

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO**  
**SCUOLA DI MEDICINA**  
**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**



**TESI DI LAUREA**

**Trattamento con tDCS nella depressione maggiore lieve e moderata in  
pazienti non responder (studio pilota)**

**RELATORE:**

**Prof. Donato Munno**

**CANDIDATO:**

**Tiziano De Matteis**

**ANNO ACCADEMICO 2015/2016**

*A mia madre*

# Indice

Ringraziamenti.....	VII
Introduzione.....	VIII
Capitolo 1: CENNI INTRODUTTIVI SULLA DEPRESSIONE.....	1
1.1 La depressione secondo l’OMS.....	1
1.2 La depressione secondo il DSM-5.....	1
1.2.1 Il disturbo da disregolazione dell’umore dirompente.....	2
1.2.2 Il disturbo depressivo maggiore.....	3
1.2.3 Il disturbo depressivo persistente.....	5
1.2.4 Il disturbo disforico premestruale.....	7
1.2.5 Il disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci.....	8
1.2.6 Il disturbo depressivo dovuto ad un’altra condizione medica.....	8
1.2.7 Il disturbo depressivo con altra specificazione e il disturbo depressivo senza specificazione.....	9
1.2.8 Specificatori per i disturbi depressivi.....	9
1.2.9 Differenze nell’inquadramento della depressione tra il DSM-IV e il DSM-5.....	10
1.3 L’eziologia della depressione.....	11
1.3.1 I circuiti neurali coinvolti nella depressione.....	12
1.3.2 Il ruolo delle monoammine nella depressione.....	13
1.3.3 Il ruolo dei fattori di crescita nella depressione.....	13
1.3.4 Il ruolo dei fattori ormonali e neuroimmuni.....	13
1.3.5 Il ruolo dei meccanismi epigenetici.....	14
1.3.6 Il ruolo dei fattori ambientali e temperamentali.....	15
1.4 La terapia della depressione.....	15
1.4.1 Gli antidepressivi.....	17
1.4.1.1 Gli SSRI.....	18
1.4.1.2 Gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina.....	19
1.4.1.3 Gli antagonisti di 5-HT2.....	20

1.4.1.4	Gli antidepressivi tetraciclici e monociclici.....	20
1.4.1.5	Gli IMAO.....	20
1.4.2	Le psicoterapie.....	21
1.4.2.1	La psicanalisi.....	21
1.4.2.2	Le psicoterapie psicodinamiche.....	22
1.4.2.3	Le terapie sistemico-relazionali.....	23
1.4.2.4	La terapia cognitivo-comportamentale.....	23
1.4.2.5	La psicoterapia interpersonale.....	24
1.4.3	La terapia elettroconvulsivante.....	24
1.4.4	Le nuove frontiere della terapia della depressione.....	25
Capitolo 2:	TCDS E DEPRESSIONE.....	27
2.1	Il funzionamento della tDCS.....	27
2.2	I componenti degli stimolatori e loro utilizzo.....	28
2.3	Posizionamento degli elettrodi nella terapia della depressione.....	30
2.4	Efficacia della tDCS nel trattamento della depressione.....	34
2.4.1	Fregni e altri (2006).....	34
2.4.2	Boggio e altri (2008).....	35
2.4.3	Loo e altri (2010).....	35
2.4.4	Palm e altri (2011).....	36
2.4.5	Loo e altri (2012).....	37
2.4.6	Blumberger e altri (2012).....	38
2.4.7	Brunoni (2013).....	39
2.4.8	Bennabi e altri (2015).....	40
2.4.9	Segrave e altri (2014).....	40
2.4.10	Brunoni e altri (2014).....	41

2.4.11 Kalu e altri (2012, metanalisi).....	42
2.4.12 Berlim e altri (2013, metanalisi).....	42
2.4.13 Shiozawa e altri (2014, metanalisi).....	43
2.4.14 Meron e altri (2015, metanalisi).....	43
2.4.15 Brunoni e altri (2016, metanalisi).....	44
2.4.16 Considerazioni finali sullo stato della ricerca sul tema.....	45
Capitolo 3: CONTRIBUTO CLINICO.....	46
3.1 Scopo del lavoro.....	46
3.2 Materiali e metodi.....	46
3.2.1 Reclutamento del gruppo di studio.....	46
3.2.2 Gruppo di studio e caratteristiche demografiche.....	48
3.2.3 Paradigma terapeutico.....	48
3.2.4 Strumenti utilizzati.....	49
3.2.4.1 HAM-D (Hamilton depression rating scale).....	49
3.2.4.2 HAM-A (Hamilton anxiety rating scale).....	50
3.2.2.3 GAF (Global assessment of functioning).....	50
3.2.4.4 SAS-II (Social Adjustment Scale-II).....	50
3.2.2.5 CGI (Clinical global impression).....	51
3.3 Analisi statistiche.....	51
3.3.1 HAM-D.....	52
3.3.2 HAM-A.....	54

3.3.3 GAF.....	56
3.3.4 SAS-II.....	57
3.3.4.1 Lavoro.....	57
3.3.4.2 Famiglia.....	58
3.3.4.3 Famiglia esterna.....	60
3.3.4.4 Socializzazione e tempo libero.....	61
3.3.4.5 Adattamento generale.....	62
3.3.5 CGI.....	63
3.4 Considerazioni finali.....	64
Bibliografia.....	67

## **Ringraziamenti**

Desidero anzitutto ringraziare il Prof. Donato Munno, per avermi guidato con competenza e disponibilità nel percorso che mi ha portato alla stesura di questo lavoro.

Proseguo ringraziando tutti coloro che hanno contribuito alla stesura di questa tesi: gli infermieri e specializzandi della psichiatria, con la loro preziosa gentilezza e disponibilità, e gli operatori del Lab.NI, per la loro collaborazione.

Ringrazio la mia famiglia, per avermi sostenuto e supportato in questi anni, e senza di cui non sarei quello che sono.

Ringrazio Valentina, la mia splendida ragazza, per l'aiuto che mi ha amorevolmente offerto e per avermi dato, con la sua forza e dedizione, un esempio a cui ispirarmi.

Ringrazio i miei amici perché ho sempre potuto contare su di loro e perché so che lo potrò sempre fare.

Ringrazio, infine, chi non c'è più, ma mi ha dato e tutt'ora continua a darmi tanto.

# Introduzione

Il lavoro qui proposto si prefigge lo scopo di effettuare una prima valutazione dell'utilizzo della tDCS come terapia della depressione maggiore. Nello specifico il protocollo in parola consiste nell'applicazione di una corrente a bassa intensità (2 mA) erogata tramite un anodo posizionato in F3 secondo il sistema 10-20 con tre catodi di rientro in posizione sopraorbitaria.

Nel Capitolo 1 si inquadra il problema della depressione sia dal profilo clinico che sociologico, partendo dalla definizione fornita dal DSM-5 fino a giungere alla sua terapia, passando per le scoperte più recenti riguardo alla sua eziologia. In primo luogo si accenna all'impatto sociale della depressione maggiore e alle posizioni dell'OMS a riguardo. In seguito si affronta il modo in cui il DSM-5 classifica i disturbi depressivi, operando, poi, un confronto tra la classificazione operata dal DSM-IV e quella del DSM-5 rilevandone le sostanziali differenze. La trattazione continua soffermandosi sull'eziologia di questa patologia, affrontando l'argomento dal punto di vista anatomo-fisiologico. Infine si approfondiscono le diverse terapie della depressione partendo dalle più "classiche", fino ad arrivare alle più recenti e innovative.

Il Capitolo 2 tratta della tDCS come trattamento della depressione. Inizialmente si definisce questo trattamento, esponendone la storia e il funzionamento. In seguito si descrivono le caratteristiche tecniche degli stimolatori utilizzati per l'erogazione della terapia. Si approfondiscono, poi, gli schemi di posizionamento degli elettrodi, con una particolare attenzione ai principi sottostanti. Infine, si passa ad una disamina dello stato attuale della ricerca in questo campo, con una descrizione dei maggiori studi finora effettuati.

Nel Capitolo 3 si descrivono gli esiti dello studio attraverso i dati finora raccolti. Si parte con una descrizione del processo di reclutamento, evidenziandone le difficoltà. In seguito si procede con una descrizione delle caratteristiche demografiche del gruppo di studio, del paradigma terapeutico applicato e delle scale psicometriche somministrate. A questa parte segue la discussione delle analisi statistiche effettuate con un commento dei risultati. La trattazione si conclude con delle riflessioni finali sui risultati parziali finora ottenuti,

sulle modalità con cui lo studio sarà portato a termine e sulle prospettive future della ricerca in materia.

# Capitolo 1

## CENNI INTRODUTTIVI SULLA DEPRESSIONE

### 1.1 La depressione secondo l'OMS

La depressione è un disturbo molto comune, con importanti ripercussioni sulla società e sulla qualità della vita degli individui che ne sono affetti e delle persone che li circondano. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la depressione è la principale causa di disabilità al mondo, coinvolgendo almeno 350 milioni di persone, tra cui circa un milione l'anno muore suicida. Il numero di suicidi non riusciti è inoltre di circa 20 volte il numero di quelli portati a termine con successo comportando rilevanti costi di gestione sanitaria. Sul suo sito l'OMS ha definito la depressione come “un comune disturbo mentale, caratterizzato da tristezza, perdita di interesse o piacere, sentimenti di colpa o di bassa autostima, turbe del sonno, sensazione di stanchezza e scarsa capacità di concentrazione”. Questa definizione è particolarmente lodevole, perché, distanziandosi da un linguaggio troppo tecnico, risulta fruibile anche da un pubblico profano in ambito medico, specificando i sintomi classici di questo disturbo e rendendone così più facile il riconoscimento da parte di chi ne soffre. Ciò è particolarmente importante se si pensa che la depressione è spesso non trattata. A questa patologia è, infatti, ancora attribuito uno stigma sociale. In alcuni paesi, infine, può essere inoltre essere ancora piuttosto difficile accedere ai trattamenti disponibili.

### 1.2 La depressione secondo il DSM-5

Nella pratica clinica, invece di parlare di una generica “depressione” ci si rifà a specifiche entità cliniche, dette “disturbi depressivi”. Il DSM-5 definisce i disturbi depressivi come un gruppo di patologie che hanno in comune “la presenza di umore triste, vuoto o irritabile, accompagnato da modificazioni somatiche e cognitive che incidono in modo significativo sulla capacità di funzionamento dell'individuo”. Le patologie comprese all'interno di questo gruppo si differenziano l'una dall'altra per le caratteristiche di durata, distribuzione temporale ed eziologia. Hanno perciò importanza fondamentale nella diagnosi differenziale tra questi disturbi l'età d'insorgenza e la durata dei sintomi

ed eventuali altre condizioni ad essi associati. Si distinguono, perciò, le seguenti entità cliniche:

- Il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente;
- Il disturbo depressivo maggiore;
- Il disturbo depressivo persistente;
- Il disturbo disforico premestruale;
- Il disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci;
- Il disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica;
- Il disturbo depressivo con altra specificazione;
- Il disturbo depressivo senza altra specificazione.

### **1.2.1 Il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente**

Il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente è un disturbo dell'infanzia e dell'adolescenza. Esso, infatti, colpisce individui tra i 6 e i 18 anni di età. Questo disturbo si manifesta principalmente con frequenti (più di tre volte a settimana) scatti di ira verbali o comportamentali incontrollabili che avvengono principalmente in risposta a frustrazione in individui il cui umore è persistentemente arrabbiato o irritabile. Gli scatti d'ira tipici di questo disturbo devono essere presenti in almeno due ambienti (per esempio la casa e la scuola).

Il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente è molto comune, avendo una prevalenza che si aggira tra il 2 e il 5% e riscontrandosi più frequentemente negli individui di sesso maschile e nei bambini in età scolare. Esso si trova molto spesso in comorbilità con altri disturbi di cui nel DSM-5, in particolare con il disturbo da deficit di attenzione/iperattività e con il disturbo d'ansia.

Questa patologia compromette fortemente il funzionamento sia scolastico sia familiare, impattando negativamente la qualità della vita dell'individuo che ne soffre. Essa, inoltre, spesso evolve in altri disturbi depressivi e/o in disturbi d'ansia con la maturazione del bambino.

La diagnosi differenziale più importante è quella con il disturbo bipolare. Questo, infatti, si presenta nell'infanzia e nell'adolescenza con sintomi simili a quelli del disturbo da disregolazione dell'umore dirompente. Quest'ultimo è, però, caratterizzato da una

continuità della sintomatologia nel tempo, mentre il disturbo bipolare è caratterizzato dalle caratteristiche oscillazioni periodiche.

### **1.2.2 Il disturbo depressivo maggiore**

Il disturbo depressivo maggiore è caratterizzato da un umore marcatamente deflesso e/o dall'incapacità di provare piacere nella vita quotidiana (anedonia). È importante considerare che l'umore deve distanziarsi marcatamente da quello che il soggetto ha abitualmente. L'umore deflesso e l'anedonia devono persistere nel tempo per un periodo di almeno due settimane ed essere presenti durante la maggior parte del giorno. Può capitare che questi non siano i sintomi d'esordio di un disturbo depressivo maggiore e che la patologia, invece, si manifesti inizialmente con insonnia e faticabilità. Questi sintomi sono comunemente presenti anche quando non rappresentano i sintomi d'esordio.

Per porre diagnosi di disturbo depressivo maggiore, è necessario che sia presente almeno uno dei due sintomi principali, ovvero l'umore depresso e l'anedonia. Questi devono essere presenti per un periodo di tempo di almeno due settimane e per la maggior parte del giorno. Deve inoltre essere presente un corteo di almeno altri quattro sintomi la cui lista include: modificazioni dell'appetito o del peso, del sonno e dell'attività motoria; diminuzione di energia; sensi di autosvalutazione o di colpa; difficoltà nel pensare, concentrarsi o prendere decisioni; pensieri ricorrenti di morte, ideazione suicidaria o pianificazione o tentativi di atti anticonservativi.

Alcuni autori raggruppano i sintomi elencati in *cluster* a seconda dei sistemi che questi coinvolgono. Si ha, quindi, un *cluster emotivo-affettivo* (comprendente l'umore depresso, l'anedonia e l'ansia, che, pur non rientrando nelle categorie diagnostiche, si associa frequentemente al disturbo depressivo maggiore), il *cluster cognitivo-percettivo* (comprendente tutti i disturbi del pensiero, della memoria e della percezione), il *cluster psicomotorio* (che comprende il rallentamento motorio e la diminuzione della mimica che può colpire gli individui affetti da disturbo depressivo maggiore), il *cluster dei sintomi neurovegetativi* (comprendente le variazioni in entrambi i sensi dell'appetito e del sonno, l'astenia, il calo del desiderio e dell'efficienza sessuale e i sintomi sugli apparati cardio-circolatorio, gastro-intestinale e urogenitale) e il *cluster dei sintomi cronobiologici* (comprendenti i disturbi del ciclo sonno-veglia, condivisi con il cluster dei sintomi

neurovegetativi e le eventuali fluttuazioni circadiane della sintomatologia) [Bogetto e Maina, 2006].

I sintomi devono causare un disagio significativo al paziente, compromettendone il funzionamento psicologico, sociale e lavorativo. Essi, inoltre, non devono essere attribuibili agli effetti fisiologici di sostanze (per esempio i cortisonici) o ad altre condizione medica e non devono essere meglio inquadrabili in un disturbo psicotico. In ultimo, la presenza di una crisi maniacale o di un episodio ipomaniacale in anamnesi porrebbe indicazione ad una diagnosi di disturbo bipolare o di disturbo correlato.

È importante considerare la durata dell'episodio e la presenza degli altri sintomi in aggiunta ai due sintomi principali per distinguere un episodio depressivo da un fisiologico stato di tristezza dovuto agli eventi di vita del paziente: i due possono avere presentazioni simili per quanto riguarda l'aspetto emotivo-affettivo, ma il secondo si associa di solito ad un numero minore di sintomi accessori, ad una durata inferiore e ad una minore compromissione del funzionamento globale. Tale attenzione è da tenere particolarmente in quelli individui che soffrono di condizioni mediche generali che possono influenzare, mascherare o mimare sintomi depressivi.

Come precedentemente detto, la depressione è una patologia clinicamente e socialmente rilevante, con una prevalenza negli Stati Uniti del 7%, con un picco intorno ai vent'anni (rimanendo, però, in ogni caso comune anche nell'età avanzata) e una predilezione per il sesso femminile.

Il decorso clinico del disturbo depressivo maggiore è molto variabile, comprendendo forme resistenti, di individui, cioè, che non ottengono mai una remissione (periodo di 2 mesi o più senza sintomi o con uno o due sintomi presenti in modo lieve). Poiché la cronicità di un disturbo depressivo aumenta la probabilità di disturbi psichiatrici sottostanti di diverso tipo (disturbi di personalità, d'ansia, d'abuso di sostanze e new dip) è molto importante indagare l'ultimo periodo di almeno due mesi che il paziente ha vissuto senza sintomi depressivi. In ogni caso, nel 40% di pazienti si inizia ad apprezzare una remissione entro i 3 mesi dall'esordio e nell'80% entro un anno. Un esordio recente correla con una migliore prognosi, un decorso più breve e con una più probabile remissione spontanea. Una prognosi peggiore, con un decorso più lungo e una minore probabilità di remissione si ha nelle depressioni con sintomatologia più grave, con

caratteristiche psicotiche, con ansia prevalente o in comorbidità con disturbi di personalità. Il rischio di ricaduta, invece, presenta una correlazione inversa con la lunghezza del periodo di remissione ed è maggiore nei pazienti che manifestano una persistenza dei sintomi depressivi anche durante i periodi remissione, nei pazienti giovani, in individui che hanno più di un episodio in anamnesi e in quelli il cui disturbo depressivo si è manifestato con caratteristiche più gravi. Il sesso e l'età dell'individuo non sembrano, invece, influenzare il decorso del trattamento, anche se si associano a diverse caratteristiche cliniche ed epidemiologiche (le depressioni insorte in individui più giovani tendono ad avere una maggiore familiarità e associazione con i disturbi di personalità).

Si possono considerare fattori di rischio per la depressione l'affettività negativa, fattori genetici (si riconosce un ruolo della genetica di circa il 40%) e i fattori di vita avversi.

### **1.2.3 Il disturbo depressivo persistente**

Il disturbo depressivo persistente è caratterizzato dalla presenza di umore depresso durante quasi tutto il giorno per un periodo di almeno due anni negli adulti e un anno nei bambini e negli adolescenti. Un individuo con disturbo depressivo persistente può andare incontro ad episodi depressivi maggiori e le due diagnosi sono compatibili.

