



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN  
MEDICINA E CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE**

Direttore: Raffaele De Caro

**U.O.C. DI PSICHIATRIA 3**

Direttore: Angela Favaro

TESI DI LAUREA

**Effetto a breve termine della terapia  
elettroconvulsivante nel trattamento della  
depressione resistente: uno studio longitudinale**

**Relatore:** Prof. Fabio Sambataro

**Correlatore:** Dott.ssa Marialaura Lussignoli

**Laureando:** Angela Penzo

Anno Accademico 2022/2023



# Sommario

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUZIONE.....	5
1. I disturbi dell'umore .....	5
1.1 Cenni storici.....	5
1.2 Disturbi depressivi .....	6
2.1 Epidemiologia .....	9
2.2 Specificazioni del DDM nel DSM V .....	9
2.3 Diagnosi .....	10
2.4 Fattori di rischio .....	12
2.4.1 Fattori genetici .....	12
2.4.2 Fattori biologici.....	13
2.4.3 Fattori infiammatori.....	14
2.4.3 Fattori ormonali .....	14
2.4.5 Fattori ambientali.....	15
2.4.6 Fattori epigenetici .....	15
2.4.7 Fattori psicologici .....	16
<b>2.5 Terapia</b> .....	16
2.5.1 Gli antidepressivi .....	18
2.5.1.1 Antidepressivi triciclici .....	20
2.5.1.2 Inibitori selettivi del reuptake della serotonina.....	20
2.5.1.3 Inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina .....	21
2.5.2 Terapie psicologiche.....	22
3. Disturbo bipolare .....	23
3.1 Epidemiologia .....	23
3.2 Depressione nel disturbo bipolare.....	23
3.4 Diagnosi differenziale .....	24
3.5 Criteri diagnostici.....	24
4. Depressione resistente (TRD) .....	26
5. Terapia elettroconvulsivante .....	28
5.1 Cenni storici.....	28
5.2 Indicazioni al trattamento e linee guida .....	30
5.3 Ipotesi di funzionamento.....	32
5.4 Effetti collaterali .....	34
5.4 Possibili meccanismi patogeni .....	36
5.5 Controindicazioni.....	36

5.6 Predizione di risposta .....	37
5.7 Aspetti legali .....	38
5.8 Preparazione e trattamento.....	39
<b>SCOPO DELLO STUDIO .....</b>	<b>41</b>
<b>MATERIALI E METODI.....</b>	<b>42</b>
1. Dati raccolti.....	42
1.2 Caratteristiche cliniche e sociodemografiche.....	43
1.3 Terapia farmacologica.....	43
1.3 Variabili psicometriche (scale di valutazione clinica).....	44
1.4 Parametri della terapia elettroconvulsivante .....	44
2. Analisi Statistiche .....	45
2.1 Analisi statistiche preliminari.....	45
2.1.1 Sulla terapia farmacologica.....	45
2.1.2 Sui parametri psicometrici: modello MADRS a quattro fattori .....	45
2.1.3 Sui parametri di terapia elettroconvulsivante.....	47
2.2 Identificazione degli outcome .....	47
2.3 Suddivisione della popolazione .....	47
2.4 Analisi statistiche per risposta agli obiettivi.....	48
2.4.1 Statistica descrittiva del campione .....	48
2.4.2 Effetto della terapia elettroconvulsivante (ECT) .....	48
<b>RISULTATI .....</b>	<b>50</b>
1. Descrizione del campione .....	50
1.1 Caratteristiche cliniche e socio-demografiche .....	50
1.2 Variabili psicometriche .....	53
1.3 Farmacoterapia.....	55
1.4 Parametri tecnici sulla terapia elettroconvulsivante.....	57
2. Effetto della terapia elettroconvulsivante (TEC) .....	60
2.1 Test ANOVA a misure ripetute.....	60
2.1.1 MADRS totale .....	61
2.1.2 MADRS Four-factor Model, Sadness .....	63
2.1.3 MADRS Four-factor Model, Negative Thoughts .....	64
2.1.4 MADRS Four-factor Model, Detachment.....	65
2.1.5 MADRS Four-factor Model, Neurovegetative Symptoms .....	67
<b>DISCUSSIONE.....</b>	<b>69</b>
<b>LIMITI DELLO STUDIO E PROSPETTIVE FUTURE .....</b>	<b>72</b>
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>73</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>74</b>

