardiovascolari: palpitazioni, cefalea Respiratori: iperventilazione, sospiri Genito-urinari: polichituria Sudorazione</p> <p>0 = Assente 1 = Lieve 2 = Moderata 3 = Notevole 4 = Invalidante</p>	<p>B - VALUTAZIONE OBIETTIVA ESEGUITA PERIODICAMENTE</p> <p>0 = Meno di 500 g in una settimana 1 = Più di 500 g in una settimana 2 = Più di 1 Kg in una settimana 3 = Non valutata</p>
<p>12 - SINTOMI SOMATICI GASTROINTESTINALI</p> <p>0 = Assenti 1 = Perdita dell'appetito, ma si alimenta senza essere stimolato o aiutato dal personale. Senso di peso all'addome 2 = Difficoltà ad alimentarsi senza lo stimolo o l'aiuto del personale. Richiede o ha bisogno di lassativi o di farmaci per i disturbi gastroenterostinali</p>	<p>17 - INSIGHT</p> <p>0 = Riconosce di essere depresso ed ammalato 1 = Riconosce di essere ammalato, ma attribuisce la responsabilità alla cattiva alimentazione, al clima, al superlavoro, a malattie infettive, al bisogno di riposo 2 = Negà decisamente di essere ammalato</p>
<p>13 - SINTOMI SOMATICI GENERALI</p> <p>0 = Assenti 1 = Pesantezza agli arti, alla schiena o alla testa. Mal di testa, mal di schiena, dolori muscolari. Perdita di energia e facile affaticabilità 2 = Se i sintomi sono molto evidenti segnare '2'</p>	<p>18 - VARIAZIONI DIURNE</p> <p>4 - INDICARE SE I SINTOMI SONO PIÙ GRAVI AL MATTINO O ALLA SERA</p> <p>0 = Nessuna variazione 1 = Più gravi al mattino 2 = Più gravi alla sera</p>
<p>14 - SINTOMI GENERALI (Sintomi quali: perdita della libido, disturbi mestruali)</p> <p>0 = Assenti 1 = Lievi 2 = Gravi</p>	<p>19 - DEPERSONALIZZAZIONE E DEREALIZZAZIONE (Per es.: sentimenti di irrealtà, idee di negazione)</p> <p>0 = Assente 1 = Lieve 2 = Moderata 3 = Grave 4 = Invalidante</p>
<p>15 - IPOCONDRIA</p> <p>0 = Assente 1 = Polarizzazione sul proprio corpo 2 = Preoccupazione per la propria salute 3 = Frequenti lamentele, richieste di aiuto, ecc. 4 = Deliri ipocondriaci (ferma convinzione di avere una malattia somatica, senza che ve ne siano i motivi)</p>	<p>20 - SINTOMI PARANOIDI</p> <p>0 = Assenti 1 = Sospettosità 2 = Idee di riferimento 3 = Deliri di riferimento e di persecuzione</p>
<p>16 - PERDITA DI PESO (segnare A o B)</p> <p>A - SECONDO IL PAZIENTE O I FAMILIARI</p> <p>0 = Nessuna perdita di peso 1 = Probabile perdita di peso associata alla presente malattia 2 = Evidente perdita di peso 3 = Non valutata</p>	<p>21 - SINTOMI OSSESSIVI E COMPULSIVI</p> <p>0 = Assenti 1 = Lievi 2 = Gravi</p>

Appendice 13: Defense Style Questionnaire (DSQ-40)

DSQ 40

Questo questionario consiste di 40 affermazioni ognuna delle quali è seguita da una scala di giudizio :

Completamente in disaccordo 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Completamente d'accordo

Valutate quanto siete più o meno d'accordo ponendo una X da 1 a 9 per ogni affermazione

Esempio: Milano è una città della Lombardia

1 2 3 4 5 6 7 8 [9]