I sintomi del disturbo depressivo persistente sono molto simili a quelli del disturbo depressivo maggiore, differenziandosene per il fatto che tra i criteri del disturbo depressivo persistente non sono compresi l'anedonia, l'agitazione o il rallentamento psicomotorio e i sentimenti di colpa (restano invece presenti i sentimenti di autosvalutazione), che i pensieri di morte e anticonservativi lasciano il posto a sentimenti di disperazione, e che, mentre nella diagnosi di disturbo depressivo maggiore è necessario individuare almeno cinque sintomi, per la diagnosi di disturbo depressivo persistente ne sono necessari solo tre (uno dei quali deve essere l'umore depresso). In entrambi i disturbi è necessario escludere la presenza di altri fattori medici o psichiatrici che potrebbero spiegare meglio la sintomatologia.

Il disturbo depressivo persistente è una nuova voce del DSM-5 e corrisponde a due voci del DSM-IV: il disturbo distimico e l'episodio depressivo maggiore cronico.

A differenza che nel disturbo depressivo maggiore, nel disturbo depressivo persistente l'esordio dei sintomi è precoce e insidioso. Si manifesta di solito nell'infanzia, nell'adolescenza o nella prima età adulta. Quanto più precoce è l'esordio tanto più probabile che vi sia comorbidità con un disturbo di personalità. Tra questi il borderline è quello che maggiormente si associa al disturbo depressivo persistente.

Altra importante differenza tra il disturbo depressivo maggiore e il disturbo depressivo persistente è che quest'ultimo ha una probabilità molto minore di andare incontro ad una remissione dei sintomi.

I fattori di rischio principali del disturbo depressivo persistente sono molto simili a quelli del disturbo depressivo maggiore. Tra quelli infantili, hanno un'importanza maggiore nel primo rispetto che nell'ultimo la perdita e la separazione dei genitori.

Il grado di compromissione che deriva da questa patologia è molto variabile, come variabile è l'intensità della sintomatologia.

Il disturbo depressivo persistente entra in diagnosi differenziale con diverse altre entità psichiatriche. La più ovvia tra queste è il disturbo depressivo maggiore, patologia con cui condivide una importante parte dei sintomi e che si presenta spesso nella storia clinica di un individuo che soffre di disturbo depressivo persistente. I due si differenziano principalmente per il tempo di insorgenza e per la durata: il disturbo depressivo maggiore ha infatti spesso un esordio acuto, mentre il disturbo depressivo persistente ne ha uno subdolo; il disturbo depressivo persistente deve poi per definizione avere una durata di almeno due anni. Quando si ha un episodio depressivo maggiore nel contesto di un disturbo depressivo persistente si lascia la diagnosi di disturbo depressivo persistente a cui si aggiunge lo specificatore "con episodi depressivi maggiori intermittenti" o "con episodio attuale". Se la sintomatologia dell'episodio depressivo maggiore ha una durata maggiore ai due anni, si aggiungerà lo specificatore "con episodio depressivo maggiore persistente". Nel caso in cui l'individuo non ha avuto sintomi riferibili ad un disturbo depressivo maggiore negli ultimi due anni, lo specificatore sarà "con sindrome distimica pura". Altro gruppo di patologie che entra in diagnosi differenziale con il disturbo depressivo persistente è quello dei disturbi di personalità. Questi sono spesso in comorbidità e quando ciò avviene vengono poste entrambe le diagnosi. In ultimo si

ricordano le diagnosi differenziali con i disturbi psicotici cronici e i disturbi depressivi legati ad altre condizioni mediche o all'uso di sostanze.

#### **1.2.4 Il disturbo disforico premenstruale**

Il disturbo disforico premenstruale è caratterizzato da almeno un sintomo tra: labilità affettiva, irritabilità, umore depresso e ansia. Questi si devono presentare per almeno due volte durante la fase premenstruale del ciclo e si devono accompagnare ad almeno un sintomo tra: diminuito interesse per le attività abituali; difficoltà di concentrazione; astenia; marcata modificazione dell'appetito, che risulta aumentato; ipersonnia o insonnia; senso di sopraffazione o di aver perso il controllo di sé stesse; sintomi fisici come indolenzimento o tensione al seno, dolore articolare o sensazione di gonfiore. I sintomi devono essere causa di disagio e interferire nelle consuete attività sociali e lavorative e non devono costituire solo un'esacerbazione di sintomi dovuti ad un altro disturbo né essere dovuti ad altre condizioni mediche o agli effetti fisiologici di sostanze.

L'annoverazione di questo disturbo tra i disturbi dello spettro depressivo è una novità del DSM-5, poiché nel DSM-IV esso era soltanto citato nelle appendici. Questa scelta è stata compiuta in seguito al riconoscimento non solo della frequenza di questa patologia (che colpisce negli Stati Uniti tra l'1,8 e il 5,8% delle donne), ma anche del suo impatto sulla qualità della vita e sul funzionamento degli individui colpiti.

Questa patologia ha un'importante componente ereditaria, che varia tra il 30 e l'80%. Riconosce, inoltre, fattori di rischio ambientali, in particolare stress, cambiamenti stagionali e aspetti socioculturali.

Il disturbo disforico premenstruale non è da confondere con altre sindromi legate al ciclo mestruale, quali la sindrome premenstruale (che non richiede la presenza di minimo cinque sintomi e per cui non necessariamente devono esserci sintomi affettivi, ed è nel complesso considerata meno grave rispetto al disturbo disforico premenstruale), la dismenorrea (in cui le manifestazioni comportamentali sono derivate dalla sintomatologia dolorosa), dagli altri disturbi dello spettro depressivo o bipolare (che possono essere peggiorati dal ciclo mestruale, ma non ne sono dipendenti) o da disturbi psichiatrici causati dall'utilizzo di cure ormonali.

### **1.2.5 Il disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci**

Il disturbo depressivo indotto da sostanze è caratterizzato da una sindrome che ricalca il quadro sintomatico di altri disturbi depressivi, come il disturbo depressivo maggiore. I sintomi sono, però, associati all'assunzione di sostanze psicotrope, come droghe di abuso, tossine o altri farmaci o dall'astinenza da esse, e il loro effetto persiste oltre la durata prevista degli effetti fisiologici dell'intossicazione o del periodo d'astinenza. Il disturbo in questione dovrebbe essersi sviluppato durante l'uso o entro un mese dall'ultimo uso di una sostanza che può indurre una sintomatologia depressiva. La diagnosi non deve poi essere spiegata meglio da altri disturbi indipendenti dalla sostanza (come nel caso di disturbi depressivi persistenti in comorbilità con dipendenza da sostanze).

Il decorso e lo sviluppo di questa patologia dipendono dallo sviluppo dell'abuso. Una volta interrotto l'uso della sostanza i sintomi vanno di solito incontro a remissione dei sintomi nel giro di qualche giorno o settimana. Nel caso in cui i sintomi non scompaiano nel giro di quattro settimane è necessario riconsiderare la diagnosi.

Il disturbo depressivo indotto da farmaci riconosce alcuni fattori di rischio comuni per tutte le sostanze, come una storia di disturbo depressivo maggiore, di depressione indotta da sostanze, fattori psicosociali stressanti e l'appartenenza a classi disagiate. Vi sono, poi, fattori di rischio specifici per il farmaco, come dosaggi elevati o alte concentrazioni plasmatiche del farmaco stesso o interazioni con altri farmaci o condizioni dell'individuo (come una maggiore attivazione del sistema immunitario prima del trattamento con interferone alfa dell'epatite C).

È, infine, importante distinguere il disturbo depressivo indotto da sostanze dai disturbi depressivi dovuti ad altre condizioni mediche in cui vengono somministrati all'individuo farmaci con potenziale effetto depressogeno, dagli effetti dirette delle intossicazioni e da disturbi depressivi primari in comorbilità con abuso di sostanze.

### **1.2.6 Il disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica**

Nel disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica, i sintomi depressivi sono causati dagli effetti fisiologici diretti di un'altra patologia. Per porre questa diagnosi è perciò essenziale stabilire la presenza di tale condizione medica e stabilire una correlazione eziologica tra la patologia e i sintomi depressivi. Per fare ciò è necessaria

un'attenta valutazione di molteplici fattori. Tra questi sono particolarmente importanti la presenza di un'associazione temporale tra la presenza dei due disturbi e la presenza di caratteristiche atipiche della depressione, come, per esempio un'età di esordio atipica o l'assenza di una storia personale e familiare di depressione. Tra le condizioni che comunemente si associano a tale disturbo abbiamo patologie endocrine, come l'ipotiroidismo o il morbo di Cushing; neurologiche, come l'ictus, la malattia di Huntington, il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla, o il danno cerebrale da trauma; malattie disimmuni, come il lupus eritematoso sistemico.

Lo sviluppo e il decorso di questo disturbo dipendono da quelli della patologia originale. In patologie con decorso acuto, come gli ictus, la sintomatologia depressiva tende ad esordire sovente anch'essa in maniera acuta. Questa tendenza non è però una regola assoluta ed esistono casi in cui i sintomi depressivi esordiscono a di settimane o mesi dall'evento. Nelle patologie croniche, invece, l'esordio di solito è subdolo e si evolve insieme alla patologia. Nel morbo di Parkinson e nella malattia di Huntington, inoltre la sintomatologia depressiva insorge prima della patologia neuropsichiatrica.

### **1.2.7 Il disturbo depressivo con altra specificazione e disturbo depressivo senza specificazione**

Il disturbo depressivo con altra specificazione e il disturbo depressivo senza specificazione consistono in un insieme di manifestazioni depressive che, pur comportando un disagio clinicamente significativo, non soddisfano appieno i criteri di un altro disturbo dello spettro depressivo. Il primo si riferisce a quelle situazioni in cui il clinico vuole comunicare la ragione specifica per cui il disturbo non soddisfa i criteri. Il secondo, invece, si riferisce a quelle situazioni in cui le informazioni a disposizione non bastano per porre una diagnosi adeguata.

### **1.2.8 Specificatori per i disturbi depressivi**

Il DSM-5 allega al termine del capitolo sui disturbi depressivi un paragrafo con un elenco di specificatori da applicare ai vari disturbi. Questi sono:

- Con ansia (in cui bisogna specificare se la gravità dei sintomi, che va da lieve a grave);
- Con caratteristiche mista (in cui sono presenti sintomi maniacali o ipomaniacali);

- Con caratteristiche melancoliche (nei casi in cui i sintomi predominanti siano quelli di anedonia);
- Con caratteristiche atipiche;
- Con caratteristiche psicotiche (che a loro volta possono essere congruenti con il tono dell'umore o non congruenti con il tono dell'umore);
- Con catatonie;
- Con esordio nel peripartum;
- Con andamento stagionale.

Esistono, poi due gruppi di specificatori che servono ad indicare rispettivamente lo stadio della malattia e il successo della terapia e la gravità dei sintomi. Del primo gruppo fanno parte gli specificatori “in remissione parziale” e “in remissione completa” e del secondo gruppo, invece, fanno parte gli specificatori “lieve”, “moderata” e “grave”.

### **1.2.9 Differenze nell'inquadramento della depressione tra il DSM-IV e il DSM-5**

Il DSM-5 ha apportato enormi modifiche, rispetto alla versione precedente, nella classificazione dei disturbi psichiatrici in generale e più nello specifico nella classificazione di quelli che nel DSM-IV sono inquadrati come disturbi dell'umore.

La sostanziale differenza fra le due edizioni è rappresentata in primo luogo da un diverso approccio strutturale alla patologia psichiatrica: il DSM-5 opera una sorta di “rivoluzione copernicana”, abolendo il sistema degli assi, abbandonando in questo modo le vecchie “macro-categorie” per sostituirvi un approccio più specifico in relazione alla singola patologia.

Quelli che nella vecchia edizione sono classificati come “disturbi dell'umore” sono adesso divisi in “disturbo bipolare e disturbi correlati” e “disturbi depressivi”. La nuova collocazione della parte relativa ai disturbi bipolari e disturbi correlati è espressione del nuovo atteggiamento rispetto ad essi, oggi considerati come una specie di “ponte” per quanto riguarda gli aspetti sintomatologico, familiare e genetico tra i disturbi psicotici e quelli depressivi. Il capitolo è, infatti, collocato tra quello sui “disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici” e quello sui “disturbi depressivi”. I disturbi dello spettro bipolare sono quindi considerati come patologiche differenti dai disturbi depressivi dal punto di vista eziologico e clinico.

La classificazione interna dei disturbi depressivi del DSM-5 si differenzia ulteriormente da quella praticata nel DSM-IV per quanto riguarda i parametri usati nella classificazione: nell'edizione più recente si è scelto di dare un'importanza secondaria agli aspetti trasversali della patologia, dando invece maggiore importanza agli aspetti longitudinali. Tale approccio si nota soprattutto nell'accorpamento della patologia distimica con la depressione maggiore cronica, che sono, nella versione aggiornata del manuale, riaccorpate sotto la voce di disturbo depressivo persistente. Sono state inoltre aggiunte due voci: il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente e il disturbo disforico premestruale.

L'aggiunta della prima nasce dalla necessità di ridurre il numero di sovradiagnosi di disturbo bipolare nei bambini. Essi, infatti, tendono a presentare una sintomatologia soprattutto orientata verso l'irritabilità e il discontrollo comportamentale estremo, che potrebbe far erroneamente propendere per una diagnosi di bipolarità. Questa patologia tende, però, tipicamente ad evolvere in disturbi depressivi o d'ansia in seguito alla transizione dall'adolescenza all'età adulta.

Nell'ultima edizione si è, infine, deciso di dare maggiore rilevanza al disturbo disforico premestruale, includendolo nel capitolo sui disturbi depressivi in maniera tale da conferirgli una rilevanza di cui non godeva in precedenza venendo citato in appendice nel DSM-IV. Questa scelta è stata compiuta in seguito ad una revisione scientifica, che ha evidenziato l'importante impatto sul funzionamento sociale, lavorativo e psicologico dell'individuo che caratterizza tale patologia.

### **1.3 L'eziologia della depressione**

La depressione, in tutte le sue forme, è una patologia dall'eziologia molto complessa e solo in parte compresa, che include fattori neurobiologici, genetici e ambientali, che concorrono allo sviluppo della sua sintomatologia.

Le ragioni per cui l'eziologia della depressione è ancora un aspetto poco conosciuto sono da ricercarsi nelle caratteristiche della patologia stessa. Anzitutto, la depressione è una patologia psichiatrica e lo studio del cervello è più complesso rispetto a quello di altri organi: solo recentemente, con le sofisticate tecniche di imaging di cui abbiamo a disposizione ora, è stato possibile avere un'idea di quali aree fossero coinvolte in molti processi patologici alla base della depressione e delle altre patologie psichiatriche. È

inoltre ipotizzabile che il semplice riscontro di modificazioni nell'attivazione di aree del cervello non sia sufficiente a fornire un modello esaustivo sullo sviluppo di una patologia così complessa ed eterogenea. In secondo luogo, nonostante sia spesso evidenziabile una componente familiare della depressione, è molto difficile trovare specifici loci genetici che correlano con questa malattia. Questo è sicuramente in parte dovuto all'eterogeneità delle sindromi depressive [Rush, 2007] e in parte al fatto che la depressione è una malattia in cui all'eziologia concorrono cause sia ambientali e sia genetiche, che interagiscono in maniera complessa [Kendler e altri, 1999].

È stato tuttavia possibile riconoscere una serie di fattori che giocano un ruolo nell'eziologia di questa complessa patologia.

### **1.3.1 I circuiti neurali coinvolti nella depressione**

Numerosi studi hanno dimostrato il coinvolgimento di diverse aree cerebrali nella depressione. Tra queste spiccano le strutture che compongono il circuito limbico, la corteccia prefrontale dorsolaterale e il nucleus accumbens.

Di grande importanza è il ruolo del circuito limbico. In diversi studi è stato dimostrato come una minore attività limbica correli con i disturbi depressivi [Hamilton e altri, 2008; Campbell e altri, 2004; Tsankova e altri, 2006]. Nella sua ricerca del 2008, Hamilton ha rilevato una diminuzione nel volume dell'amigdala in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore che non assumevano alcuna terapia. Curiosamente, sempre nello stesso studio è stato dimostrato come, invece, il volume dell'amigdala aumenti in pazienti depressi che, però, assumevano una terapia farmacologica. Similmente Campbell e altri hanno, nella loro metanalisi del 2004, riportato come anche il volume ippocampale appaia ridotto nella depressione, specialmente nei casi in cui si è protratta più a lungo.

Altra struttura che appare avere un ruolo primario nelle depressioni è la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC). Le modificazioni a cui questa struttura va incontro sono particolarmente interessanti: come dimostra lo studio del 2008 di Grimm, le cortecce prefrontali di destra e di sinistra si comportano in maniera opposta nei disturbi depressivi. La DLPFC di sinistra, infatti, presenta una marcata ipoattivazione, mentre, viceversa, quella di destra presenta una marcata iperattivazione. Questi dati suggeriscono che le due cortecce hanno ruoli opposti nella elaborazione delle emozioni negative e che una loro sregolazione possa giocare un ruolo di fondamentale importanza nella depressione.

Sempre nello stesso studio, Grimm ha analizzato gli effetti che la stimolazione magnetica transcranica (TMS) ha sulle aree di sinistra e di destra: le applicazioni di TMS ad alta frequenza (stimolatorie) comportano una diminuzione dei sintomi depressivi se applicate a sinistra, mentre per ottenere lo stesso effetto bisogna usare dei protocolli a bassa frequenza (inibitori) sulla corteccia destra. Vedremo in seguito come questi dati siano di importanza fondamentale per la nostra ricerca.

### **1.3.2 Il ruolo delle monoammine nella depressione**

Una delle ipotesi eziologiche più famose della depressione è la cosiddetta “ipotesi delle monoammine”, che consiste nell’idea che una deplezione di monoammine sia alla base dei sintomi depressivi. Questa teoria è stata formulata *ex-iuvantibus*, in seguito all’osservazione che i farmaci iproniazide e imipramina (nessuno dei quali è stato sviluppato come farmaco per uso psichiatrico) avessero proprietà antidepressive. Andando ad analizzare il meccanismo d’azione di tale effetto, è risultato chiaro che queste sostanze agissero aumentando l’attività delle monoammine. Nonostante l’effetto antidepressivo dei farmaci monoamminergici sia ormai accettato in maniera universale e usato come principale mezzo terapeutico nei pazienti depressi, il modo in cui questi interagiscano con il tono dell’umore è molto complesso. L’aumento di monoammine, in particolare di noradrenalina, produce dei cambiamenti a lungo termine della neuroplasticità, che coinvolgono cambiamenti nella trascrizione DNA delle cellule coinvolte [Krishnan e Nestler, 2008].