## RIASSUNTO

**Introduzione:** L'OMS stima che 300 milioni di persone, a livello globale, siano affette da depressione. Fino al 55% delle persone affette da Disturbo depressivo maggiore e il 25% di quelle con disturbo bipolare sviluppano una Depressione Resistente, ovvero “una depressione che evidenzia un fallimento nella risposta ad almeno due trattamenti farmacologici somministrati per adeguata dose e tempo”. Il Gold Standard per il trattamento della TRD è la terapia elettroconvulsivante (TEC), una tecnica, introdotta da Bini e Cerletti nel 1938, che consiste nell'induzione di una crisi convulsiva generalizzata attraverso l'applicazione di un impulso elettrico al cervello. La TEC è molto efficace, permettendo il raggiungimento della remissione sintomatologica nel 60% dei casi di TRD.

**Obiettivi:** Identificare e quantificare la risposta e la remissione in seguito a TEC, utilizzando come misura di outcome MADRS e MADRS four factor model.

**Materiali e metodi:** Lo studio è di natura retrospettiva e ha riguardato 213 pazienti con TRD, sia unipolare che bipolare. Sono stati raccolti dati riguardanti le variabili cliniche e socio-demografiche, la terapia farmacologica, i punteggi delle scale psicometriche e alcuni parametri riguardanti il trattamento con TEC. Successivamente è stato valutato se il diverso gruppo diagnostico di appartenenza (MDD o BD), se la risposta o la remissione alla dimissione (T1) e alla visita di follow-up (T2) potessero identificare delle diverse traiettorie di risposta al trattamento. Le analisi sono state effettuate sul sottogruppo che aveva effettuato più di 6 sedute TEC, in accordo con le linee guida APA.

**Risultati:** A T1 si è assistito a tassi di risposta del 92.5% e una remissione del 65.3%, a T2 questi tassi erano rispettivamente nel 67% e nel 48.5% del totale dei casi. Il punteggio MADRS totale è calato dai 33.6 punti presenti in media a T0 a 8.6 punti a T1. A T2 si è assestato su 13.6. Il miglioramento visto grazie alla MADRS totale si è confermato anche per ciascuna sottoscala del modello MADRS a 4 fattori. Non è stata osservata nessuna differenza nel miglioramento per quanto riguarda la diagnosi di BD o MDD, né per la remissione né per la risposta a T1 e T2.

**Discussione:** I dati acquisiti avvalorano l'efficacia della TEC nel trattamento della TRD. Non si è assistito a un diverso miglioramento in base al gruppo diagnostico

d'appartenenza (MDD o BD), né in base allo status di *remitter* o *responder*, sia a T1 che a T2. Inoltre, pazienti che hanno raggiunto la remissione o la risposta a T1 non hanno avuto differenze in termini prognostici sullo status di T2. Questo dato risulta parzialmente discorde rispetto a quanto presente in studi precedenti, i quali suggeriscono che il raggiungimento di una precoce remissione sintomatologica risulti essere un fattore prognostico positivo nel mantenimento della stessa. Tuttavia, questi lavori prendevano in considerazione pazienti che avevano effettuato un massimo di 6 sedute di TEC, mentre le nostre analisi sono state condotte su un campione di pazienti con un numero di sedute maggiore di 6, andando a selezionare una popolazione di pazienti differente. Questa valutazione potrebbe spiegare l'apparente differente conclusione.