Scegliendo 9 indicherete che siete completamente d'accordo

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 Sono molto contento quando ho l'occasione di aiutare qualcuno e se questa occasione viene a mancare mi sento depresso	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3 Riesco a non pensare ad un problema fino a quando non ho tempo da dedicargli	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5 Scarico la mia ansia facendo qualcosa di costruttivo e di creativo come dipingere o fare bricolage	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6 Riesco a trovare buone ragioni per qualsiasi cosa io faccia	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8 Sono capace di ridere di me stesso facilmente	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 Le persone tendono a maltrattarmi	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2									
1 Se qualcuno mi raggirasse e mi estorcesse del denaro, vorrei fosse aiutato piuttosto che punito	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3									
1 La gente dice che io tendo ad ignorare i fatti spiacevoli come se non esistessero	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6									
2 Ignoro il pericolo come se fossi Superman	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3									
2 Sono soddisfatto della mia abilità di ridimensionare le persone	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4									
2 Spesso agisco impulsivamente quando qualcosa mi infastidisce	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7									
2 Mi ammallo fisicamente quando le cose non mi vanno per il verso giusto	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8									
2 Sono una persona molto inibita	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9									
3 Traggo molta più soddisfazione dalle mie fantasie che dalla mia vita reale	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
3 Ho speciali qualità mi permettono di attraversare la vita senza problemi	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7									
3 Trovo sempre buone ragioni per giustificare quando le cose non si risolvono a mio favore	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8									
4 Produco molte più cose nella mia fantasia che nella vita reale	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0									
4 Non temo nulla	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2									
4 Talvolta penso di essere un "angelo", talvolta un "diavolo"	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3									
4 Divento apertamente aggressivo quando mi sento male	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6									
5 Ho sempre la sensazione che qualcuno che conosco sia come un angelo custode	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
5 Per quanto mi riguarda, le persone sono o buone o cattive	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3									
5 Se il mio capo mi maltrattasse, potrei, come risposta, fare degli errori nel mio lavoro o lavorare lentamente	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4									
5 C'è qualcuno che conosco che sa fare di tutto ed è sempre corretto e adeguato	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8									
5 Io riesco ad escludere i miei sentimenti quando potrebbero interferire, se li lasciassi uscire, con ciò che sto facendo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9									
6 Solitamente sono capace di vedere il lato buffo di situazioni peraltro difficili	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
6 Mi viene il mal di testa quando devo fare cose che non mi piacciono	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2									
6 Spesso mi ritrovo ad essere molto gentile con persone con cui avrei tutto il diritto di essere arrabbiato	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3									
6 Mi devo aspettare cose brutte dalla vita	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6									

6	Quando so di dover affrontare una situazione difficile cerco di immaginare cosa potrebbe succedere e come potrei comportarmi	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8										
6	I dottori non capiscono mai che cosa abbia	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9										
7	Dopo aver combattuto per i miei diritti, tendo a chiedere scusa per la mia determinazione	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1										
7	Quando sono depresso o ansioso, mangiare mi fa sentire meglio	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3										
7	Spesso è stato detto di me che non mostro i miei sentimenti	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6										
8	Se io posso prevedere che mi sentirò malinconico più in là nel tempo, posso reagire meglio	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1										
8	Per quanto mi lamenti, non ricevo mai risposte soddisfacenti	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2										
8	Spesso mi ritrovo a non sentire nulla in situazioni che dovrebbero suscitare forti emozioni	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3										
8	Attaccarmi ad un compito a portata di mano, mi tiene lontano dalla depressione e dall' ansia	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4										
8	Se fossi in crisi cercherei una altra persona che avesse gli stessi problemi	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6										
8	Se ho un pensiero cattivo sento di dover fare qualcosa per controbilanciarlo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8										

Appendice 14: State-Trait Anxiety Inventory Y1 (STAI Y1)

Questionario S.T.A.I. Forma Y – 1

Nome _____ Data _____

ISTRUZIONI: Sono qui di seguito riportate alcune frasi che le persone spesso usano per descriversi. Legga ciascuna frase e poi contrassegni con una crocetta il numero che indica come lei si sente *in questo momento*. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Non impieghi troppo tempo a rispondere alle domande e dia la risposta che sembra descrivere meglio come lei si sente *in questo momento*.

1. Mi sento calmo	1	2	3	4
2. Mi sento sicuro	1	2	3	4
3. Sono teso	1	2	3	4
4. Mi sento sotto pressione	1	2	3	4
5. Mi sento tranquillo	1	2	3	4
6. Mi sento turbato	1	2	3	4
7. Sono attualmente preoccupato per possibili disgrazie	1	2	3	4
8. Mi sento soddisfatto	1	2	3	4
9. Mi sento intimorito	1	2	3	4
10. Mi sento a mio agio	1	2	3	4
11. Mi sento sicuro di me	1	2	3	4
12. Mi sento nervoso	1	2	3	4
13. Sono agitato	1	2	3	4
14. Mi sento indeciso	1	2	3	4
15. Sono rilassato	1	2	3	4
16. Mi sento contento	1	2	3	4
17. Sono preoccupato	1	2	3	4
18. Mi sento confuso	1	2	3	4
19. Mi sento disteso	1	2	3	4
20. Mi sento bene	1	2	3	4