### **1.3.3 Il ruolo dei fattori di crescita nella depressione**

Il ruolo che i fattori di crescita hanno nella depressione è stato ipotizzato in seguito all’osservazione che i sintomi depressivi si associano a ridotte dimensioni ipocampali [Duman e Monteggia, 2006; Monteggia, 2004]. Sono stati in seguito condotti diversi studi su questo argomento [Krishnan e Nestler, 2008], ma a tutt’oggi il ruolo esatto delle neurotropine nella depressione è ancora poco chiaro.

### **1.3.4 Il ruolo dei fattori ormonali e neuroimmuni**

È fatto accertato che determinati ormoni abbiano un ruolo nello sviluppo e nel mantenimento della depressione. Tra questi, assume un ruolo di risalto l’asse ipotalamo-ipofisi-surrenale. In particolare, l’effetto del cortisolo sembra avere sul lungo periodo un

effetto tossico sui neuroni ippocampali. Nel breve periodo, invece, il cortisolo avrebbe l'effetto di aumentarne il tropismo e l'efficacia [Nestler e altri, 2002]. Come precedentemente detto, l'ippocampo è una struttura fondamentale nel prevenire l'insorgenza di sintomi depressivi ed è chiaro come un effetto dannoso su di esso possa tradursi in una sintomatologia depressiva. Ciò sembrerebbe confermato da rilevamenti di elevati livelli di cortisolo e CRF in circa la metà dei pazienti depressi [de Kloet e altri, 2005; Arborelius e altri, 1999].

Anche le citochine hanno un'influenza notevole sull'umore. Questo risulta evidente sia in modelli animali, come dimostrato dal fatto che la somministrazione di IL-1 in topi di laboratorio sani induce un comportamento "da malato" in seguito all'attivazione a cascata di altre citochine (tra cui l'INF- $\alpha$  e TNF- $\alpha$ ) che a loro volta attivano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene [Dunn e altri, 2005], che in modelli umani, come dimostrato dal fatto che circa un terzo dei pazienti in terapia con interferone ricombinante sviluppa sintomi depressivi [Loftis e Haser, 2004].

### **1.3.5 Il ruolo dei meccanismi epigenetici**

I cambiamenti epigenetici sono visti come un meccanismo con cui le esperienze di vita possono "tradursi" in modificazioni della biologia cellulare [Krishnan e Nestler, 2008]. I due meccanismi più interessanti per lo studio dei sintomi depressivi sono la metilazione del DNA e l'acetilazione degli istoni. Il primo meccanismo è visto come inducente sintomi depressivi. Quest'interpretazione del suo ruolo deriva da modelli animali: i topi da laboratorio che hanno nel loro primo periodo di vita ricevuto meno attenzioni da parte delle madri hanno manifestato una maggiore metilazione del DNA, andando ad inibire l'espressione dei recettori per i corticosteroidi e dimostrando comportamenti ansioso-depressivi. In questo modo si può pensare alla metilazione come ad una "cicatrice molecolare" che condiziona l'evoluzione dell'umore [Tsankova e altri, 2007].

Il secondo meccanismo, invece, è associato con attivazione della trascrizione, apertura della cromatina e con un'azione antidepressiva. A tal proposito si è visto come un'aumentata acetilazione degli istoni contenenti il gene per il recettore del BDNF si traduca in una minore incidenza di sintomi depressivi [Tsankova e altri, 2006].

### **1.3.6 Il ruolo dei fattori ambientali e temperamentali**

I fattori ambientali e temperamentali che condizionano la depressione sono ben conosciuti e studiati da molto prima che le moderne tecnologie ci permettessero di compiere le sofisticate ricerche descritte nei paragrafi precedenti. Ciò nonostante, possono essere utili per comprendere i fattori scatenanti di questa patologia.

Come fattore temperamentale principale si ha il nevroticismo (affettività negativa), che è un fattore di rischio molto ben consolidato e che comporta una maggiore sensibilità agli eventi di vita stressanti [DSM-5, 2014].

Tra i fattori ambientali, invece, rientrano esperienze infantili avverse, eventi di vita stressanti, lutti e la presenza di altri disturbi psichiatrici e non [Kendler e altri, 1999].

## **1.4 La terapia della depressione**

La terapia della depressione è molto varia. Ciò deriva dal fatto che le sindromi cliniche che comportano sintomi depressivi sono molto diverse tra di loro, spesso con eziologie e fattori scatenanti differenti. Come in tutte le terapie mediche, ed in particolar modo in quelle psichiatriche, è necessario porre molta attenzione alle richieste e necessità del paziente, cercando, qualora ciò sia ragionevole, di assecondarle, in modo da non compromettere l'alleanza terapeutica tra il medico e il paziente. Tale alleanza è spesso particolarmente fragile con pazienti psichiatrici, che sovente non riconoscono il loro stato di malattia o lo sminuiscono per motivi dettati dalle modificazioni percettive causate dalla patologia stessa o dalle resistenze culturali con cui, purtroppo, la psichiatria si trova ancora a doversi confrontare.

Un primo fattore che influenza la terapia è l'acuità dei sintomi. È necessario, infatti, intervenire il più tempestivamente ed energicamente possibile nei disturbi con esordio acuto, specialmente se i sintomi sono di grave entità. Questo, spesso, comporta la necessità di un ricovero del paziente in un reparto di psichiatria allo scopo di monitorare in primo luogo la compliance del paziente e il rispetto del piano terapeutico, e in secondo luogo la risposta alla terapia.

In questi pazienti, il cardine della terapia consiste nella somministrazione di antidepressivi. Queste terapie devono essere iniziate progressivamente, portando il

paziente nel giro di un periodo variabile che va mediamente dai tre ai dieci giorni a pieno regime. L'effetto terapeutico del farmaco inizia ad essere evidente nel giro di due o tre settimane. Nel caso in cui ciò non accade, è necessario in primo luogo verificare la corretta aderenza al trattamento del paziente. In secondo luogo si può procedere a modificare la terapia. Questo è attuabile in tre modi:

- Aumentare, se possibile, il dosaggio del farmaco attualmente utilizzato;
- Sostituire il farmaco con un altro antidepressivo, possibilmente appartenente ad una classe differente rispetto a quella del farmaco precedente;
- Affiancare all'antidepressivo un altro farmaco, che può essere un altro antidepressivo di classe differente o un farmaco appartenente ad un'altra categoria, come quella degli antipsicotici di nuova generazione oppure i sali di litio.

In seguito al raggiungimento di una risposta terapeutica, si procede con una fase di continuazione, che dura tra le sedici e le venti settimane. In questa fase il dosaggio del farmaco, a seconda della scuola di pensiero, rimane pieno oppure viene progressivamente ridotto.

Finita la fase di continuazione e ottenuta una remissione dei sintomi, si procede concordando con il paziente se continuare con una dose di mantenimento, oppure sospendere la terapia. La scelta tra le due opzioni viene presa in accordo con il paziente, tenendo conto del rischio di ricorrenza e della gravità dei sintomi. Nel caso in cui si opti per un'interruzione della terapia, è necessario operare una riduzione lenta e graduale, che duri settimane o mesi.

Ai farmaci antidepressivi si possono aggiungere farmaci ansiolitici, al fine di alleviare i sintomi ansiosi che in molti casi si accompagnano alla depressione, e ipnoinducenti, per andare a correggere le modificazioni del ciclo sonno-veglia caratteristiche di questi pazienti.

Nei casi di refrattarietà ad ogni tipo di terapia farmacologica è possibile intervenire con la terapia elettroconvulsivante (ECT), conosciuta nel linguaggio comune come "elettroshock". Questa terapia, pur essendo lontana dall'essere la pratica punitiva che viene immaginata nella cultura popolare, è una terapia invasiva, che può avere effetti collaterali importanti anche cronici e che deve essere, perciò, limitata ai casi estremi.

Più recentemente sono state sviluppate tecniche non invasive di stimolazione cerebrale transcranica e tecniche invasive, ma con risultati più controllabili e inferiori effetti collaterali. Le prime consistono nella stimolazione magnetica transcranica (TMS) e nella stimolazione elettrica transcranica a corrente continua (tDCS), che è oggetto di questa trattazione. Le seconde, invece, consistono in tecniche di stimolazione cerebrale profonda (DBS).

Le psicoterapie non giocano un ruolo maggiore nei disturbi depressivi acuti se in monoterapia, mentre possono avere un ruolo coadiuvante e sinergico con la farmacoterapia. Esse hanno, invece un ruolo importante anche in monoterapia durante i periodi di mantenimento.

Nel caso, invece, di disturbi depressivi cronici, come il disturbo depressivo persistente, l'algoritmo terapeutico non è altrettanto chiaro ed è valutare individualmente. La terapia farmacologica fa sempre uso di antidepressivi, ma si può avvalere anche di antipsicotici atipici a basse dosi, come l'amisulpiride o la quetiapina. Infine le benzodiazepine possono essere utilizzate per controllare sintomi ansiosi e per agevolare un corretto ritmo sonno-veglia. Il problema maggiore delle terapie farmacologiche nei disturbi depressivi cronici, è la durata di quest'ultime che predispone ad effetti collaterali. La loro sospensione, però, comporta spesso recidive. A tal proposito in questa tipologia di disturbi hanno particolare importanza le psicoterapie. Le più appropriate risultano essere quella cognitiva e quelle psicodinamiche. La prima va a correggere il modo di rapportarsi con la realtà di questi pazienti. Essa ha il vantaggio di non richiedere trattamenti eccessivamente lunghi. Le seconde, invece, si concentrano sui vissuti emotivi del paziente, guidandolo alla risoluzione dei conflitti profondi che hanno causato il disturbo in primo luogo.

Segue adesso una breve trattazione più specifica delle opzioni terapeutiche nella depressione.

#### **1.4.1 Gli antidepressivi**

Gli antidepressivi sono una categoria eterogenea di farmaci, che hanno in comune il fatto di condizionare l'attività monoaminergica cerebrale. Questo effetto, però non si esplica direttamente: il fattore che probabilmente comporta il miglioramento della sintomatologia depressiva è una maggiore espressione, mediata dall'attivazione del fattore di trascrizione

CREB, di BDNF in specifiche zone del cervello [Krishnan e Nestler, 2008]. Una funzione trofica si può poi anche avere sulle cellule della glia [Daniele e altri, 2015].

Le indicazioni degli antidepressivi sono varie. Tra queste la più comune (e ovvia) è quella nel trattamento della depressione. In quest'ambito si registra, in seguito all'attuazione di un regime terapeutico corretto e rafforzato nel caso di iniziale non risposta, un successo nell'ottenere la remissione dei sintomi di circa il 70%. Si pensa che l'associazione tra un antidepressivo e di un percorso psicoterapeutico abbia un successo superiore a quello di ciascuna strategia terapeutica da sola. Le altre indicazioni sono:

- Nei disturbi d'ansia;
- Nelle sindromi dolorose;
- Nella sindrome disforica premestruale;
- Nella cessazione del fumo;
- Nei disturbi alimentari;
- Nell'eiaculazione precoce;
- Nel trattamento dell'incontinenza urinaria da stress.

È possibile suddividere gli antidepressivi in cinque diverse classi a seconda della loro struttura e dei loro effetti sull'azione monoaminergica. Queste sono:

1. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI);
2. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SNRI) e della noradrenalina e gli antidepressivi triciclici;
3. Gli antagonisti del recettore 5-HT<sub>2</sub> della serotonina;
4. Gli antidepressivi tetraciclici e monociclici;
5. Gli inibitori delle monoaminoossidasi (MAO).

Gli antidepressivi condividono, oltre al sistema che vanno a influenzare, anche il fatto che la maggior parte di essi sono caratterizzati da un rapido assorbimento orale e da un metabolismo epatico con escrezione renale.

#### **1.4.1.1 Gli SSRI**

La classe degli SSRI consiste nella classe più usata di antidepressivi nella pratica clinica. Il loro funzionamento consiste nella inibizione allosterica del trasportatore presinaptico

della serotonina SERT, implicato nella ricaptazione della serotonina in seguito al suo rilascio. Ciò comporta un aumento effettivo della concentrazione di serotonina a livello della sinapsi. Esempi di farmaci appartenenti a questa classe sono: fluoxetina, citalopram, escitalopram, sertralina e paroxetina.

Gli effetti collaterali tipici di questa classe sono nausea, dispepsia, diarrea e altri sintomi gastrointestinali; diminuita funzione sessuale e calo della libido; cefalea, insonnia e ipersonnia. La paroxetina, poi, si associa ad un aumento di peso. La sospensione repentina di questi farmaci comporta la comparsa di una “sindrome da sospensione” con vertigini e parestesie.

Più recentemente sono stati segnalati altri effetti collaterali, anche potenzialmente gravi di farmaci appartenenti a questa categoria:

- Citalopram: prolungamento dell'intervallo QT e pancreatite;
- Escitalopram: prolungamento dell'intervallo QT;
- Paroxetina: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico e ematuria;
- Fluvoxamina: trombocitopenia.

È stato riscontrato, inoltre, un maggiore rischio di suicidio nei pazienti in età infantile e adolescenziale a cui sono stati somministrati farmaci appartenenti a questa classe. [Prisco e altri, 2016].

#### **1.4.1.2 Gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina**

Questa classe di farmaci si divide in due sottogruppi:

- Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, che hanno un effetto inibitorio sui trasportatori di presinaptici SERT della serotonina e NET della noradrenalina; esempi di farmaci appartenenti a questa classe sono la venlafaxina e la duloxetina;
- Gli antidepressivi triciclici, che agli effetti degli SNRI aggiungono effetti anticolinergici; esempio di farmaco appartenente a questa classe è la mirtazapina.

Gli SNRI si associano, oltre agli effetti collaterali degli SSRI, anche a effetti collaterali dovuti all'azione noradrenergica, come l'insonnia e l'agitazione. Più recentemente,

inoltre, è stato riscontrato un effetto epatotossico di questi farmaci, che può portare a necrosi epatica e insufficienza epatica acuta [Prisco e altri, 2016].

I triciclici, invece, si associano ad effetti collaterali dovuti alla loro azione anticolinergica, quindi a secchezza delle fauci, confusione mentale, visione offuscata, ritenzione urinaria e ipertensione ortostatica. Possono inoltre dare effetti dovuti alla loro azione antistaminica, quindi ad aumento di peso e sedazione. In caso di brusca sospensione danno un “rebound” colinergici e sintomi simil-influenzali.

#### **1.4.1.3 Gli antagonisti di 5-HT<sub>2</sub>**

Questi farmaci vanno ad antagonizzare l'attività del recettore 5-HT<sub>2</sub> della serotonina. La stimolazione di questo recettore è, contrariamente agli altri, correlata a sintomi depressi e ansiosi. Vista l'importante effetto sedante di questi farmaci, il loro utilizzo più comune (off-label) è come ipnotico, poiché ha il vantaggio, rispetto alle benzodiazepine, non causare dipendenza. Solo un farmaco appartenente a questa classe è in commercio in Italia, il trazodone.

L'effetto collaterale principale di questo farmaco è la profonda sedazione che comporta.

#### **1.4.1.4 Gli antidepressivi tetraciclici e monociclici**

Questa classe contiene al suo interno quegli antidepressivi che non rientrano appieno nelle altre classi. Solo due farmaci di questo tipo sono disponibili in Italia: il bupropione e la mirtazapina.

Gli effetti collaterali del bupropione sono agitazione psico-motoria, insonnia e anoressia. Quello della mirtazapina è, invece, un forte effetto sedativo. È da notare come questi due antidepressivi si associno ad una minore compromissione del funzionamento sessuale rispetto a quelli appartenenti alle tre classi.

#### **1.4.1.5 Gli IMAO**

Sono farmaci raramente usati, poiché hanno una forte incidenza di effetti collaterali e un gran numero di interazioni con altri farmaci e persino con cibi contenenti alte quantità di tiramina (formaggi, salumi, ecc.). Farmaci appartenenti a questa classe sono la fenelzina e la tranilcipromina.

Gli IMAO si associano ad effetti collaterali molto importanti, tra cui i più comuni sono l'ipotensione ortostatica e l'aumento ponderale. Inoltre essi interagiscono con SSRI, SNRI e triciclici portando alla sindrome serotoninergica. Un'altra interazione potenzialmente molto pericolosa è quella con la tiramina, sostanza contenuta nei formaggi stagionati e nei salumi, che causa una crisi ipertensiva che può portare ad eventi cardiovascolari.

### **1.4.2 Le psicoterapie**

Per psicoterapia si intende una pratica che vede come elemento principale la comunicazione verbale tra un paziente e un terapeuta. Questo tipo di trattamento è nato con le famose ricerche che Sigmund Freud condusse a cavallo tra il diciannovesimo e il ventesimo secolo. Nel corso degli anni questa tecnica e le teorie che vi sottostanno sono state oggetto di costante ricerca da parte di innumerevoli studiosi della materia. In questo modo, si ha avuto una fioritura di scuole di psicoterapia che hanno in alcuni casi caratteristiche notevolmente differenti da quelle originali.

Anche se le varie scuole di psicoterapia utilizzano tecniche molto differenti tra di loro e, a volte, più adatte al trattamento di alcuni disturbi anziché altri, queste modalità terapeutiche hanno una comprovata efficacia nei disturbi depressivi e d'ansia [Kolovos e altri, 2016].

#### **1.4.2.1 La psicanalisi**

La psicanalisi è considerata come la “madre” di tutte le scuole di psicoterapia. Nata dai celebri studi di Freud.

Essenzialmente, ciò che caratterizza queste terapie è una concezione tripartita della personalità in tre componenti:

- L'Es, ovvero le spinte biologiche fondamentali; l'es è una struttura inconscia;
- L'Io, ovvero le strutture del pensiero, della percezione e della rievocazione mnemonica; si dividono in componenti conscie e preconsce;
- Il Super-Io, costituito da un aspetto conscio, rappresentato dai principi morali, e un aspetto inconscio, rappresentato dall'interiorizzazione degli elementi autoritari e punitivi delle figure genitoriali.

Nella visione psicanalitica, i sintomi psichiatrici sono dovuti alle esacerbazioni dei conflitti tra le varie componenti della mente.

Questa terapia si basa sul rapporto terapeutico tra il paziente e il curante, che è reso idoneo da una serie di misure:

- Il paziente e il curante non si devono guardare, in modo da avere la minor interazione possibile e permettere al paziente di concentrarsi su sé stesso;
- Il paziente non deve strutturare un discorso, ma riferire ciò che gli viene in mente tramite il metodo delle libere associazioni, in modo tale da arrivare più agevolmente al materiale inconscio;
- Gli incontri devono avvenire secondo delle regole molto precise e immutabili.

La durata di questi percorsi psicoterapici è molto lunga, richiedendo prolungandosi spesso per molti anni con più incontri a settimana. Questo fatto, rende la psicanalisi una terapia poco utile nella pratica clinica quotidiana, il cui uso viene perciò relegato a poche situazioni selezionate.