## ABSTRACT

**Background:** WHO reports that 300 million people globally are affected by depression. Up to 55% of people with major depressive disorder and 25% of those with bipolar disorder develop resistant depression, or "depression that shows a failure to respond to at least two pharmacological treatments administered for an adequate dose and time". The gold standard for the treatment of TRD is electroconvulsive therapy (ECT), a technique, introduced by Bini and Cerletti in 1938, which consists in inducing a generalized seizure by applying an electrical impulse to the brain. ECT is very effective, allowing symptomatic remission to be achieved in 60% of TRD cases.

**Objectives:** To identify and quantify response and remission following ECT, using MADRS and the MADRS four factor model as an outcome measure.

**Materials and methods:** The study is retrospective in nature and involved 213 patients with TRD, both unipolar and bipolar. Data regarding clinical and socio-demographic variables, pharmacological therapy, scores of psychometric scales and some parameters regarding ECT treatment were collected. Subsequently, it was evaluated whether the different diagnostic group (MDD or BD), whether the response or remission at discharge (T1) and at the follow-up visit (T2) could identify the different treatment response trajectories. The analyzes were performed on the subgroup that had performed more than 6 ECT sessions, in accordance with the APA guidelines.

**Results:** At T1 there were response rates of 92.5% and a remission of 65.3%, at T2 these rates were respectively 67% and 48.5% of the total number of cases. The MADRS total score decreased from the average 33.6 points at T0 to 8.6 points at T1. At T2 it settled at 13.6. The improvement seen with the total MADRS was also confirmed for each subscale of the 4-factor MADRS model. There was no difference in improvement in BD or MDD diagnosis, remission, or T1 or T2 response.

**Discussion:** The data acquired evaluate the efficacy of ECT in the treatment of TRD. There was no different improvement according to the diagnostic group (MDD

or BD), nor according to the status of remitter or responder, both at T1 and at T2. Furthermore, patients who achieved remission or response at T1 had no difference in prognostic terms of T2 status. This data is partially discordant with what is present in previous studies, which suggest that the achievement of an early symptomatic remission is a positive prognostic factor in its maintenance. However, these works took into consideration patients who had undergone a maximum of 6 ECT sessions, while our analyzes were conducted on a sample of patients with a number of sessions greater than 6, selecting a different patient population. This assessment could explain the apparent different conclusion.



# INTRODUZIONE

## 1. I disturbi dell'umore

I disturbi dell'umore sono patologie che implicano alterazioni psicologiche costituite da una grave variazione del tono dell'umore. Quest'ultimo fisiologicamente oscilla tra due poli, la tristezza e l'allegria, rispondendo così al persistente bisogno di adattare l'attività mentale e il comportamento all'ambiente. Al contrario, in questo tipo di disturbi, lo stato d'animo varia con intensità e durata eccessive, frequentemente in modo indipendente dagli stimoli esterni, passando da periodi di eccessiva tristezza (depressione) a eccessiva esaltazione (mania).

### 1.1 Cenni storici

Umore deriva dal latino *umor, umoris*, che significa "umidità" ed è un termine fortemente legato alla medicina ippocratico-galenica, secondo la quale i fluidi corporei erano alla base dei temperamenti. Secondo le teorie di Ippocrate e Galeno, che hanno costituito i fondamenti della medicina fino al diciottesimo secolo, lo stato di salute era legato ad un'equilibrata mescolanza dei quattro umori (sangue, flemma, bile gialla e bile nera), mentre uno sbilanciamento causava malattie o particolarità temperamentali che predisponavano alla loro insorgenza. Secondo questa teoria, formulata nel IV secolo a.C., la depressione era determinata da un eccesso di bile nera, mentre la mania da un eccesso di bile gialla. Per la cultura occidentale, la più remota espressione individuale del mal di vivere che ci sia stata trasmessa [139] si trova nell' "Ode del disperato", contenuta nel papiro N. 3024, ovvero un componimento poetico riguardante il dialogo tra un uomo profondamente deluso dalla vita, che spera nella morte per porre fine alle sue sofferenze, e la sua anima. Altri riferimenti, inoltre, si trovano nell'Iliade, nella quale Omero racconta della malinconia di Bellerofonte e la disperazione di Aiace Telamonio, che raggiunge l'apice con il suo suicidio. Anche l'Antico Testamento narra di come Saul affrontò un lungo periodo di sconforto e di sensi di colpa: in quest'epoca era prevalente una visione etico-religiosa, secondo cui questi malesseri venivano causati da forze sovranaturali e spesso venivano visti come punizioni divine. Nel IV secolo Ippocrate supera questa convinzione magica e religiosa e, cercando di fornire una spiegazione eziologica, sviluppò appunto la teoria degli umori. Nel I secolo d.C. Areteo di Cappadocia osservò uno stretto legame tra