Legenda:

- 1 – Per nulla
- 2 – Un po'
- 3 – Abbastanza
- 4 – Moltissimo

Appendice 15: State-Trait Anxiety Inventory Y2 (STAI Y2)

Questionario S.T.A.I. Forma Y – 2

Nome _____ Data _____

ISTRUZIONI: Sono qui di seguito riportate alcune frasi che le persone spesso usano per descriversi. Legga ciascuna frase e poi contrassegni con una crocetta il numero che indica come lei *abituamente* si sente. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Non impieghi troppo tempo a rispondere alle domande e dia la risposta che sembra descrivere meglio come lei *abituamente* si sente.

21. Mi sento bene _____	1	2	3	4
22. Mi sento teso ed irrequieto _____	1	2	3	4
23. Sono soddisfatto di me stesso _____	1	2	3	4
24. Vorrei poter essere felice come sembrano essere gli altri _____	1	2	3	4
25. Mi sento un fallito _____	1	2	3	4
26. Mi sento riposato _____	1	2	3	4
27. Io sono calmo, tranquillo e padrone di me _____	1	2	3	4
28. Sento che le difficoltà si accumulano tanto da non poterle superare	1	2	3	4
29. Mi preoccupa troppo di cose che in realtà non hanno importanza	1	2	3	4
30. Sono felice _____	1	2	3	4
31. Mi vengono pensieri negativi _____	1	2	3	4
32. Manco di fiducia in me stesso _____	1	2	3	4
33. Mi sento sicuro _____	1	2	3	4
34. Prendo decisioni facilmente _____	1	2	3	4
35. Mi sento inadeguato _____	1	2	3	4
36. Sono contento _____	1	2	3	4
37. Pensieri di scarsa importanza mi passano per la mente e mi infastidiscono _____	1	2	3	4
38. Vivo le delusioni con tanta partecipazione da non poter togliermele dalla testa _____	1	2	3	4
39. Sono una persona costante _____	1	2	3	4
40. Divento teso e turbato quando penso alle mie attuali preoccupazioni	1	2	3	4

Legenda:

- 1 – Quasi mai
- 2 – Qualche volta
- 3 – Spesso
- 4 – Quasi sempre

Appendice 16: Inventario delle esperienze traumatiche (TEC)

	Le è accaduto?		Età	Quale impatto ha avuto questo evento su di lei				
	No	Si		1	2	3	4	5
1. Badare ai propri genitori e/o ai propri fratelli e sorelle da bambino.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
2. Avere problemi familiari (ad esempio, genitori con problemi psichiatrici o di alcolismo, condizioni di povertà).	No	Si	_____	1	2	3	4	5
3. Perdita di un membro della famiglia (fratello, sorella o genitore) da era bambino.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
4. Perdita di un membro della famiglia (fratello, sorella o genitore) da adulto.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
5. Gravi ferite corporee (ad esempio, perdita di un arto, mutilazioni, ustioni).	No	Si	_____	1	2	3	4	5
6. Minaccia alla propria vita a causa di una malattia, un'operazione chirurgica, o un incidente.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
7. Divorzio dei suoi genitori.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
8. Il suo personale divorzio.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
9. Minaccia alla sua vita da parte di qualcuno (ad esempio, durante un crimine).	No	Si	_____	1	2	3	4	5
10. Dolore intenso (ad esempio, a causa di ferite o di una operazione chirurgica).	No	Si	_____	1	2	3	4	5
11. Esperienze di guerra (ad esempio, prigionia, perdita di familiari, deprivazione, ferite).	No	Si	_____	1	2	3	4	5
12. Vittime di guerra di seconda generazione (genitori o parenti stretti che hanno vissuto esperienze di guerra).	No	Si	_____	1	2	3	4	5