#### **1.4.2.2 Le psicoterapie psicodinamiche**

Questo insieme di scuole psicoterapiche rielaborano il pensiero psicanalitico o fanno capo a scuole ormai separate dalla psicanalisi (come quella di Adler e quella di Jung). Le scuole che fanno parte di questa categoria sono moltissime, ma tutte fanno capo ad un modello dinamico della psiche umana, concentrandosi sulle spinte pulsionali e i conflitti che si esprimono a livello inconscio. Il materiale d'indagine è molto ampio. La tecnica d'indagine, però, a differenza della psicanalisi, non è quella della libera associazione, ma quella del colloquio. L'intervento si può condurre in ambienti molto vari a seconda della scuola. Anche la sua durata varia molto, rimanendo però in media molto più breve rispetto a quello della psicanalisi.

Esistono poi delle tecniche di così detta "psicoterapia breve". Queste si pongono obiettivi più concreti e ristretti, incentrati intorno ad un "focus", ovvero un argomento concordato con il paziente prima di iniziare la terapia, in modo tale da ridurre la durata dell'intervento a poche sedute, riducendone il costo e l'impegno e rendendolo di più agevole gestione, nonché più compatibile alle necessità del mondo moderno. Ulteriori differenze tra le psicoterapie "classiche" e quelle brevi sono il fatto che nelle seconde lo psicoterapeuta ha

un ruolo molto attivo e che lo strumento terapeutico non è quello dell'interpretazione, ma quello della chiarificazione, lavorando, quindi sul preconscious.

#### **1.4.2.3 Le terapie sistemico-relazionali**

Queste scuole nate negli anni '40 del 1900 si basano sull'assunto che per una corretta comprensione di un disturbo psichico non basti osservare l'individuo, ma si altresì necessario osservare le relazioni che costui intrattiene con chi lo circonda. Queste terapie consistono in un lavoro non tra il terapeuta e il paziente, ma tra il terapeuta e il gruppo sociale di cui il paziente fa parte.

Questo tipo di terapia può essere utile per trattare problemi di bambini e adolescenti, specialmente nei casi di anoressia. L'applicazione complessa di questo tipo di trattamento fa sì che esso non sia largamente utilizzato.

#### **1.4.2.4 La terapia cognitivo-comportamentale**

Con il termine "terapia cognitivo-comportamentale" ci si riferisce a trattamenti che utilizzano tecniche che si rifanno a due modelli teorici: quello del cognitivismo e quello del comportamentismo.

Il modello cognitivista considera i sintomi psichiatrici come derivanti da convincimenti illogici e pensieri irrazionali. Inizialmente questo modello è stato solo applicato alla depressione, ma con studi successivi si è tentato con un certo successo di applicarlo anche altri disturbi. Lo scopo del terapeuta, secondo queste teorie, è quello, con specifiche tecniche, di evidenziare e correggere queste idee.

Il modello comportamentista, invece, ritiene che sia il comportamento e non la coscienza l'oggetto dello studio psicologico. Secondo questa teoria i sintomi psichiatrici sono riconducibili all'apprendimento di modelli comportamentali inadeguati o ad un mancato apprendimento di modelli comportamentali corretti. Lo scopo del terapeuta è quindi quello di andare a condizionare (in caso di mancato apprendimento) o di decondizionare (in caso di apprendimento scorretto) i comportamenti del paziente.

#### **1.4.2.5 La psicoterapia interpersonale**

La psicoterapia interpersonale si pone come una via di mezzo tra la terapia cognitiva e quella psicomodinamica. Essa ha una visione dell'uomo come risultato delle sue relazioni interpersonali e delle sue interazioni ambientali e sociali. Il ruolo dello psicoterapeuta è quello di guidare il paziente in un'analisi delle proprie esperienze passate in chiave più conscia, avendo però non solo un ruolo pedagogico, ma anche la funzione "specchio" con cui il paziente sperimenta le proprie modalità di relazione interpersonale.

#### **1.4.3 La terapia elettroconvulsivante**

La terapia elettroconvulsivante (ECT), nota nel gergo comune come elettroshock, è una pratica molto controversa. In seguito all'uso improprio che ne è stato fatto in passato, infatti, nella cultura popolare (e anche presso molti specialisti del settore) le viene data una connotazione molto negativa. Ciò è stato rafforzato da rappresentazioni mediatiche (per esempio in "Qualcuno volò sul nido del cuculo", film del 1975 diretto da M. Forman), che, però, non riflettono in alcun modo l'applicazione moderna di questa tecnica.

Questa terapia consiste nell'applicazione terapeutica di correnti elettriche ad alta intensità allo scopo di indurre una crisi convulsiva. Questa ha, per motivi in realtà ancora poco conosciuti, l'effetto di ridurre i sintomi depressivi (e anche di altre affezioni psichiatriche).

L'efficacia di questa terapia è molto elevata, con livelli di remissione che variano tra il 50 e l'80% ed è superiore a qualsiasi farmaco [Antunes e altri, 2009].

Nonostante l'ECT non abbia gli effetti deleteri le sono spesso attribuiti nell'immaginario comune, ha comunque importanti effetti collaterali cognitivi. In particolare si registra un'amnesia anterograda nei giorni successivi alla terapia e un'amnesia retrograda relativa alle settimane e ai mesi precedenti alla terapia. La memoria autobiografica risulta, invece, solo raramente compromessa [Antunes e altri, 2009]. Questi effetti collaterali, insieme allo stigma attribuito a questa terapia, fanno sì che questa terapia sia relegata ai casi farmaco resistenti più difficili.

#### **1.4.4 Le nuove frontiere della terapia della depressione**

Quelle fino ad ora elencate sono le terapie “classiche” della depressione. Col progredire della scienza medica, però, sono state sviluppate nuove tecniche utilizzabili nel trattamento della depressione. Queste vanno ad agire direttamente a livello dei circuiti neurali coinvolti in questa patologia. Ciò è vantaggioso sotto diversi punti di vista. Anzitutto, avere un effetto mirato permette di evitare il coinvolgimento di strutture non coinvolte, riducendo il rischio di effetti collaterali. Questo è ovviamente impossibile in terapie farmacologiche, in cui il farmaco arriva inevitabilmente a tutte le aree del corpo, rischiando di provocare gli effetti indesiderati di cui si è parlato precedentemente in questo capitolo. Inoltre, con queste tecniche è possibile ridurre la variabilità individuale nella risposta alle terapie. Ciò è evidenziabile nelle terapie farmacologiche, in cui differenze nel metabolismo dei farmaci possono causare risposte diverse tra un paziente e l’altro, oppure nelle psicoterapie, in cui entrano in gioco anche gli imprevedibili e poco evidenziabili fattori relazionali tra curante e assistito. Nel complesso queste terapie hanno un enorme potenziale, ancora in gran parte da esplorare [Dunlop e altri, 2016].

Una prima suddivisione tra queste tecniche può essere fatta basandosi sulla loro invasività. Ci sono quindi tecniche invasive (DBS) e non (TMS, tDCS e tVNS).

La principale terapia che fa parte del primo gruppo è la deep brain stimulation (DBS), una tecnica più conosciuta per i suoi utilizzi in neurologia, in cui elettrodi vengono posizionati stereotatticamente in determinate strutture cerebrali. Questa terapia sta soppiantando le già scarsamente utilizzate tecniche di “psicochirurgia”, in cui zone del cervello vengono lesionate per ottenere la riduzione di sintomi psichiatrici, poiché decisamente meno invasiva e con effetti paragonabili [Berlim e altri, 2014]. Nel caso della depressione la zona che viene stimolata è la corteccia cingolata subgenuale, anche se diverse altre aree sono state individuate come target potenziale della terapia. Questa tecnica ha pochi effetti collaterali derivanti dalla stimolazione, ma, essendo molto invasiva, ha effetti collaterali anche gravi dovuti alla chirurgia necessaria per l’impianto degli elettrodi, come infezioni ed emorragie. Conseguentemente a ciò, questo tipo di terapia è ancora in fase sperimentale [Berlim e altri, 2014].

Le tecniche non invasive hanno come razionale terapeutico quello di stimolare l'attività di zone superficiali (tDCS) e profonde (TMS e tVNS) del cervello tramite l'applicazione di correnti elettriche a bassa intensità (tDCS e tVNS) o di campi magnetici (TMS).

La tVNS, ovvero stimolazione transcutanea del nervo vago, è una tecnica ancora sperimentale di neuromodulazione periferica che ha mostrato risultati promettenti nella cura della depressione. I meccanismi, però, che sottostanno alla sua efficacia non sono ancora ben chiari [Liu e altri, 2016].

La TMS, ovvero stimolazione magnetica transcranica, è una tecnica che sta emergendo negli ultimi anni come terapia per i disturbi psichiatrici e neurologici di varia natura, come la depressione maggiore, la schizofrenia, i disturbi d'ansia, i disturbi del movimento, la riabilitazione post-ictus, ecc. Il razionale della terapia si fonda sull'applicazione, per via di impulsi magnetici generati da una speciale bobina, di correnti elettriche sulla corteccia cerebrale. Queste correnti elettriche hanno l'effetto di modulare l'attività delle zone su cui vengono applicate. Nel caso della depressione la zona che viene scelta come target terapeutico è la corteccia prefrontale dorsolaterale, che è implicata nei meccanismi alla base della depressione (vedi sopra). Quest'area viene quindi stimolata con protocolli ad alta frequenza (attivatori) a sinistra o con protocolli a bassa frequenza (inibitori) a destra. La TMS è stata approvata nel 2008 dalla FDA in America come terapia della depressione e nel complesso questa terapia è ritenuta efficace e sicura [Dell'Osso e altri, 2015].

La tDCS, ovvero stimolazione elettrica transcranica a corrente diretta, verrà trattata nel prossimo capitolo.

## Capitolo 2

### TCDS E DEPRESSIONE

#### 2.1 Il funzionamento della tDCS

La tDCS è una tecnica non invasiva di stimolazione cerebrale. Essa consiste nell'applicazione correnti elettriche continue di piccola entità al cervello tramite degli elettrodi imbevuti in soluzione salina e rappresenta una delle varianti della stimolazione elettrica transcranica (tES). Le altre varianti di questa tecnica sono la stimolazione a corrente alternata (tACS) e la stimolazione a rumori random (tRNS); queste ultime sono di introduzione più recente e sono ancora poco trattate in letteratura. Pertanto si è deciso di non includerle in questa trattazione. In questo capitolo, quindi, si discuterà esclusivamente della tDCS, dei suoi usi e della letteratura che ne tratta.

La tDCS non è una nuova invenzione: già nel 1964 si era notato come l'applicazione di corrente diretta moduli l'attività neuronale spontanea in topi di laboratorio, in maniera dipendente dalla polarità della corrente applicata [Bindman e altri, 1964]. A questi studi preliminari si sono susseguite diverse ricerche negli anni '60 e '70, ma i loro risultati misti e lo sviluppo dei moderni psicofarmaci hanno messo in ombra questa terapia.

L'interesse per questa terapia è per risorto all'inizio del ventunesimo secolo, con le ricerche di Nitsche e Paulus e con il loro primo studio del 2000 sull'argomento. Essi notarono come stimolazioni anodiche portino ad un potenziamento dell'attività delle zone su cui vengono applicate, mentre stimolazioni catodiche ne causino una soppressione. A differenza che nella TMS, le correnti elettriche non sono di tale intensità da provocare potenziali d'azione, ma agiscono modificando il potenziale di membrana a riposo dei neuroni: le correnti anodiche lo modificano verso la depolarizzazione, quelle catodica verso l'iperpolarizzazione. Tali cambiamenti nel potenziale a riposo permangono solo per qualche ora, mentre gli effetti a lungo termine della terapia dipendono da modificazioni della neuroplasticità nelle zone stimolate [Player e altri, 2014]. Studi più recenti hanno, poi, individuato la coordinazione dell'attività delle zone cerebrali coinvolte nella stimolazione [Kunze e altri, 2016].

Nello studio originale questo effetto era evidenziato con modificazioni nei potenziali evocati motori. Il protocollo utilizzato in questo studio preliminare prevedeva di utilizzare correnti fino a 1,5 mA. Nel tempo è poi stato evidenziato che correnti fino a 2 mA sono assolutamente sicure da usare, in quanto la soglia minima di danno neurale rimane è di un ordine di grandezza superiore [Palm e altri, 2016].

Ad oggi la tDCS può essere utilizzata in una varietà di patologie neurologiche e psichiatriche. Le sue applicazioni comprendono:

- Trattamento della depressione;
- Trattamento del dolore cronico;
- Riabilitazione post-ictus;
- Trattamento delle dipendenze;
- Miglioramento dell'apprendimento;
- Potenziamiento cognitivo;
- Trattamento delle afasie.

## **2.2 I componenti degli stimolatori e loro utilizzo**

Per l'applicazione della tDCS si utilizzano macchinari in grado di generare le correnti necessarie anche per gli altri tipi di tES. Risulta, perciò, più corretto parlare di macchinari per la tES. Nella sua forma più essenziale un macchinario per la tES consiste in un generatore di elettricità a bassa corrente, degli elettrodi da applicare allo scalpo e dei fili elettrici per collegarli. Gli strumenti utilizzati al giorno d'oggi sono più complessi, pur mantenendo la struttura di base invariata, essendo stati arricchiti con diverse funzioni. Le forme più moderne, infatti dispongono di un'interfaccia che permette di immettere e controllare i parametri desiderati. L'interfaccia può essere montata direttamente sul dispositivo o essere disponibile come programma per computer. In questo modo è possibile selezionare la durata e l'intensità della stimolazione. Se ne può inoltre selezionare la tipologia, ovvero se applicare una stimolazione a corrente continua (che può essere anodica o catodica e ha lo scopo di potenziare o inibire l'attività delle zone su cui viene applicata), alternata (vedi sopra), a rumori random (vedi sopra) o sham (da utilizzare nelle ricerche come placebo). Tramite l'interfaccia si possono anche controllare i valori delle resistenze ed è, inoltre, possibile registrare l'andamento della stimolazione

per poterlo rivedere e controllare in un secondo tempo. Molti di questi apparecchi possono, poi, essere utilizzati per la registrazione di EEG.

Nel momento della stimolazione, gli elettrodi vengono montati sullo scalpo secondo il metodo 10-20 nelle zone di interesse a seconda della patologia. Inizialmente si sono utilizzati elettrodi a spugna applicati allo scalpo tramite garze. Oggi esistono modelli di stimolatori che si possono attaccare a caschetti con fori fatti apposta per ospitare gli elettrodi, che possono essere, oltre che a spugna anche metallici.



*Figura 1 esempio di modello essenziale di stimolare.*



*Figura 2 esempio di modello recente di stimolatore.*

### **2.3 Posizionamento degli elettrodi nella terapia della depressione**

La determinazione delle aree corticali da stimolare è stata effettuata basandosi su quelle che sono le teorie attuali sulle zone del cervello maggiormente implicate nella patogenesi dei disturbi depressivi. Queste sono:

- La corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (DLPFC);
- La corteccia ventromediale sinistra;
- L'amigdala;
- L'ippocampo.

Come è stato descritto nel capitolo precedente, il ruolo che le cortecce prefrontali dorsolaterali svolgono nella depressione è molto interessante. Si parla, infatti di ipofrontalità: un ipofunzionamento della DLPFC di sinistra è associato allo sviluppo di sintomi depressivi, mentre, viceversa, a destra questi sintomi sono associati ad un suo iperfunzionamento [Palm e altri, 2016]. Molti protocolli si basano proprio su questo meccanismo. Questi, infatti, prevedono il posizionamento dell'anodo a livello della DLPFC sinistra, ovvero in F3, secondo il sistema internazionale 10-20 [Bai e altri, 2014; Brunoni e altri, 2016; Palm e altri, 2016;], in modo tale da andare a stimolare fortemente

l'attività di questa zona. Il posizionamento del catodo, invece, varia alquanto. Nei primi studi esso avveniva in zona sovraorbitaria. Più recentemente, invece, sono stati sperimentati protocolli che prevedono il posizionamento del catodo in F4, nel tentativo di rafforzare l'effetto antidepressivo, andando ad inibire l'attività della DLPFC di destra, e in F8. Tutti e tre questi approcci hanno dimostrato di avere una buona azione antidepressiva [Bai e altri, 2014]. Oltre a questi tre schemi, che sono i più utilizzati, ne sono stati sviluppati altri con l'obiettivo di andare a stimolare maggiormente le zone coinvolte nella depressione posizionate più profondamente. Tali schemi prevedono il posizionamento dell'anodi in posizione F3, sovraorbitaria o temporale con il catodo a livello occipitale, cerebellare o extra-cefalico, a livello della spalla destra. Questi schemi sembrerebbero maggiormente efficaci nel trattamento della depressione melancolica. [Bai e altri, 2014]. La stimolazione delle strutture profonde, però, si associa ad episodi maniacali in pazienti con disturbo bipolare [Gálvez e altri, 2011]. In ogni caso, la ricerca su questi schemi di posizionamento alternativi è ancora in stato primordiale e consiste principalmente di modelli virtuali e in piccoli studi comprendenti solo un piccolo numero di pazienti.