depressione e mania, osservando come in alcuni pazienti si alternassero l'una con l'altra. Nel Medioevo, tuttavia, a causa dell'influenza della scuola araba di Avicenna, tornò in auge una visione magico-religiosa, in cui la depressione era considerata legata a colpa e peccato, venendo generalmente imputata a possessione demoniaca, e la melanconia veniva associata ad una colpevole pigrizia. Nel XVII e XVIII secolo si fece ritorno agli studi naturalistici, grazie alla corrente dell'Illuminismo, e la depressione e la mania vennero distinte nosologicamente in base a semplici criteri clinici. Nel 1854 Falret, con *La folie circulaire*, e Baillarger, con *La folie a double forme*, descrissero un disturbo caratterizzato dall'alternarsi continuo e regolare di depressione e mania, le quali venivano ora concepite come due differenti espressioni di un'unica patologia.

Ma le basi dell'attuale inquadramento dei disturbi dell'umore sono state poste da Emil Kraepelin, che nel 1896, nel suo Trattato di Psichiatria [231], individuò due entità nosologiche all'interno dei disturbi mentali: la *dementia praecox*, ovvero quella che ad oggi è la schizofrenia, e la *psicosi maniaco-depressiva*, all'interno della quale riunisce inizialmente mania, depressione, *folia periodica e circolare*, e d in seguito anche gli stati misti (1904) e la depressione involutiva (1913).

La visione kraepeliana continuò ad influenzare gli psichiatri di tutto il Mondo, finché nel 1957 Leonhard e nel 1966 Angst e Perris proposero una distinzione tra le forme unipolari depressive, quelle unipolari maniacali e quelle bipolari, in cui si alternano episodi depressivi, maniacali, ipomaniacali e misti. La dicotomia tra i disturbi depressivo e bipolare venne confermata dal manuale diagnostico-statistico DSM-III (1980) e dallo schema di intervista ICD-10 (1992). Il DSM-IV-TR non si è discostato da questa visione. Recentemente è stato proposto per i disturbi dell'umore un modello unitario, secondo cui le diverse entità psicopatologiche sono disposte lungo un continuum (spettro dell'umore) che, partendo dai temperamenti affettivi (ipertimia, ciclotimia, distimia) e passando per le forme lievi o sottosoglia, arriva ai quadri più gravi e conclamati. Il modello di spettro dell'umore consente diagnosi più precise, utili per una scelta farmacologica a misura del singolo paziente.

## 1.2 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". All'interno di questi disturbi, si individuano in base alle caratteristiche di durata, eziologia e distribuzione temporale:

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

Per la diagnosi differenziale di queste patologie, dunque, sono fondamentali l'età di insorgenza, la durata dei sintomi e condizioni ad essi associati.

Il disturbo depressivo maggiore, in particolare, è un disturbo affettivo caratterizzato da umore depresso e/o anedonia, ovvero un'incapacità di provare piacere o interesse.