13. Essere testimone di un trauma subito da un'altra persona.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
14. Trascuratezza emotiva (ad esempio, essere lasciato da solo, mancanza di affetto) da parte dei genitori o dei fratelli.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
15. Trascuratezza emotiva da parte di parenti meno stretti (ad esempio, zii, nipoti, nonni).	No	Si	_____	1	2	3	4	5
16. Trascuratezza emotiva da parte di persone non appartenenti alla famiglia (ad esempio, vicini, amici, genitori acquisiti, insegnanti).	No	Si	_____	1	2	3	4	5
17. Abuso emotivo (ad esempio, essere sminuito, preso in giro, insultato, minacciato verbalmente o punito ingiustamente) da parte dei genitori o dei fratelli.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
18. Abuso emotivo da parte di parenti meno stretti.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
19. Abuso emotivo da parte di persone non appartenenti alla famiglia.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
20. Abuso fisico (ad esempio, essere colpito, torturato o ferito) da parte dei genitori o dei fratelli.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
21. Abuso fisico da parte di parenti meno stretti.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
22. Abuso fisico da parte di persone non appartenenti alla famiglia.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
23. Punizioni bizzarre. Se accadute, per favore, le descriva.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
24. Molestie sessuali (atti di natura sessuale che NON comportano contatto fisico) da parte dei genitori o dei fratelli.	No	Si	_____	1	2	3	4	5

25. Molestie sessuali da parte di parenti meno stretti.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
26. Molestie sessuali da parte di persone non appartenenti alla famiglia.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
27. Abuso sessuale (atti sessuali indesiderati che comportano il contatto fisico) da parte dei genitori o dei fratelli.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
28. Abuso sessuale da parte di parenti meno stretti.	No	Si	_____	1	2	3	4	5
29. Abuso sessuale da parte di persone non appartenenti alla famiglia.	No	Si	_____	1	2	3	4	5

30. Se lei è stato maltrattato o abusato, da parte di quante persone?

A) Maltrattamento emotivo (se ha risposto SI a una delle domande comprese tra 14 e 19).

Numero di persone:

B) Maltrattamento fisico (se ha risposto SI a una delle domande comprese tra 20 e 23).

Numero di persone:

C) Molestie sessuali (se ha risposto SI a una delle domande comprese tra 24 e 26).

Numero di persone:

D) Abuso sessuale (se ha risposto SI a una delle domande comprese tra 27 e 29).

Numero di persone:

31. Per favore, descriva in che rapporto si trovava con ognuna delle persone citate nella sua risposta alla domanda 30 (ad esempio, padre, fratello, amico, insegnante, estraneo, etc.), e aggiunga se la/e persona/e era/erano più grandi di lei di almeno 4 anni. Per esempio, scriva “amico (-)”, se questo amico non era più grande di lei di almeno 4 anni. Scriva “zio (+)”, se questo zio era più grande di lei di oltre 4 anni.

A) Maltrattamento emotivo

.....

B) Maltrattamento fisico

.....

C) Molestie sessuali

.....

D) Abuso sessuale

.....

32. Per favore, descriva qualsiasi ALTRO evento traumatico che ha avuto un impatto su di lei.

.....

.....

.....

Ringraziamenti

Ringrazio il mio Coordinatore, il Professor Vincenzo Di Lazzaro. Una presenza costante, il dietro alle quinte, esempio e stimolo per i suoi allievi, perché scelgano di emergere.

Grazie al Professor Alberto Siracusano, senza il quale non sarei arrivato qui. Sono approdato alla Clinica psichiatrica Sant'Alessandro nel 2013, in un momento complesso della mia vita. Dopo due anni in Medicina Interna, neolaureato, avevo appena cambiato i miei progetti per il futuro, scegliendo la Psichiatria. Non conoscevo la malattia mentale. Sono entrato nella Clinica un giorno di fine ottobre e da quel momento è stato un nuovo inizio. Maestro in mezzo a tanti professori, mi ha motivato, cambiato, stravolto, anche educato alla professione.

Ringrazio la Professoressa Cinzia Niolu, che mi ha insegnato, incoraggiato e rassicurato quando ne avevo bisogno.

Grazie al Dottor Michele Ribolsi, punto di riferimento e di continuità, modello, illuminato fratello maggiore che sa condividere con umiltà il pane del proprio sapere.

Grazie ai Dottori Fioravante Capone, Emma Falato, Gabriella Musumeci e Jacopo Lanzone, per la professionalità che li contraddistingue e per guidarmi nella realizzazione di questo studio.

Grazie a mia sorella, a mia madre, a mio padre, di avermi dato il loro sostegno, senza condizioni. Grazie a Marta, per la pazienza e l'amore con cui mi ha aspettato.

E, per non lasciare nulla nella penna, ringrazio i Dottori Massimo Marano e Francesco Motolese, colleghi brillanti e spiritosi che ho conosciuto ai tempi della pandemia, unica fuga possibile ai DPCM, i migliori compagni del viaggio allucinante del *lockdown*.

Grazie, infine, ai pazienti che ogni giorno ci insegnano senza insegnare l'importanza dell'attenzione sul lavoro, della coerenza del ragionamento clinico e della passione per le persone.