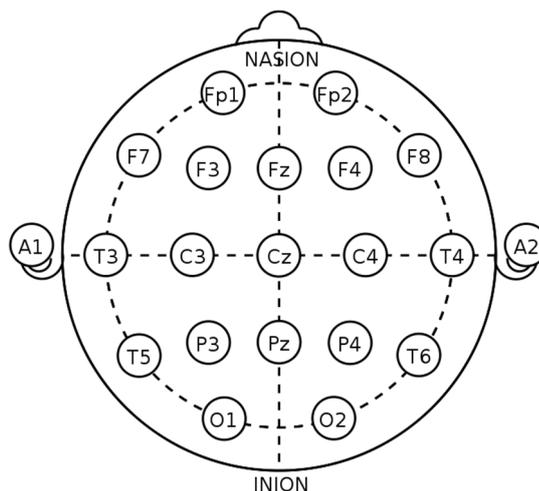
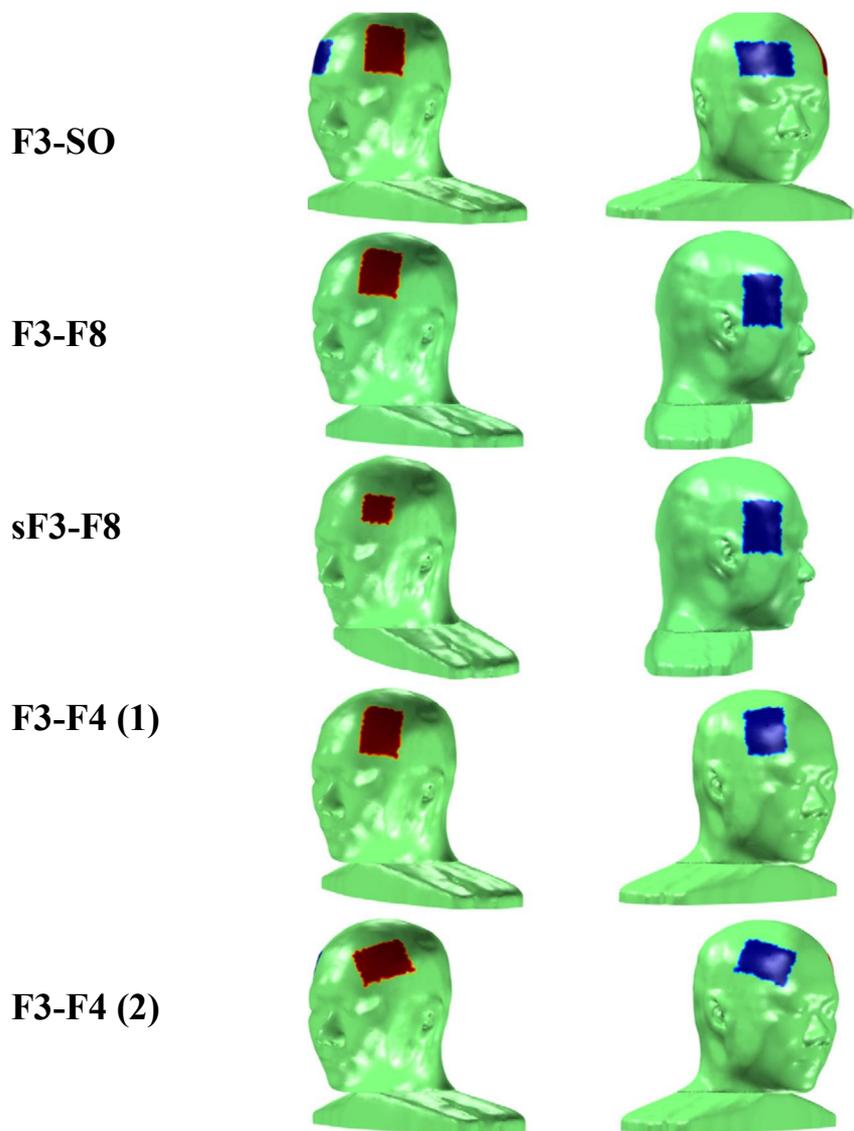
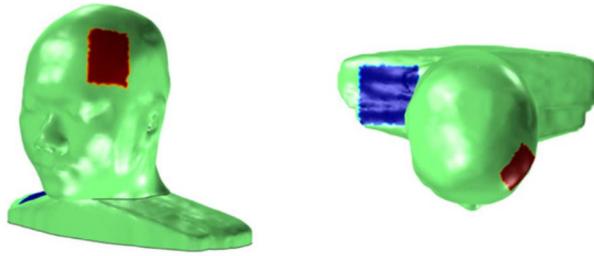


Figura 3 sistema 10-20.

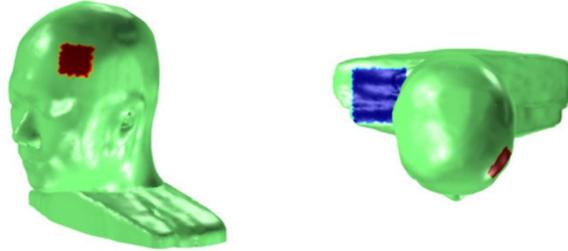


*Figura 4 schemi classici di posizionamento degli elettrodi.*

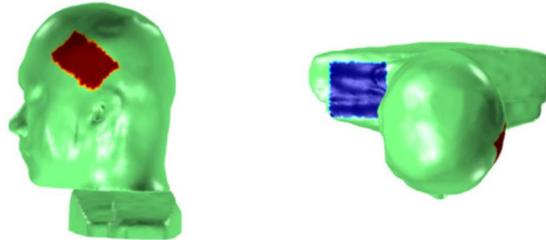
**F3-EC**



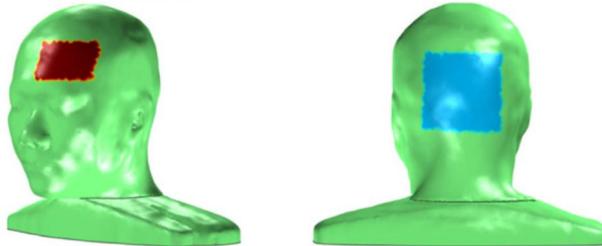
**sF3-EC**



**TMP-EC**



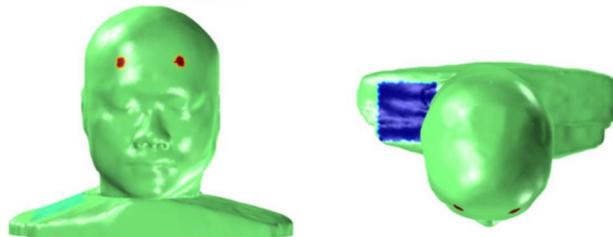
**SO-OCC**



**SO-CB**



**SO-EC**



*Figura 5 schemi alternativi di posizionamento degli elettrodi.*

## **2.4 Efficacia della tDCS nel trattamento della depressione**

Diversi studi e metanalisi sono stati condotti da quando il mondo scientifico ha ripreso a dare attenzione alla tDCS come terapia della depressione. La maggior parte di questi studi va a valutare le differenze tra gruppi a cui è stata somministrata una terapia tDCS attiva e gruppi a cui è stata somministrata una stimolazione sham. Solo due studi, invece, vanno a valutare la differenza di efficacia tra tDCS e terapia farmacologica: quello di Rigonatti del 2008 e lo studio SELECT-TDCS del 2015 condotto da Brunoni. Quest'ultimo è lo studio più grande sull'efficacia della tDCS fatto ad oggi. Questi studi danno risultati molto contrastanti tra di loro. Tale variabilità è probabilmente da imputare all'esiguo numero di pazienti coinvolti e alla loro grande variabilità interindividuale [Meron e altri, 2015]. Le metanalisi, invece danno risultati più omogenei nell'attestare l'efficacia di questa tecnica come terapia della depressione, per quanto ci siano comunque discrepanze nelle interpretazioni di dati. Bisogna in ogni caso far notare come la ricerca su questo argomento sia limitata dal fatto che di tutti gli studi che sono presenti in letteratura solo uno (lo studio SELECT-TDCS di Brunoni) raggiunge la rilevanza statistica.

Viene riportata di seguito una breve descrizione dei principali studi e metanalisi condotti sull'argomento.

### **2.4.1 Fregni e altri (2006)**

In questo studio si sono reclutati 18 pazienti con una diagnosi di disturbo depressivo maggiore a cui non era stato somministrati farmaci antidepressivi nei 3 mesi precedenti. I pazienti sono stati inseriti in maniera randomizzata in due gruppi:

- uno con tDCS attiva, con l'anodo piazzato in posizione F3 e il catodo in posizione sopraorbitaria destra, con una corrente di 1 mA applicata per 20 minuti a giorni alterni per un totale di cinque volte;
- l'altro con una simile impostazione, ma con stimolazione sham.

I risultati sono stati valutati basandosi su una batteria di scale neuropsicologiche. L'umore è stato valutato con la scala Hamilton per la depressione (HDRS). In questo studio si è evidenziata una differenza statisticamente significativa sul miglioramento dell'umore tra i due gruppi, supportando l'efficacia della tDCS come terapia antidepressiva.

#### **2.4.2 Boggio e altri (2008)**

A questo studio hanno preso parte 40 pazienti a cui non è stata somministrata terapia antidepressiva per i 2 mesi precedenti. I criteri di esclusione erano la comorbilità psichiatrica e neurologica e l'abuso di sostanze o alcol nei tre mesi precedenti alla partecipazione. I pazienti sono stati assegnati casualmente a tre gruppi:

- uno con trattamento attivo, con l'anodo posizionato in F3 e il catodo in regione sopraorbitaria destra;
- un gruppo controllo con l'anodo posizionato in corrispondenza della corteccia occipitale;
- un gruppo controllo con tDCS sham con anodo in posizione F3 e catodo in regione sopraorbitaria.

Tutte stimolazioni attive erano effettuate con correnti di 2 mA. Le sessioni erano della durata di 20 minuti e si sono tenute una volta al giorno per 10 giorni lavorativi consecutivi. L'umore è stato valutato con l'HDRS a 21 item. Lo studio prevedeva una valutazione prima della terapia, una a fine terapia e una ad un mese dalla fine.

Gli effetti collaterali riportati sono di lieve entità e consistono in sintomi derivanti dall'irritazione cutanea nei punti di applicazione della corrente e in lievi cefalee.

I risultati sono stati nettamente a favore dell'efficacia della tDCS come terapia della depressione, in quanto si è vista una differenza significativa tra il gruppo con terapia attiva e i gruppi controllo. Tra i gruppi controllo, invece, non vi era alcuna differenza. Questo studio è particolarmente rilevante, in quanto è stato il primo a portare dati a favore del potenziamento dell'attività della DLPFC come meccanismo responsabile dell'efficacia della terapia.

#### **2.4.3 Loo e altri (2010)**

Per questo studio sono stati reclutati 40 pazienti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore. I criteri di esclusione erano malattie neurologiche, ulteriori patologie psichiatriche dell'asse I, dipendenza da alcol o sostanze e il fallimento di una precedente

ECT. Ai pazienti non era stata modificata la terapia antidepressiva nelle ultime quattro settimane. I pazienti sono stati casualmente divisi in due gruppi:

- uno a cui sono state somministrate 10 sedute di tDCS con anodo in F3 e catodo in regione sopraorbitaria destra con una corrente di 1 mA;
- uno a cui è stata somministrata una stimolazione sham con simili caratteristiche per le prime 5 sedute; la stimolazione sham è stata poi sostituita con altre 5 sedute con stimolazione attiva; alla fine della 10° seduta a questo gruppo sono state offerte altre 5 sedute di stimolazione attiva, per un totale di 10 sedute di stimolazione attiva.

Le sedute si tenevano tre volte la settimana e duravano 20 minuti. L'andamento dell'umore è stato valutato con la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).

Gli effetti collaterali riportati sono arrossamento e prurito di piccola entità derivati dalla leggera irritazione cutanea causata dalla corrente. È da notare che uno dei pazienti si è suicidato il giorno dopo l'inizio della terapia. Questo evento non sembra correlato con la terapia, in quanto il paziente aveva manifestato forti tendenze anticonservative già prima dell'inizio della stimolazione.

Questo studio non è riuscito a trovare una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Ciò può essere dovuto a vari fattori, tra cui il fatto che i pazienti che ne avevano una hanno continuato a prendere le terapie antidepressive e il fatto che ci fossero pazienti con comorbilità psichiatrica dell'asse II.

#### **2.4.4 Palm e altri (2011)**

In questo studio sono stati inclusi 22 pazienti, di cui 20 con diagnosi di disturbo depressivo maggiore e 2 con diagnosi di disturbo bipolare. Tutti i pazienti erano resistenti e non era stata loro modificata la terapia nelle ultime tre settimane prima del trattamento. I pazienti sono stati assegnati casualmente a due gruppi:

- uno con 10 sessioni attive di tDCS seguite da 10 sessioni di tDCS sham;
- uno con 10 sessioni di tDCS sham seguite da 10 sessioni di tDCS attiva.

L'anodo era posizionato in F3 e il catodo in regione sopraorbitaria. Nei primi 10 pazienti la corrente utilizzata era di 1 mA, mentre nei restanti 12 di 2 mA. L'umore è stato valutato con l'HMRS. Solo 20 dei 22 pazienti che hanno preso parte allo studio ne sono arrivati a termine.

In questo studio sono stati utilizzati elettrodi a spugna. Per i primi 15 partecipanti, gli elettrodi sono stati imbevuti in acqua corrente, mentre per il resto dei pazienti gli elettrodi sono stati imbevuti nella soluzione salina normalmente utilizzata. Gli effetti collaterali riportati in questo studio sono tutti registrati in casi in cui è stata utilizzata l'acqua corrente e consistono in lesioni a crosta nel luogo di somministrazione della corrente. Non è stata riportata l'insorgenza di lesioni simili quando si è sostituita l'acqua con la soluzione salina.

I risultati dello studio sono di nuovo negativi. Questi, però, possono essere spiegati dalla concomitanza di diversi fattori: il campione comprendeva pazienti anziani e resistenti, i pazienti hanno continuato a prendere le terapie precedentemente assegnate, sono stati cambiati i parametri applicati in corso di studio e il numero di pazienti era piuttosto esiguo.

#### **2.4.5 Loo e altri (2012)**

Questo studio ha compreso 64 pazienti con una diagnosi, secondo il DSM-IV, di disturbo depressivo maggiore nel contesto di depressione uni- e bipolare. I pazienti non dovevano avere comorbidità con altre patologie psichiatriche dell'asse I e non dovevano essere incinte o in trattamento con terapie che interferiscono con l'effetto della tDCS (antidepressivi, benzodiazepine, anticonvulsivanti, ecc.) né avere storia di malattia cardiaca, abuso di sostanze e di ECT non riuscite. I pazienti sono stati divisi in due gruppi:

- uno a cui sono state somministrate 15 sedute di tDCS attiva nell'arco di 3 settimane con l'anodo posizionato in F3 e il catodo in F8 e intensità di 2 mA per 20 minuti;
- uno a cui sono state somministrate 15 sedute di stimolazione sham con posizionamento degli elettrodi simile all'altro gruppo.

Alla fine delle 3 settimane è stato offerto a tutti i pazienti un altro ciclo di 3 settimane di tDCS attiva. In seguito a questa seconda fase è stato offerto un follow up di un mese con

sessioni settimanali di tDCS a tutti i pazienti responder. L'umore era valutato con la MADRS.

Uno dei pazienti arruolati per lo studio ha sviluppato un episodio di ipomania durante il secondo ciclo di tDCS attiva (il paziente soffriva di disturbo bipolare). Gli altri effetti collaterali sono di entità lieve o moderata e comprendono arrossamento e prurito nelle zone di applicazione della corrente, nausea, cefalea e senso di leggerezza durante le sessioni.

In questo studio si evidenzia una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Questo fa pensare che un protocollo più robusto (come quello utilizzato in questo studio) possa associarsi a risultati più consistenti.

#### **2.4.6 Blumberger e altri (2012)**

Per questo studio sono stati reclutati 24 pazienti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore secondo il DSM-IV. Questi avevano tutti un grado di resistenza almeno di grado II secondo la scala di Thase. Sono stati assegnati a due gruppi:

- uno con 15 sessioni di tDCS attiva della durata di 20 minuti nell'arco di 3 settimane, con il posizionamento dell'anodo in F3 e quello del catodo in F4 e un'intensità di corrente di 2 mA;
- uno con uno schema simile, ma con tDCS sham.

L'umore è stato valutato con la HDRS.

Gli effetti collaterali riportati in questo studio sono tutti di lieve entità e comprendono irritazione nel punto di applicazione della corrente e cefalea. Un paziente ha interrotto la terapia in seguito al fastidio causato dall'irritazione cutanea.

Lo studio non è riuscito a dimostrare alcuna differenza statistica nei due gruppi. Questo risultato potrebbe essere dovuto al grado di treatment-resistance di questi pazienti e al fatto che assumevano varie terapie farmacologiche concomitanti.

### Thase and Rush stages

STAGE I	FAILURE OF AT LEAST ONE ADEQUATE TRIAL OF ANTI DEPRESSANT MONOTHERAPY
STAGE II	STAGE I +FAILURE OF TRAIL OF DIFFERENT ANTIDEPRESSANT CLASS
STAGE III	STAGE II +FAILURE OF TRAIL OF TCA
STAGE IV	STAGE III +FAILURE OF TRIAL OF MAO-I
STAGE V	STAGE IV +FAILURE OF ECT COURSE

Figura 6: scala di Thase e Rush per la gradazione della depressione farmaco resistente.

#### 2.4.7 Brunoni (2013)

Lo studio SELECT-TDCS di Brunoni è il più grosso studio sulla tDCS mai stato condotto. Per lo studio sono stati arruolati 120 pazienti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore secondo il DSM-IV. I criteri di esclusione erano: comorbidità psichiatrica, comorbidità neurologica e controindicazioni specifiche per la tDCS. Tutti i pazienti avevano inoltre fatto un wash-out di almeno 5 emivite da ogni terapia antidepressiva o antipsicotica che assumevano in precedenza. Questi pazienti sono stati divisi in 4 gruppi:

- uno a cui sono state somministrate una tDCS attiva concomitante con una terapia farmacologica a base di setralina;
- uno a cui sono state somministrate una tDCS attiva e una terapia farmacologica placebo;
- uno a cui sono state somministrate una tDCS sham e una terapia farmacologica a base di sertralina;
- uno a cui sono state somministrate una tDCS sham e una terapia farmacologica placebo.

La tDCS è stata somministrata con un anodo in posizione F3 e un catodo in posizione F4. Le sessioni sono state giornaliere per le prime due settimane (escludendo i weekend) a cui si sono susseguite due sessioni a cadenza bisettimanale. La terapia con sertralina consisteva di 50 mg/die. L'umore è stato valutato con la MDRS.

Lo studio riporta 7 episodi di mania o ipomania emersi nel corso dello studio, 5 dei quali nel gruppo a cui sono state somministrate entrambe le terapie. Non sono stati registrati altri effetti collaterali rilevanti.

In questo studio la tDCS attiva è risultata nettamente superiore rispetto alla sham. Non vi sono state differenze significative tra i due gruppi a cui è stata somministrata una sola terapia, mentre il gruppo a cui sono state somministrate entrambe le terapie ha performato significativamente meglio di tutti gli altri, suggerendo una maggiore efficacia dell'associazione tDCS-antidepressivo se le due terapie sono iniziate contemporaneamente.

#### **2.4.8 Bennabi e altri (2015)**

In questo studio, per cui sono stati reclutati 24 pazienti, a tutti i pazienti è stata assegnata una dose costante di escitalopram. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi:

- uno a cui sono state somministrate 10 sessioni di tDCS attiva in 5 giorni lavorativi della durata di 30 minuti l'una con una corrente di 2 mA con l'anodo in F3 e catodo in regione sopraorbitaria;
- uno a cui sono state somministrate stimolazioni sham con lo stesso schema.

La valutazione dell'umore è stata valutata con l'HDRS.

In questo studio un paziente ha dovuto interrompere la terapia in seguito a sviluppo di ipomania. Non sono stati registrati altri effetti collaterali rilevanti.

In questo studio non si evidenzia una differenza significativa tra i due gruppi, probabilmente per via della maggiore prevalenza di depressione resistente rispetto agli altri studi.