## **2. Disturbo depressivo maggiore**

Secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) per fare diagnosi di disturbo depressivo maggiore (DDM o MDD, major depressive disorder) devono essere soddisfatti i seguenti criteri:

- A) Cinque o più dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è: umore depresso (1) o perdita di interesse (2) o piacere (anedonia). I sintomi da considerare, dunque, sono:
- 1) Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni;
  - 2) Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni;
  - 3) Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso, oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni;

- 4) Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni;
  - 5) Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni;
  - 6) Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni;
  - 7) Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni;
  - 8) Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri);
  - 9) Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio.
- B) I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.
- C) L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica.
- D) Il verificarsi dell'episodio depressivo maggiore non è meglio specificato dal disturbo schizoaffettivo, dalla schizofrenia, dal disturbo schizofreniforme, dal disturbo delirante o dal disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione o senza specificazione.
- E) Non vi è mai stato un episodio maniaco o ipomaniaco (tale esclusione non si applica se tutti gli episodi simil-maniacali o simili-ipomaniacali sono indotti da sostanze o sono attribuibili agli effetti fisiologici di un'altra condizione medica)

È importante considerare la durata dell'episodio e la presenza degli altri sintomi neurovegetativi, i vissuti di colpa e la suicidalità in associazione all'umore depresso o all'anedonia.

Questi, uniti all'intensità e la durata delle manifestazioni cliniche ci permettono di 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.

## 2.1 Epidemiologia

Il disturbo depressivo maggiore (MDD) costituisce una condizione patologica globalmente diffusa, che secondo l'OMS colpisce 322 milioni di persone nel mondo, con un tasso di prevalenza dello 0.3% in età prescolare, valore che tende a salire con l'età, arrivando al 6-8% in età adolescenziale [1], al 5-12% negli uomini in età adulta e al 10-25% nelle donne, secondo il DSM IV.

In ogni caso, l'età media del primo esordio sembra attestarsi tra i 20 e i 30 anni, come hanno evidenziato gli studi di Weissman e collaboratori del 1996 e dell'International Consortium epidemiology of Psychiatric, con un esordio generalmente più precoce nelle donne [2].

Le donne sono anche più colpite rispetto agli uomini, con un rapporto di 2:1 (prevalenza lifetime 14,9% nelle donne e 7,2% negli uomini). La causa di questa differenza di genere, che inizia ad evidenziarsi durante l'adolescenza, non è ancora nota; le spiegazioni finora ipotizzate fanno riferimento a fattori ormonali, ruoli sociali, esperienze negative nell'infanzia e di esposizione ad un maggior numero di eventi stressanti [3,4].

La depressione è una patologia che impatta sulla salute del singolo individuo, portando a una riduzione del funzionamento e provocando un aumento dei tassi di suicidio. È inoltre tra le principali cause mondiali di morbidità e di anni di vita vissuti con disabilità [140].

## 2.2 Specificazioni del DDM nel DSM V

Il DSM-IV riconosce cinque ulteriori sottotipi di disturbo depressivo maggiore, chiamati specifiers, i quali prendono conto della gravità, della lunghezza e della presenza di manifestazioni psicotiche:

- Dal punto di vista quantitativo, bisogna specificare se il disturbo depressivo è di entità lieve, moderata o grave;
- Dal punto di vista qualitativo:
  - Depressione melanconica: caratterizzata da anedonia, incapacità di reagire agli stimoli positivi, umore depresso con peggioramento dei sintomi nelle ore mattutine, risvegli precoci, rallentamento psicomotorio, perdita di peso e sentimenti di colpa;

- Depressione atipica: caratterizzata da reattività dell'umore (anedonia paradossa); significativo aumento di peso o dell'appetito, sonno o sonnolenza eccessivi, paralisi plumbea;
- Depressione catatonica: è una grave ma rara forma di depressione che coinvolge disturbi del comportamento motorio, stuporosit , movimenti senza scopo o bizzarri;
- Depressione post-partum: associata al puerperio. Ci si riferisce ad una depressione intensa e protratta con esordio entro un mese dal parto, con un'incidenza del 10-15% tra le neomamme. Pu  durare fino a 3 mesi dopo il parto [61];
- Disturbo affettivo stagionale: caratterizzata da una stagionalit  degli episodi, che si acquiscono in autunno/inverno e tendono a risolversi in primavera. Esiste infatti un'importante correlazione tra depressione e luce: i disturbi depressivi e il suicidio, infatti, presentano una maggiore incidenza nei paesi nordici [60]

### 2.3 Diagnosi

La diagnosi di depressione maggiore si basa principalmente sull'anamnesi e sul colloquio con il paziente per esaminare la presenza di sintomi depressivi, di comorbidit , di un'eventuale ricorrenza del disturbo, oltre che per ricercare possibili episodi maniacali nella storia clinica in modo da escludere un disturbo bipolare. La valutazione diagnostica ricorre inoltre all'esame psichico, che valuta soprattutto il tono dell'umore, alterazioni della psicomotricit  e il contenuto del pensiero, con particolare attenzione all'ideazione suicidaria. Tale valutazione pu  avvalersi anche di scale psicologiche, che tuttavia non vengono considerate come strumenti diagnostici, ma possono essere indicative:

- Scala di Hamilton (HDRS): scala di valutazione compilata dal clinico, introdotta nel 1960, descrive quantitativamente la gravit  delle condizioni del paziente e documenta le modificazioni di tali condizioni (se usata nel follow up), andando ad indagare sintomi fisici e psichici della depressione, ed   composta classicamente da 21 items, anche se si possono trovare anche altre varianti che arrivano ad un massimo di 29 items. Il punteggio per ogni domanda va da 0 a 2 o da 0 a 4, con un cutoff di gravit  che pu  essere cos  schematizzato:
  - $\geq 25$  depressione grave,

- 18-24 depressione moderata,
  - 8-17 depressione lieve,
  - $\leq 7$  assenza di depressione [214].
- Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS): scala di valutazione compilata dal clinico, che è stata introdotta nel 1979 per misurare la gravità dei sintomi depressivi e utilizzata spesso per valutare l'efficacia di un trattamento antidepressivo. La scala è composta da dieci items, ognuno dei quali può presentare un punteggio da 0 (sintomi assenti o normali) a 6 (sintomi a intensità severa o persistenti), per un punteggio massimo totale di 60. La MADRS valuta: tristezza manifesta, tristezza riferita, tensione interna, riduzione del sonno, riduzione dell'appetito, difficoltà di concentrazione, stanchezza, incapacità di provare emozioni, pensieri pessimistici, idee di suicidio. Ciascuno di questi sintomi viene valutato attribuendogli un punteggio da 0 (sintomi assenti o normali) a 6 (sintomi a intensità severa o persistenti), per un punteggio massimo totale di 60. Il periodo di riferimento per la valutazione dei sintomi (recall period) è tipicamente dei sette giorni precedenti all'intervista. La scala gode di un high inter-rater reliability [154, 155] e questo è molto utile, poiché spesso i pazienti incontrano più di uno psichiatra durante la loro ospedalizzazione per depressione. Lo score più alto indica un peggioramento della gravità della malattia.
  - Beck Depression Inventory (BDI): introdotta nel 1996, è una scala autosomministrata. È usata per la valutazione psicometrica della depressione, presentando 21 items, con un punteggio che va da 0 a 3 per ciascuno di essi: se il punteggio è  $< 10$  probabilmente i sintomi depressivi sono assenti, sono lievi se è fra 10 e 19, medi se è fra 20 e 29; gravi se il punteggio è  $> 30$  [215].
  - Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): è stata creata nel 1972 con l'intento di “fornire un insieme minimo di caratteristiche fenomenologiche capaci di caratterizzare il cambiamento del paziente”. Viene utilizzata dai clinici per pazienti psichiatrici adulti, in particolare affetti da disturbi dello spettro depressivo e schizofrenico. Valuta 18 fattori, individuati come dimensioni sindromiche relativamente indipendenti, con punteggi da 0 a 7 [216].
  - Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), usata soprattutto per la valutazione della psicosi, è una scala proposta da Kay nel 1988 ed è costituita da 30 items: 7 per la dimensione positiva, 7 per quella negativa e 16 che

descrivono la sintomatologia generale. Questa scala è la risultante dei 18 *items* della BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) e dei 12 *items* della *Psychopathology Rating Scale* [39].

Queste scale possono essere utili anche nel follow-up per identificare una remissione o anche una ricaduta attraverso una modifica dello score di riferimento.