#### **2.4.9 Segrave e altri (2014)**

In questo studio si sono somministrate a 27 pazienti delle sessioni di tDCS in concomitanza con sessioni di cognitive control training (CCT), una nuova terapia neuropsichiatrica, che induce modificazioni a lungo termine nella plasticità neuronale facendo giocare i pazienti a videogiochi appositamente progettati. I pazienti sono stati divisi in due gruppi (uno a cui è stata somministrata una tDCS attiva, all'altro sham). Lo

schema di stimolazione prevedeva il posizionamento dell'anodo in F3 e del catodo in F8 con corrente a 2 mA per un periodo di 24 minuti. Le sessioni di CCT iniziavano 2 minuti dopo l'inizio delle sessioni di tDCS. Il ciclo comprendeva 5 sessioni nell'arco di una settimana. Gli effetti delle terapie sono stati valutati mediante MADRS.

Questo studio non riporta alcun effetto collaterale di rilievo.

I risultati di questo studio sono particolarmente interessanti, perché è stata dimostrata una differenza tra i due gruppi solo alla fine del follow up di 3 settimane, dimostrando un effetto ritardato nell'associazione delle due terapie. Questi risultati richiedono però ulteriore approfondimento.

#### 2.4.10 Brunoni e altri (2014)

Questo è il secondo studio pubblicato sull'associazione della tDCS e della CCT. Per questo studio sono stati arruolati 37 pazienti che sono stati divisi in 2 gruppi: a uno sono state somministrate 10 sessioni terapia tDCS attiva e CCT; all'altro sono state somministrate 10 sessioni di tDCS sham e CCT. La tDCS è stata effettuata con il posizionamento dell'anodo in F3 e del catodo in F4 con una corrente di 2 mA e una durata di 30 minuti. I risultati sono stati misurati come variazioni nei punteggi HDRS somministrate rispettivamente prima della somministrazione e dopo 2 settimane della fine del ciclo. Non sono stati registrati effetti collaterali rilevanti.

I risultati sono deludenti, non riuscendo a dimostrare una differenza statistica tra i due gruppi.

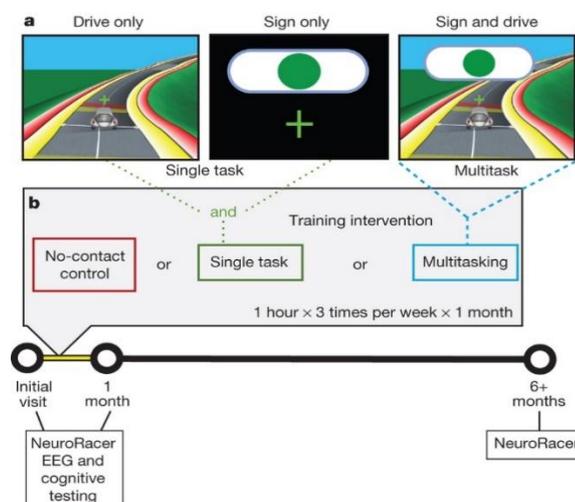


Figura 7 esempio di interfaccia della CCT.

#### **2.4.11 Kalu e altri (2012, metanalisi)**

Questa è la prima metanalisi mai stata pubblicata sull'argomento. Essa compara l'efficacia di tDCS attiva con tDCS sham trasversalmente in 6 studi, per un totale di 96 pazienti con tDCS attiva e 80 con tDCS sham. Le variazioni nell'umore dei soggetti sono state valutate in percentuale di miglioramento sui risultati ottenuti in HDRS o MADRS, in percentuale di pazienti che sono andati incontro a riduzione dei sintomi e a remissione.

Il miglioramento delle scale è risultato del 28,9% (14,6-60%), una media di 26,8% (0-80%) dei partecipanti ha avuto una risposta e il 6,1% (0-23%) è andata incontro a remissione. La grande variabilità dei risultati è imputabile alla grande variabilità tra gli studi. Gli effetti collaterali più riportati sono cefalee di poco conto e irritazioni nei punti di applicazione degli elettrodi. Si sono registrati, però, 4 casi di induzione di ipomania. Le conclusioni dello studio sono, quindi, che la tDCS può essere una terapia efficace e con una buona tollerabilità per la depressione, ma che è necessaria conferma con altri studi.

#### **2.4.12 Berlim e altri (2013, metanalisi)**

In questa metanalisi sono stati presi in considerazione 6 studi in cui si comparavano tDCS con tDCS sham e in cui non sono state somministrate terapie aggiuntive in maniera concomitante alla tDCS. Nel complesso lo studio ha raccolto dati di 200 pazienti, a 103 dei quali è stata somministrata la terapia tDCS attiva, mentre al restante gruppo è stata somministrata la terapia sham. I due gruppi erano omogenei per quanto riguarda la gravità media della depressione, i tassi drop out e l'integrità della cecità. Il dato analizzato era la percentuale di risposta nei gruppi trasversalmente ai vari studi selezionati.

Secondo questo studio, i due gruppi non hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa nei risultati. Andando però a restringere il gruppo ai pazienti a cui è stata la tDCS in monoterapia, lo studio mostra come il gruppo a cui è stata somministrata la tDCS attiva performi significativamente meglio di quello con tDCS sham. Il profilo di tollerabilità della terapia è stato ritenuto buono, in quanto non si sono viste differenze tra nell'incidenza di drop-out tra i due studi. Sono inoltre risultate ininfluenti sui risultati la durata delle terapie e l'intensità della corrente utilizzata.

L'autore riconosce i seguenti limiti allo studio: gli studi presi in considerazione comprendevano una piccola quantità di pazienti, nessun follow up dopo la fine della terapia e nessuna differenziazione tra pazienti con disturbo depressivo e bipolare.

#### **2.4.13 Shiozawa e altri (2014, metanalisi)**

Questo studio si propone come una versione migliorata dei due studi precedenti. I miglioramenti apportati sono:

- l'inclusione sia del miglioramento dei risultati nelle scale somministrate, sia delle percentuali di risposta/remissione;
- l'inclusione dello studio di Brunoni SELECT-TDCS, che è il più grande studio mai stato effettuato sull'argomento.

La metanalisi ha incluso 7 studi, per un totale di 259 pazienti.

Secondo questa analisi i pazienti che hanno ricevuto una tDCS attiva performano decisamente meglio rispetto a quelli che hanno ricevuto tDCS sham. Lo studio non si esprime sul profilo di tollerabilità della terapia.

#### **2.4.14 Meron e altri (2015, metanalisi)**

In questa metanalisi sono stati inclusi 10 studi che comparano i risultati di tDCS attiva e tDCS sham, per un totale 393 partecipanti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore e disturbo bipolare. In questa metanalisi sono stati inclusi anche i due studi di Brunoni e Segrave sull'utilizzo concomitante di tDCS e CCT.

Secondo questa metanalisi i pazienti che non hanno fatto uso di terapie farmacologiche antidepressive risultano avere tassi di risposta e remissione maggiori rispetto a quelli che invece assumevano le due terapie contemporaneamente. Risultati simili sono anche evidenziabili nell'analisi di pazienti a cui è stato somministrato tDCS e CCT al contempo. La metanalisi mette inoltre in risalto i risultati dello studio SELECT-TDCS, che evidenzia una maggiore efficacia della tDCS nel trattamento della depressione se questa è iniziata in maniera concomitante con la terapia farmacologica. La terapia è stata inoltre giudicata avere un buon profilo di tollerabilità, con per lo più effetti collaterali di piccola entità (l'unico effetto collaterale grave riportato dagli studi presi in considerazione dalla metanalisi è stato il caso di suicidio nello studio di Loo del 2010,

che, però, è stato giudicato probabilmente non correlato con il percorso terapeutico intrapreso). Nel complesso la metanalisi giudica la tDCS come una terapia efficace nel trattamento della depressione, con un buon profilo di tollerabilità. Lo studio, però, conclude anche che questa terapia non è consigliata in pazienti con depressione resistente e in pazienti che stanno già assumendo una terapia farmacologica o a cui sta venendo somministrato una terapia di CCT.

#### **2.4.15 Brunoni e altri (2016, metanalisi)**

Questa metanalisi comprende 6 studi, con un totale di 289 pazienti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore.

La stimolazione attiva è risultata superiore alla stimolazione sham per quanto riguarda i tassi di remissione (23%), risposta (34%) e miglioramento dei sintomi depressivi. È stato fatto uno studio dei fattori predittivi di risposta, in cui sono risultati significativi la durata delle sessioni e la dose della stimolazione. Non hanno, invece, avuto significatività statistica il numero di sessioni e il sesso femminile. La depressione resistente, invece, è risultata un fattore predittivo negativo. Il disturbo bipolare non è stato considerato, per via del numero esiguo di pazienti con questa diagnosi. Basandosi su questi dati, lo studio raccomanda l'utilizzo dei protocolli di tDCS attualmente in uso nella terapia primaria della depressione o in quelle con basso grado di resistenza. Lo studio, inoltre, evidenzia la necessità di sviluppare protocolli ottimizzati per le depressioni resistenti. Contrariamente ai risultati di altre metanalisi, si è riscontrata un'associazione positiva tra terapie di intensità maggiore e risposta clinica. In particolare è stata riscontrata una maggiore efficacia dei protocolli che prevedevano una durata della stimolazione di 30 minuti. Lo studio specifica, però, come questi programmi risultino pesanti per i pazienti. Inoltre lo studio non ha riscontrato interazioni negative tra le farmacoterapie e la tDCS ed ha, anzi, evidenziato l'efficacia che si ottiene nell'iniziare una terapia con sertralina concomitantemente con la tDCS.

Infine la metanalisi sottolinea che il fatto che di tutti gli studi analizzati solo uno (quello di Brunoni del 2013) abbia rilevanza statistica limita un grosso limite alla sua efficacia.

#### **2.4.16 Considerazioni finali sullo stato della ricerca sul tema**

La ricerca sull'utilizzo della tDCS come terapia della depressione è ancora agli albori. Nonostante negli ultimi anni l'interesse nei confronti di questo argomento sia molto aumentato e siano stati prodotti diversi studi, il loro numero è ancora molto esiguo. Molti aspetti devono ancora essere approfonditi, come la comparazione tra terapie tDCS e terapie farmacologiche, che è per ora stata trattata solo in due studi, l'efficacia di schemi di stimolazione alternativi, che per ora stata appena accennata, e lo sviluppo di protocolli più intensivi adatti al trattamento delle terapie delle depressioni resistenti. Al momento diversi gruppi stanno conducendo studi per ampliare le conoscenze in materia. La tDCS, però, nel complesso è una terapia che ha del potenziale, nonostante l'efficacia sia solo discreta, per le sue scarsissime collateralità, che la renderebbero una alternativa valida alle terapie farmacologiche.

## Capitolo 3

### CONTRIBUTO CLINICO

#### 3.1 Scopo del lavoro

Lo scopo di questo studio pilota è quello di effettuare una valutazione preliminare dell'efficacia del paradigma di applicazione della tDCS utilizzato nel trattamento della depressione maggiore lieve e moderata in pazienti non-responder. Questo studio è il primo del suo genere nella regione Piemonte.

La tDCS è una tecnica sicura ed efficace della depressione, come dimostrato negli studi e metanalisi finora condotte. I paradigmi più efficaci, però, richiedono ai pazienti una collaborazione quotidiana che può essere difficile da attuare nella pratica. Le terapie che hanno avuto maggior successo, infatti, hanno per lo più una durata di 3 settimane [Loo e altri, 2012; Blumberger e altri, 2012], hanno richiami settimanali da effettuare al termine della terapia [Brunoni, 2013] o prevedono sessioni di 30 minuti [Bennabi, 2015]. Poiché il paziente si deve recare presso la struttura che offre la prestazione, una lunga durata del ciclo può essere difficile da conciliarsi con le sue esigenze. Inoltre una maggiore durata delle sessioni si associa a maggiori effetti collaterali ed è descritta come fastidiosa e stancante per il paziente [Brunoni e altri, 2016].

L'apporto che questa ricerca vuole fornire consiste in:

- Valutazioni preliminari sull'efficacia dello schema utilizzato nei pazienti non-responder con depressione maggiore lieve e moderata;
- Valutazioni sulla tollerabilità della terapia.

#### 3.2 Materiali e metodi

##### 3.2.1 Reclutamento del gruppo di studio

Il reclutamento è avvenuto per via telefonica. I pazienti sono stati contattati a partire da liste compilate con i dati ottenuti dagli archivi dell'ambulatorio di psichiatria dell'azienda ospedaliero-universitaria "Città della Salute e della Scienza di Torino". Sono stati contattati pazienti a cui era stata assegnata una delle seguenti diagnosi del DSM-IV:

- Disturbo distimico;
- Episodio depressivo maggiore singolo di grado lieve o moderato;
- Depressione maggiore ricorrente di grado lieve o moderato;
- Disturbo dell'adattamento con umore depresso di grado lieve o moderato.

Il grado di gravità della sintomatologia è stato valutato con l'Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), che valuta come lieve una depressione con un punteggio tra 8 e 17 e come moderata una depressione con un punteggio tra 18 e 24.

I criteri di esclusione erano:

- Età al di sopra dei 70 anni o al di sotto dei 18;
- Presenza di:
  - Problemi cardiaci attuali;
  - Disturbi della prostata;
  - Ipertensione endoculare o glaucoma;
  - Epilessia, demenza e altre patologie neurologiche;
  - Disturbi psicotici o depressione bipolare;
  - Tossicodipendenza.

I pazienti, inoltre, non dovevano essere andati incontro a remissione completa dei sintomi depressivi in seguito alla somministrazione della terapia antidepressiva farmacologica con SSRI già in atto da diversi mesi. Tutti i pazienti hanno dovuto interrompere la terapia farmacologica per la durata del trattamento con tDCS.

La fase di reclutamento si è dimostrata gravata da diverse complicazioni: di tutti i pazienti contattati solo una minoranza ha accettato di presentarsi ad un primo colloquio informativo e di questi più della metà in seguito ha rifiutato il trattamento. Ciò ha limitato grandemente le dimensioni del gruppo di studio e ha dilatato i tempi della fase di reclutamento. È presumibile che problemi simili sarebbero anche presenti nella fase di reclutamento di studi futuri. I motivi che hanno spinto questi pazienti a rifiutare la terapia proposta sono vari e spaziano tra:

- Remissione dei sintomi dovuta ad una terapia farmacologica precedentemente somministrata;
- Impossibilità a recarsi in ambulatorio quotidianamente per il tempo della terapia;
- Rifiuto della tDCS.

Quest'ultimo è particolarmente interessante: poiché la tDCS consiste nell'applicazione di una corrente sullo scalpo, molti pazienti l'hanno associata alla ECT (elettroshock), terapia che tutt'oggi ha una connotazione molto negativa in Italia. A tale proposito è stato necessario dedicare una parte del colloquio informativo all'esposizione delle differenze tra le due terapie. Sembrerebbe, inoltre, che il titolo di studio e la cultura non influenzino in senso positivo né negativo l'accettazione da parte dei pazienti di questa terapia.

### 3.2.2 Gruppo di studio e caratteristiche demografiche

Il gruppo di studio è composto da 10 soggetti di età tra i 33 e i 67 anni, con un valore medio di 54,3 ( $\pm 8,87$ ). 6 soggetti sono di sesso femminile, 4 di sesso maschile. 6 pazienti soffrivano di depressione maggiore lieve (3 uomini e 3 donne) e 4 di depressione maggiore moderata (2 uomini e 2 donne).

La casistica verrà in seguito ampliata, tentando di includere individui appartenenti a fasce d'età differenti da quelle finora rappresentate.

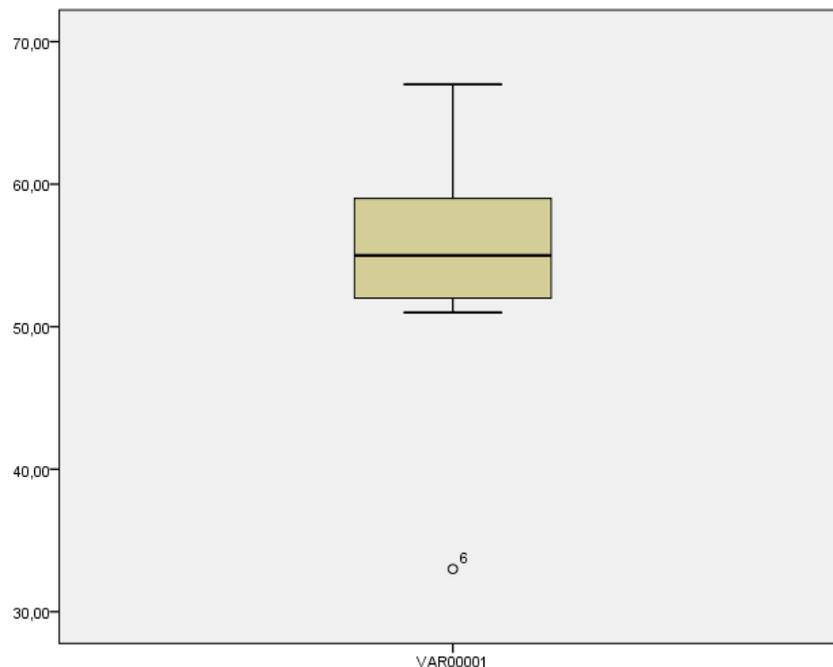


Figura 8 distribuzione dell'età nel gruppo di studio

### 3.2.3 Paradigma terapeutico

Tutti i pazienti sono stati sottoposti allo stesso paradigma di tDCS. Il paradigma prevede:

- 10 sessioni della durata di 20 minuti da effettuarsi nei giorni lavorativi di 2 settimane successive;
- L'applicazione di una corrente da 2 mA;
- Il posizionamento dell'anodo in F3;
- Il posizionamento di 3 catodi in F8, Fa8 e Fp2 (posizione sopraorbitaria).

Questo paradigma prevede quindi una stimolazione più rispetto a quella testata in altri studi e un minor numero di sessioni di altri. Come precedentemente

### **3.2.4 Strumenti utilizzati**

A tutti i soggetti sono state somministrate le seguenti scale psichiatriche:

- Hamilton depression rating scale (HAM-D);
- Hamilton anxiety rating scale (HAM-A);
- Clinical Global impression (CGI);
- Global assessment of functioning (GAF);
- Social Adjustment Scale-II (SAS-II).

Le scale sono state sottoposte a tutti i pazienti all'inizio e alla fine del percorso riabilitativo in due incontri pianificati per questo scopo al fine di valutare l'effetto della terapia sui parametri da esse valutati.

È prevista una rivalutazione a 6 mesi, di cui al momento ancora non disponiamo.

#### **3.2.4.1 HAM-D (Hamilton depression rating scale)**

La HAM-D è uno degli strumenti più utilizzati della valutazione della depressione. È una scala composta nel 1960 che viene compilata dagli operatori sanitari ed è utilizzata estensivamente in clinica e in ricerca per la valutazione della gravità della depressione, delle variazioni della sua gravità nel tempo e dell'efficacia delle terapie antidepressive.

La scala si compone di 21 domande, che investigano i seguenti aspetti rilevanti nella valutazione della depressione, come la presenza di umore depresso, idee anticonservative, insonnia, sintomi ansiosi psichici e somatici, sintomi cognitivi, rallentamento psicomotorio, perdita di peso e sintomi psicotici e ossessivo-compulsivi.

I cut-off proposti dagli autori sono di 8 per la presenza di depressione lieve, 18 per la depressione moderata e 25 per la depressione grave. Nel nostro studio abbiamo valutato variazioni lineari nei risultati della scala.

Questo test è stato utilizzato per valutare l'entità della depressione dei pazienti al momento del loro reclutamento.

#### **3.2.4.2 HAM-A (Hamilton anxiety rating scale)**

La HAM-A è stata sviluppata nel 1959 ed è una delle prime scale per la valutazione dei sintomi ansiosi. È ancora in uso oggi ed è considerata una delle scale più usate a livello mondiale.

La scala, che viene compilata dagli operatori sanitari, si compone di 14 domande, che vanno ad investigare sintomi rilevanti nella valutazione dei disturbi d'ansia, come la presenza di umore ansioso, tensione, paure, insonnia, sintomi somatici, cardiovascolari, respiratori, sensoriali, gastrointestinali, genitourinari, autonomici, cognitivi e segni osservabili durante la valutazione.

I cut-off proposti sono gli stessi della HAM-D. Similmente, abbiamo valutato variazioni lineari nei risultati della scala.

#### **3.2.4.3 GAF (Global assessment of functioning)**

La GAF è una scala sviluppata nel 1987. Si basa sulla valutazione dei sintomi del paziente in un continuum che va da 100 (paziente in perfetta salute mentale) a 1 (paziente in pessima salute mentale, a rischio di morte). Questa valutazione è effettuata su tre campi: lavorativo, psicologico e sociale. Il risultato finale consiste nella media dei tre risultati parziali.

Nel nostro studio abbiamo valutato la variazione dei punteggi finali.

#### **3.2.4.4 SAS-II (Social Adjustment Scale-II)**

La SAS-II è stata sviluppata nel 1974, inizialmente per valutare l'adattamento sociale dei pazienti schizofrenici. La scala viene oggi utilizzata per valutare il funzionamento sociale dei pazienti psichiatrici in generale.

La scala è composta da 52 item, suddivisi in 5 aree. Queste aree sono:

- Lavoro;
- Famiglia;
- Famiglia esterna;
- Socializzazione;
- Benessere personale.

Al termine dell'intervista l'intervistatore è chiamato a dare una valutazione sulle prime 4 aree e sull'adattamento generale del paziente.

Nel nostro studio, abbiamo valutato la variazione dei punteggi medi nelle aree Lavoro, Famiglia, Famiglia esterna e Socializzazione e nell'adattamento generale.

#### **3.2.4.5 CGI (Clinical global impression)**

La CGI ha lo scopo di valutare il rapporto rischio/beneficio nelle terapie psichiatriche.

La valutazione viene effettuata in due fasi: una antecedente la somministrazione della terapia in cui si indica la gravità della malattia e l'altra, successiva, in cui si considerano due item, il primo relativo all'efficacia della terapia ed il secondo al rapporto rischio/beneficio. I primi due sono valutati con una scala a 7 punti, oltre al "non valutato". Il terzo consiste in una matrice simmetrica con 16 possibili risposte in rapporto all'efficacia della terapia e agli effetti collaterali.

### **3.3 Analisi statistiche**

A causa del piccolo numero di partecipanti non è possibile eseguire analisi statistiche parametriche sui dati raccolti. Si è perciò ritenuto più adatto eseguire un test U di Wilcoxon per valori appaiati, andando a comparare i valori registrati prima che ai pazienti venisse somministrata la terapia tDCS con quelli che sono stati registrati in seguito.

Per chiarezza si è deciso di trattare le analisi statistiche condotte sulle varie scale separatamente.

### 3.3.1 HAM-D

Il valore medio dell'HAM-D del gruppo prima della terapia è 14,5 con una deviazione standard di 6,11. La media in seguito alla somministrazione della terapia, invece, è 7,4 e la deviazione standard è 3,37. Queste variazioni sono state valutate con un il test di Wilcoxon per dati appaiati. Il test mostra una  $Z = -2,812$  e un  $p = 0,005$ , dimostrando una differenza statisticamente significativa dei punteggi.

9 pazienti hanno riportato un miglioramento tale da rientrare in un livello di gravità inferiore. Tuttavia, 2 soggetti riportavano già punteggi che già si trovavano a cavallo tra i due gruppi individuati dalla scala. 5 pazienti, inoltre, hanno riportato, in seguito alla terapia un punteggio inferiore a 8, che è il minimo definito dalla scala per la presenza di depressione. Definendo, inoltre, la risposta al trattamento, come effettuato in studi precedenti [Brunoni e altri, 2016], una diminuzione del 50% dei risultati ottenuti, otteniamo che i soggetti ad ottenere questo risultato sono 6.

**Statistiche descrittive dei punteggi prima del trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HAMD_T0	10	8	24	14,50	6,115
Valid N (listwise)	10				

**Statistiche descrittive dei punteggi dopo il trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HAMD_T1	10	2,00	13,00	7,4000	3,37310
Valid N (listwise)	10				

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	HAMD_T1 – HAMD_T0
Z	-2,812 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	,005

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.



Figura 9 distribuzione dei valori ottenuti nell'HAM-D prima della terapia tDCS.

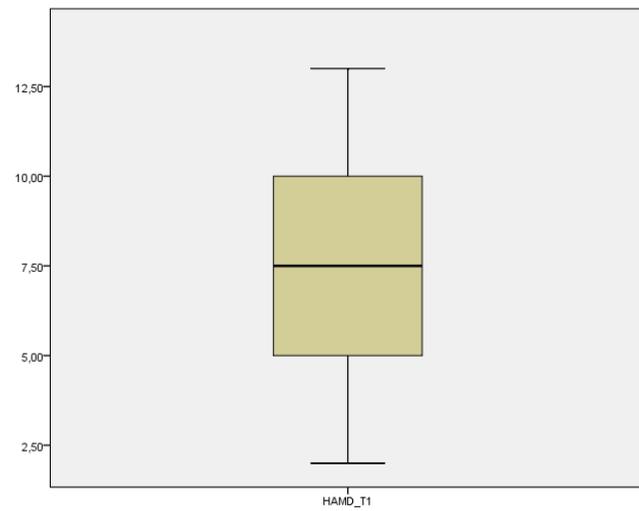


Figura 10 distribuzione dei valori ottenuti nell'HAM-D in seguito alla terapia tDCS.

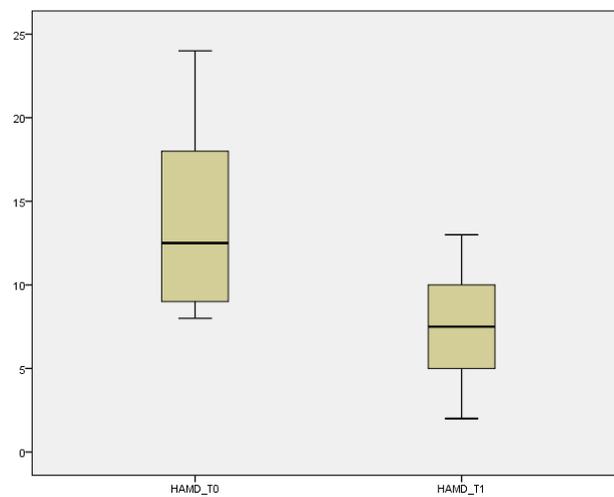


Figura 11 comparazione dei valori ottenuti nell'HAM-D prima e dopo la terapia.

### 3.3.2 HAM-A

Il valore medio dell'HAM-A prima del trattamento è di 13,6 con variazione standard di 4.9. I valori che si registrano in seguito alla terapia, invece, sono 9,4 di media e una deviazione standard di 7,5. Questo cambiamento, però, non risulta statisticamente significativo quando testato con il test di Wilcoxon, in quanto con un  $p = 0,097$ . In 8 soggetti i risultati sono migliorati, in uno sono rimasti invariati e in 1 sono persino peggiorati. A tal proposito è necessario far notare come la permanenza di situazioni di vita stressanti possa spiegare il mancato miglioramento dei sintomi ansiosi nel soggetto che non ha mostrato alcun beneficio. Per quanto riguarda il paziente che, invece, ha mostrato un peggioramento è ipotizzabile che questo effetto sia imputabile più alla sospensione (necessaria per l'inclusione nello studio) della terapia antidepressiva, che alla terapia tDCS.

**Statistiche descrittive dei punteggi prima del trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HAMA_T0	10	6,00	21,00	13,6000	4,90351
Valid N (listwise)	10				

**Statistiche descrittive dei punteggi dopo il trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HAMA_T1	10	2,00	25,00	9,4000	7,50111
Valid N (listwise)	10				

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	VAR00002 - VAR00001
Z	-1,661 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	,097

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

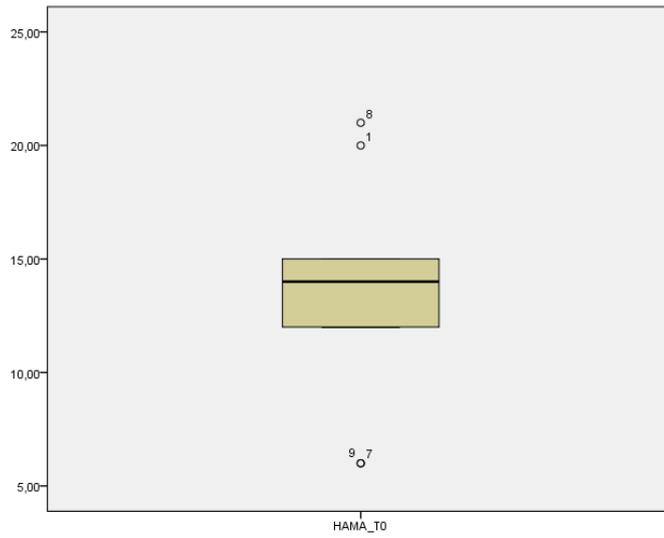


Figura 12 distribuzione dei valori ottenuti nell'HAM-A prima della terapia tDCS.

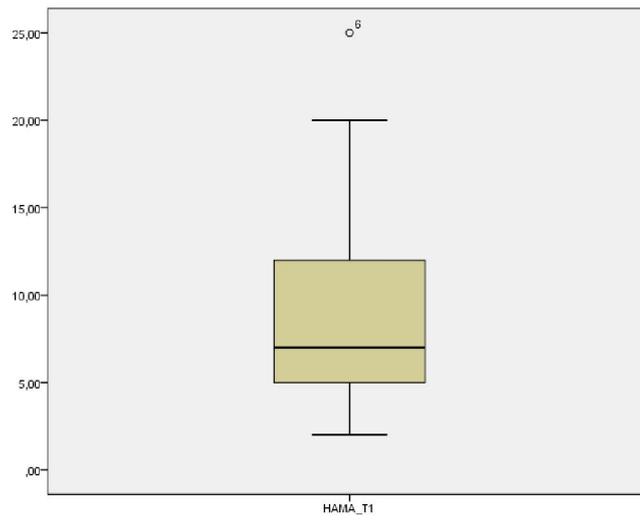


Figura 13 distribuzione dei valori ottenuti nell'HAM-A in seguito alla terapia tDCS.

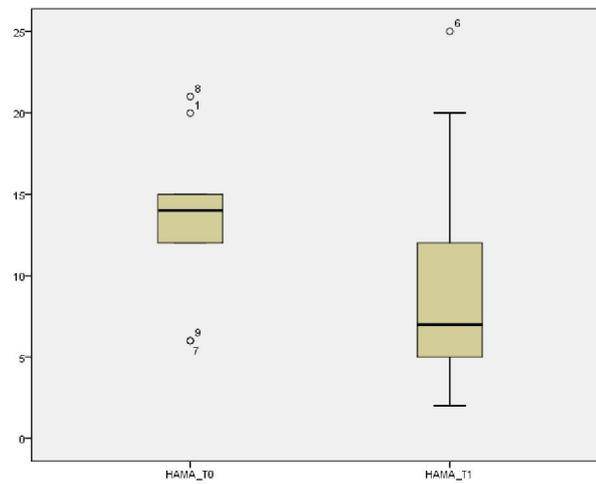


Figura 14 comparazione dei valori ottenuti nell'HAM-A prima e dopo la terapia.

### 3.3.3 GAF

Per quanto riguarda la GAF, i punteggi medi registrati sono del 65% con una variazione standard di 6,6 e del 71,2% con una variazione standard di 7,65 rispettivamente prima e dopo la terapia. Per quanto questi risultati siano leggermente migliori dopo la terapia farmacologica, i risultati non sono statisticamente significativi, in quanto  $p = 0,068$ . Questo è dovuto verosimilmente al fatto che questa scala va a valutare il funzionamento globale del paziente nei suoi aspetti lavorativo, psicologico e sociale. Questi aspetti richiedono mediamente più di 2 settimane per essere modificati ed è perciò chiaro perché questi valori sono cambiati in misura ridotta.

**Statistiche descrittive dei punteggi prima del trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
GAF	6	53,00	72,00	65,0000	6,60303
Valid N (listwise)	6				

**Statistiche descrittive dei punteggi dopo il trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
GAF	9	60,00	83,00	71,2222	7,64490
Valid N (listwise)	9				

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	VAR00012 - VAR00011
Z	-1,826 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	,068

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

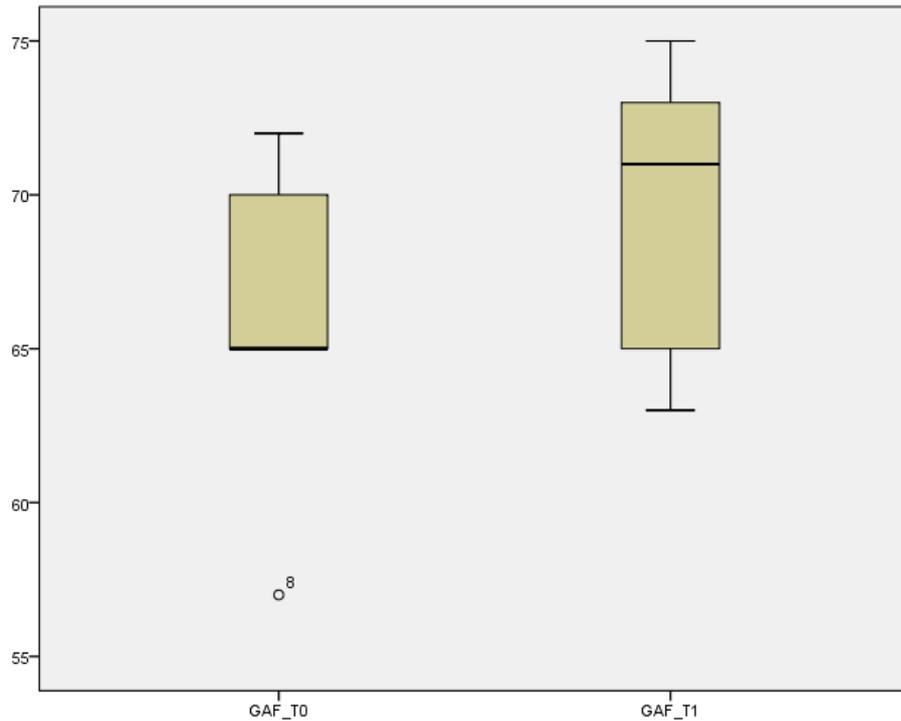


Figura 15 comparazione dei risultati ottenuti nella GAF prima e dopo il trattamento

### 3.3.4 SAS-II

Per quanto riguarda la SAS-II, le indagini statistiche sono state condotte solo sulle domande riassuntive, poiché un'analisi completa di tutti gli item andrebbe oltre le finalità di questo operato. I risultati delle valutazioni effettuate prima e dopo la terapia nei 5 diversi item sono trattati separatamente.

#### 3.3.4.1 Lavoro

Questo aspetto non mostra differenze significative nelle due misurazioni. Ciò è presumibilmente dovuto al fatto che più fattori sono responsabili del funzionamento lavorativo dei soggetti. Questi, oltre a non essere tutti affrontati nella terapia, richiedono tempi molto più lunghi delle 2 settimane che sono passate in questo caso.

Statistiche descrittive prima del trattamento

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SAS_LAVORO	10	1,00	4,00	2,2000	1,13529
Valid N (listwise)	10				

**Statistiche descrittive dopo il trattamento**

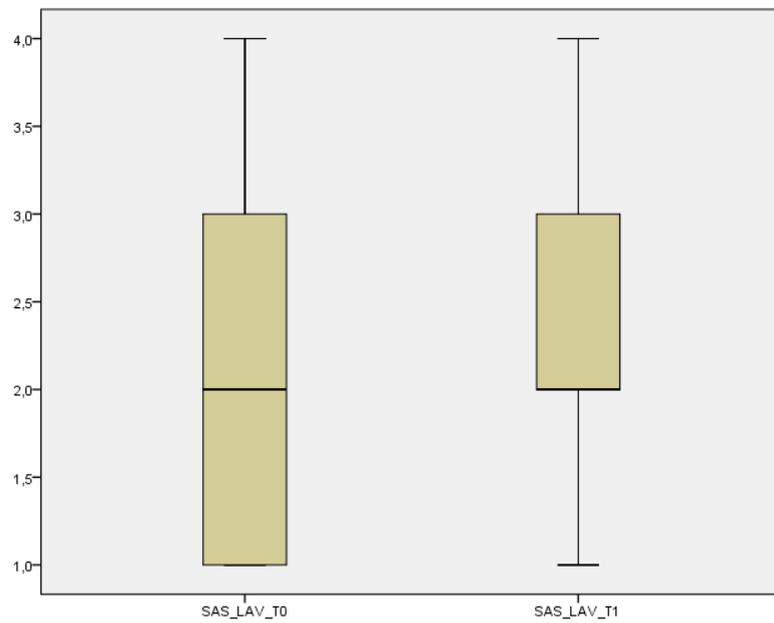
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VAR00002	10	1,00	4,00	2,2000	,91894
Valid N (listwise)	10				

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	T1 – T0
Z	,000 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. The sum of negative ranks equals the sum of positive ranks.



*Figura 16 comparazione dei risultati ottenuti nell'item Lavoro prima e dopo il trattamento*

### 3.3.4.2 Famiglia

Anche in questo caso non si sono registrati miglioramenti. I motivi sono sovrapponibili a quelli elencati nel precedente paragrafo.