## **2.4 Fattori di rischio**

Sebbene siano stati effettuati numerosi studi incentrati sulla ricerca di geni implicati nello sviluppo del disturbo depressivo maggiore, ci sono stati pochi successi, poiché è difficile applicare i miglioramenti nel campo della genomica ai disturbi dell'umore a causa della complessità dei processi tramite i quali i geni esercitano la loro influenza in questo campo: esiste una forte evidenza di una mancanza di corrispondenza diretta tra genotipo e fenotipo nei maggiori disturbi psichiatrici [5]. Per questo motivo attualmente il modello che viene utilizzato per spiegare l'eziopatogenesi del MDD, come della maggior parte delle patologie psichiatriche, è quello bio-psico-sociale, che propone il coinvolgimento di fattori biologici, psicologici e sociali [6]. Il modello diatesi-stress, inoltre, specifica come nella depressione una vulnerabilità pregressa sia attivata da eventi di vita stressanti. Dunque, l'interazione tra disposizione genetica e fattori ambientali è decisiva nell'insorgenza della depressione.

### **2.4.1 Fattori genetici**

Studi familiari hanno dimostrato come la storia familiare della depressione maggiore sia associata ad un significativo aumento del rischio: più del 27% dei figli di un genitore affetto si ammalano e la percentuale cresce al 50% se entrambi i genitori sono affetti [7]. Uno studio condotto sui gemelli monozigoti (che derivano da una stessa cellula uovo) ha mostrato come il rischio d'insorgenza del disturbo fosse pari al 69% per i gemelli monozigoti, e al 13% per quelli dizigoti [8]. Vi è inoltre una sovrapposizione tra le sindromi affettive, che suggerisce la presenza di geni comuni e una diversa espressione fenotipica legata ad interazioni con altri geni e con i fattori ambientali. L'alterazione genetica principale che sembra provocare un aumento del rischio di depressione riguarda il polimorfismo funzionale nella regione promotrice del gene del trasportatore della serotonina (5-HTTLPR), si è visto moderare l'influenza degli eventi di vita stressanti sulla depressione. Secondo diversi studi [9,10], gli individui con una o due copie dell'allele corto del



polimorfismo del promotore 5-HT T hanno mostrato un aumento della gravità dei sintomi depressivi e del comportamento suicidario in relazione a eventi di vita stressanti rispetto agli individui omozigoti per l'allele lungo; inoltre l'allele corto si è visto essere associato, a parità di aderenza alla terapia, ad una minore risposta al trattamento farmacologico con inibitori del reuptake della serotonina [11, 12, 13].

#### **2.4.2 Fattori biologici**

Oltre ad una disfunzione dei circuiti serotonergici, nei pazienti con MDD ci possono essere anche alterazioni dei circuiti dopaminergici e noradrenergici, i quali condizionano le funzioni cognitive.

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.

È stato documentato un legame tra depressione e neuro genesi dell'ippocampo, struttura deputata sia nella regolazione dell'umore che della memoria: in alcune persone con depressione maggiore è stata riscontrata una riduzione dei neuroni ippocampali [14], inoltre il volume dell'ippocampo sembra essere correlato alla durata della depressione e appare migliorare in seguito ad un trattamento efficace. Il trattamento antidepressivo, infatti, può aumentare i livelli di serotonina nel SNC, stimolando la neuro genesi e aumentando il volume dell'ippocampo, contribuendo a ristabilire l'umore e la memoria [15,16,17].

In uno studio del 2008 è stata descritta una diminuzione nel volume dell'amigdala in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore che non assumevano alcuna terapia [18]. Sempre nello stesso studio è stato dimostrato come, invece, il volume dell'amigdala aumenti in pazienti depressi che, però, assumevano regolarmente una terapia antidepressiva. Un'altra struttura che sembra rivestire 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 S. Grimm [19], 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 alterazione possa giocare un ruolo di fondamentale importanza nella depressione.