**Statistiche descrittive prima del trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SAS_FAM	9	1	9	3,00	2,500
Valid N (listwise)	9				

**Statistiche descrittive dopo il trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SAS_FAM	9	1	9	2,89	2,571
Valid N (listwise)	9				

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	VAR00017 - VAR00016
Z	-1,000 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	,317

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

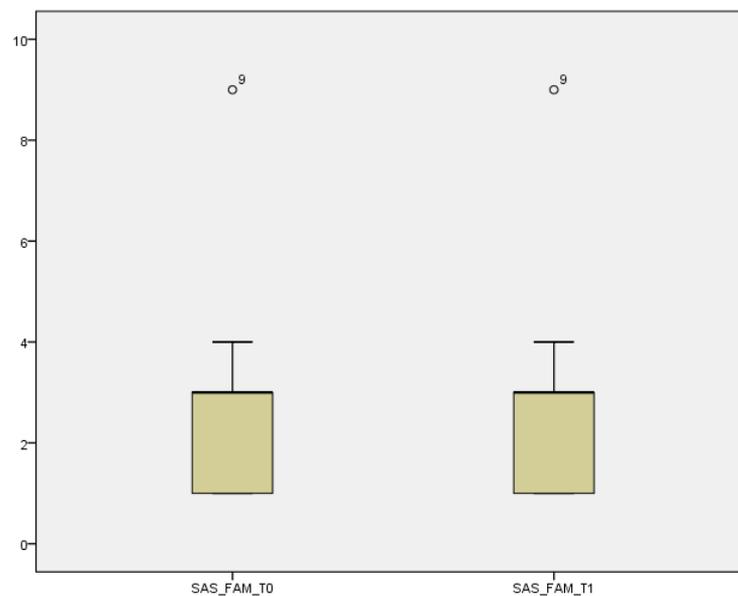


Figura 17 comparazione dei risultati ottenuti nell'item Famiglia prima e dopo il trattamento

### 3.3.4.3 Famiglia esterna

Anche nel caso di questo item non si è dimostrata una variazione statisticamente significativa. Il motivo è, di nuovo comparabile con quello degli item precedenti. In questo caso, non essendo stato registrato alcun cambiamento tra le due valutazioni, non è stato ritenuto necessario effettuare indagini statistiche.

**Statistiche descrittive prima del trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SAS_FAM_EST	9	1,00	9,00	3,0000	2,39792
Valid N (listwise)	9				

**Statistiche descrittive dopo il trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SAS_FAM_EST	9	1,00	9,00	3,0000	2,39792
Valid N (listwise)	9				

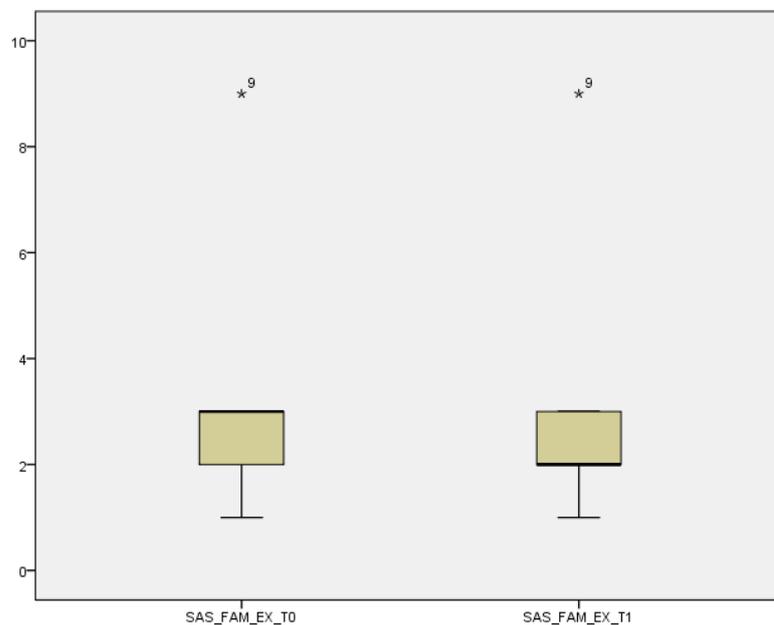


Figura 18 comparazione dei risultati ottenuti nell'item Famiglia esterna prima e dopo il trattamento

### 3.3.4.4 Socializzazione e tempo libero

Anche per quel che riguarda quest'item non si è raggiunta significatività statistica. In questo caso, però, alcuni pazienti hanno avuto un miglioramento, descritto dai pazienti come una maggiore voglia di incontrare altre persone e di coltivare i propri interessi.

**Statistiche descrittive prima del trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SAS_SOC	10	2,00	4,00	2,4000	,69921
Valid N (listwise)	10				

**Statistiche descrittive dopo il trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SAS_SOC	10	1,00	4,00	2,2000	,78881
Valid N (listwise)	10				

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	VAR00021 - VAR00020
Z	-1,000 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	,317

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

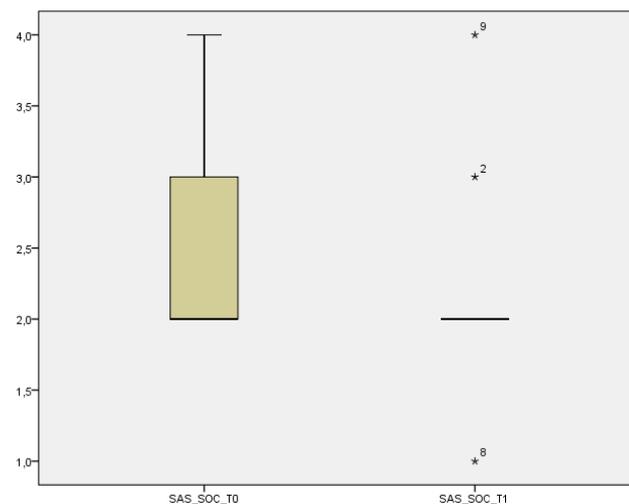


Figura 19 comparazione dei risultati ottenuti nell'item Socializzazione e tempo libero prima e dopo il trattamento

### 3.3.4.5 Adattamento generale

Contrariamente agli altri item appartenenti a questa cala, in questo caso la variazione nel punteggio tra la valutazione effettuata prima della terapia e quella effettuata in seguito è risultata significativa, in quanto con un  $p = 0,046$ . Ciò è probabilmente dovuto al fatto che l'item tiene conto della condizione generale del paziente che risulta migliorata insieme ai sintomi depressivi.

**Statistiche descrittive prima del trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SAS_GEN	10	2,00	4,00	2,7000	,67495
Valid N (listwise)	10				

**Statistiche descrittive dopo il trattamento**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VAR00010	10	2,00	3,00	2,3000	,48305
Valid N (listwise)	10				

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	VAR00023 - VAR00022
Z	-2,000 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	,046

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

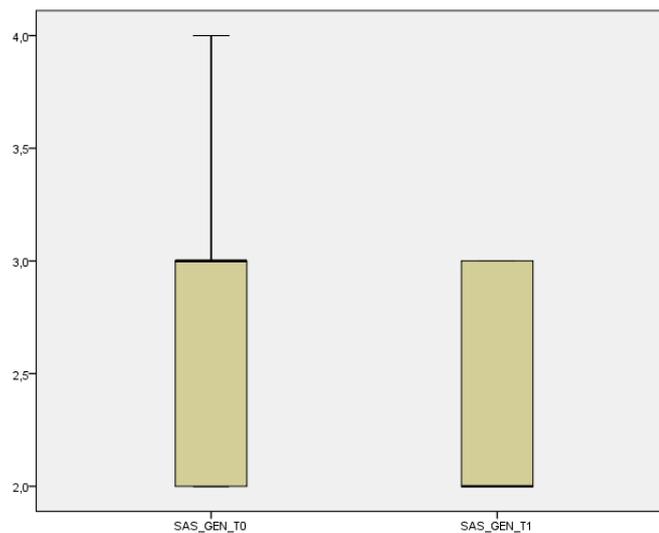


Figura 20 comparazione dei risultati ottenuti nell'item Adattamento generale prima e dopo il trattamento

### 3.3.5 CGI

La CGI è una scala in cui vengono indagati gli aspetti relativi al rapporto beneficio/rischio della terapia. I risultati ottenuti della CGI non consentono di effettuare analisi statistiche all'interno del gruppo, dato l'impossibilità di effettuare una comparazione poiché i suoi item si riferiscono a momenti diversi del percorso del paziente. L'analisi dei risultati merita comunque attenzione, poiché permette di avere una visione d'insieme sulla gravità delle condizioni dei pazienti, degli effetti del trattamento e degli effetti collaterali. In particolare si evidenzia, consistentemente con i risultati delle altre scale somministrate, una gravità lieve-moderata della sintomatologia iniziale dei pazienti e l'effetto lieve-moderato della terapia. È rilevante, poi, evidenziare come dai risultati del terzo item si evinca come, tutti i pazienti abbiano avuto dei risultati, seppur lievi, e solo in tre di essi si siano riscontrati effetti collaterali. In particolare, basandosi sui suoi risultati si può notare che: 5 pazienti hanno avuto risultati lievi e nessun effetto collaterale (punteggio di 9), due hanno avuto risultati moderati e nessun effetto collaterale (punteggio di 5), due hanno avuto risultati lievi ed effetti collaterali lievi (punteggio di 10) e uno ha avuto risultati moderati ed effetti collaterali lievi (punteggio di 6). Gli effetti collaterali riportati dai pazienti sono per due di essi dovuti al prurito causato dall'applicazione della corrente e ad un eritema insorto nei suoi punti di applicazione. Uno dei soggetti ha, poi, riscontrato una maggiore insorgenza di cefalee, di cui, però, soffriva già saltuariamente in precedenza.

	CGI-1	CGI-2	CGI-3
1	4	3	9
2	3	3	5
3	3	2	6
4	4	3	9
5	3	3	10
6	4	4	9
7	3	3	9
8	3	2	5
9	4	3	9
10	2	3	10

Figura 21 risultati delle CGI

### 3.4 Considerazioni finali

Alla luce dei dati raccolti in questa ricerca, si può concludere che lo schema di tDCS utilizzato ha un buon potenziale nella terapia delle depressioni maggiori lievi e moderate non responder a terapia farmacologica. La ricerca finora qui condotta, essendo uno studio pilota, non approda ad un risultato finale, ma sicuramente apre una strada che merita di essere proseguita. I risultati ottenuti in termini di riduzione della sintomatologia depressiva, a fronte di una bassa incidenza di effetti collaterali, costituiscono basi ottimistiche per un utilizzo della tDCS come valido supplemento o alternativa agli psicofarmaci.

I risultati positivi dello studio trovano in primo luogo giustificazione nell'efficacia della terapia. Altri fattori, però, hanno giocato un ruolo nel miglioramento riscontrato nei soggetti. Anzitutto, il punto di partenza era quello di depressioni maggiore lievi-moderate, per quanto non responder a terapie farmacologiche. È ipotizzabile che lo stesso paradigma, applicato a pazienti con sintomatologia più grave, non porti a risultati altrettanto positivi. Ha, inoltre, verosimilmente avuto un ruolo anche il setting della terapia: i soggetti si sono dovuti recare quotidianamente nell'ambulatorio dove è stata somministrata la terapia. Spesso, per fare ciò hanno dovuto "ritagliarsi" del tempo da dedicare a sé stessi. Inoltre, l'assistenza che hanno ricevuto in quella sede, ha probabilmente contribuito alla creazione di un'alleanza terapeutica che ha posto le basi per un successo migliore dello sperato. In ogni caso i risultati sono stati evidenziabili, oltre che dalle scale psicometriche somministrate, anche dalla percezione degli operatori che hanno potuto notare un progressivo miglioramento dell'umore per tutta la durata della terapia. A ciò si aggiungono le impressioni soggettive dei pazienti: 7 di loro hanno richiesto di poter essere sottoposti nuovamente ad altri cicli ed in generale i pazienti si sono ritenuti soggettivamente molto soddisfatti della terapia. In particolare, i pazienti hanno riferito un beneficio in termini di aumento della concentrazione e della durata e qualità del sonno. Al termine del trattamento, si sono organizzate visite con psichiatri per tutti i pazienti seguiti presso l'ambulatorio per rivalutare la gravità della patologia, e ricominciare, ove necessario, una terapia farmacologica. Di tutti i soggetti visitati, solo uno ha avuto un miglioramento tale da permettere un periodo senza terapia farmacologica antidepressiva.

Risultati meno positivi, invece, si riscontrano sul fronte dell'ansia e del funzionamento generale. Per quanto riguarda quest'ultimo, è probabile che questo fallimento sia dovuto ad una maggiore complessità di questi aspetti della malattia, che dipendono sicuramente in parte dalle risorse del paziente, ma anche da situazioni familiari, sociali o lavorative che difficilmente possono essere modificate con una terapia di sole due settimane.

Questi risultati sono provvisori, in quanto soggetti a cambiamento nel futuro ampliamento del gruppo di studio.

Lo studio prevede un follow up a 6 mesi, con la ripetizione delle scale sottoposte ai pazienti prima e dopo la terapia. Al momento, questi dati non sono ancora disponibili. Si è, però, avuto modo di constatare il fatto che l'unico soggetto, che ha ottenuto un miglioramento tale da permettere un periodo in assenza di farmaci, è ricaduto dopo 3 mesi dalla fine della terapia.

Le principali limitazioni dello studio sono da ricercarsi in tre fattori:

- La scarsa numerosità dei soggetti studiati;
- La mancanza di un gruppo controllo con cui paragonare il gruppo di studio;
- La mancanza di soggetti giovani, poiché tutti i soggetti studiati con l'eccezione di uno avevano più di cinquant'anni.

In studi successivi sarà, perciò, necessario sopperire a queste mancanze, puntando a reclutare un maggior numero di partecipanti, con una migliore distribuzione per età e sesso. Si dovrà, inoltre, reclutare un gruppo controllo con cui paragonare i risultati ottenuti.

Le prospettive future per questa terapia nell'ambito della depressione maggiore e di altre patologie psichiatriche o neurologiche sono molte. Per quanto riguarda il trattamento della depressione maggiore è necessario procedere con studi di maggiori dimensioni, con un maggior numero di soggetti, una maggiore distribuzione delle età e pazienti con sintomi depressivo di maggiore gravità. In studi futuri sarà poi necessario includere un gruppo controllo. Questo potrebbe essere, a seconda della tipologia di studio, trattato con stimolazione sham, con terapia farmacologica o con una combinazione delle due, come è avvenuto nello studio SELECT-TDCS di Brunoni.

Sarebbe altresì degno di interesse studiare gli effetti di paradigmi diversi, con una durata maggiore delle singole sessioni e del ciclo o con la presenza di richiami nelle settimane successive al termine della terapia. Altri aspetti da approfondire sono il diverso posizionamento degli elettrodi, con catodo in zona F4, in zona occipitale o extra-cefalica.

Nel complesso questo studio dà risultati preliminari, ma che fanno, però, trasparire le grandi potenzialità che questa terapia ha nel trattamento della depressione maggiore.

## **Bibliografia**

Antunes P. B. e altri, Electroconvulsive therapy in major depression: current aspects. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2009.

Arborelius L. e altri. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*, 1999.

Bai S. e altri. A computational modelling study of transcranial direct current stimulation montages used in depression. *Neuroimage*, 2014.

Bennabi D. e altri. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clinical Neurophysiology*, 2015.

Berlim M.T. e altri. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 2013.

Bindman L. J., Lippold O. C. J. e Redfearn J. W. T. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *Journal of Physiology*, 1964.

Blumberger D. M. e altri. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Frontiers in Psychiatry*, 2012.

Bogetto F., Maina G. *Elementi di psichiatria*. Torino, Ed. Minerva Medica, 2005.

Boggio, P.S. e altri. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2008.

Berlim M. T. e altri. Effectiveness and acceptability of deep brain stimulation (DBS) of the subgenual cingulate cortex for treatment-resistant depression: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2014.

Brunoni A. R. e altri. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: a randomized, double-blinded, controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 2014.

Brunoni A. R. e altri. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *The British Journal of Medicine*, 2016.

Brunoni A.R. The sertraline vs electrical current therapy for treating depression clinical study. *Journal of the American Medical Association of Psychiatry*, 2013.

Campbell S. e altri. Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 2004.

Daniele S., Zappelli E., Martini C. Trazodone regulates neurotrophic/growth factors, mitogen-activated protein kinases and lactate release in human primary astrocytes. *Journal of Neuroinflammation*, 2015.

de Kloet E. R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005.

Dell'Osso B. e altri. Augmentative repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the acute treatment of poor responder depressed patients: A comparison study between high and low frequency stimulation. *European Psychiatry*, 2015.

DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano, Raffaello Cortina Editore, 2014.

DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Text Revision. Milano, Masson Elsevier, 2000.

Duman R. S. e Monteggia L. A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, 2006.

Dunlop K., Hanlon C. A., Downar J. Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Addiction Reviews*, 2016.

Dunn A. J., Swiergiel A. H. e de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005.

- Fregni, F. e altri. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and Anxiety*, 2006.
- Gálvez V. e altri. Hypomania Induction in a Patient With Bipolar II Disorder by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Journal of ECT*, 2011.
- Grimm S. e altri. Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 2008.
- Hamilton J. P., Siemer M., Gottlieb I. H. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, 2008.
- Kalu U.G. e altri. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 2012.
- Katzung B. *Farmacologia generale e clinica*. Piccin, 2011.
- Kendler K. S. e altri. Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 1999.
- Kolovos S., Kleiboer A. e Cuijpers P., Effect of psychotherapy for depression on quality of life: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 2016.
- Krishnan V. e Nestler E. J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008.
- Kunze T. e altri. Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study. *Neuroimage*, 2016.
- Liu J. e altri. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates amygdala functional connectivity in patients with depression. *Journal of Affective Disorders*, 2016.
- Loftis J. M. e Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *Journal of Affective Disorders*, 2004.
- Loo C.K. e altri. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010.

- Loo C.K. e altri. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 2012.
- Meron D. e altri. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2015.
- Monteggia L. e altri. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proceedings of the National Academy of Science*, 2004.
- Munno D., *Psicologia clinica per medici*. Centro Scientifico Editore, 2008.
- Nestler E. J. e altri. Neurobiology of Depression. *Neuron*, 2002.
- Nitsche M. A. e Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, 2000.
- Palm U. e altri. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2016.
- Palm U. e altri. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimulation*, 2011.
- Player M. J. e altri. Increase in PAS-induced neuroplasticity after a treatment course of transcranial direct current stimulation for depression. *Journal of Affective Disorders*, 2014.
- Prisco V. e altri. Safety warning dei farmaci in psichiatria: segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci dal 2002 al 2014. *Rivista di Psichiatria*, 2016.
- Rush A. J. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *Clinical Journal of Psychiatry*, 2007.
- Segrave R.A. e altri. Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: a pilot study. *Brain Stimulation*, 2014.
- Shiozawa P. e altri. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014.

Tsankova N. e altri. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience*, 2006.

Tsankova N. e altri. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience*, 2006.