Altri studi hanno dimostrato un ruolo del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), il cui livello nel sangue dei pazienti affetti da MDD è ridotto di più di tre volte rispetto alla norma [20], ma aumenta in seguito al trattamento con antidepressivi [21]. La riduzione dei livelli di BDNF, tuttavia, non è specifica per il disturbo depressivo maggiore, poiché si riscontra in molti altri disturbi psichiatrici.

### **2.4.3 Fattori infiammatori**

Uno studio del 2014 ha descritto come i livelli di PCR siano più alti nei pazienti depressi rispetto ai controlli [22] ed un suo incremento è anche associato ad una maggiore gravità dei sintomi dell'umore, cognitivi e del comportamento suicidario [23]. Dunque, si è ipotizzato che nei pazienti depressi possano essere avvenute delle reazioni infiammatorie molto precoci che possono aver influenzato le variazioni nella funzionalità dei circuiti serotoninergici e noradrenergici.

Anche le citochine hanno un'influenza notevole sull'umore. Questo risulta evidente sia in modelli animali, come si evince dal fatto che la somministrazione di IL-1 in topi di laboratorio sani induce un comportamento patologico 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 [24], che in modelli umani, come dimostrato dal fatto che circa un terzo dei pazienti in terapia con interferone ricombinante sviluppa sintomi depressivi [25].

### **2.4.3 Fattori ormonali**

Il coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nella depressione è un fatto accertato. In condizioni fisiologiche, la funzione di questo sistema, che rappresenta la più importante risposta neuroendocrina allo stress, è quella di adattare l'organismo alla richiesta di cambiamento in relazione ad un evento stressante, mantenendo stabilità e salute. Nei pazienti con depressione maggiore si riscontra un'iperreattività dell'asse nei confronti degli stimoli esterni [26]. Lo stress acuto, d'altronde, è un potente fattore di rischio per la depressione e spesso è il fattore precipitante dell'esordio.

Nel breve periodo il cortisolo è in grado di aumentare il tropismo e l'efficacia dei neuroni ippocampali; tuttavia, sul lungo periodo sembra avere un effetto tossico su

di essi (27). Questo sembrerebbe confermato sia da ricerche su modelli animali, come i ratti Wistar- Kyoto [73], i quali presentano alterazioni della risposta al corticosterone plasmatico e un comportamento depressivo (dimostrato dall'immobilità al test del nuoto forzato), ma anche dai rilevamenti di elevati livelli di cortisolo e CRF in circa la metà dei pazienti depressi [28;29].

#### **2.4.5 Fattori ambientali**

Nella patogenesi del disturbo depressivo maggiore si è visto come abbiano un'importanza particolare le esperienze negative, soprattutto quando si verificano precocemente: diverse meta-analisi hanno dimostrato che esperienze negative come abusi fisici, emotivi o sessuali, povertà, violenza domestica, abbandono, perdite e calamità naturali vissuti prima dei 18 anni aumentano il rischio di sviluppare MDD (30, 31). Gli eventi traumatici hanno un ruolo sia nell'immediato sia nel lungo periodo, hanno perciò un'importanza patogena anche se remoti nel tempo [32]; inoltre, quanto più è precoce il trauma, tanto più forte può essere il suo impatto, anche a distanza di tempo, poiché nel bambino non si è ancora formato un sistema adeguato a difendersi dalle nocività esterne. Secondo uno studio francese del 2021 di A. Yroni [33], sembra esserci un collegamento tra gli eventi traumatici nell'infanzia e la severità dei sintomi depressivi, ma anche con la probabilità di sviluppare una depressione farmaco-resistente, mentre secondo un altro studio [34] del 2023, condotto sempre da Yroni, ha mostrato che correla anche con i tentativi di suicidio, aumentandone il rischio da 2 a 5 volte.

#### **2.4.6 Fattori epigenetici**

I cambiamenti epigenetici sono visti come un meccanismo con cui le esperienze di vita possono “tradursi” in modificazioni della biologia cellulare [35]. I due meccanismi più interessanti per lo studio dei sintomi depressivi sono la metilazione del DNA e l'acetilazione degli istoni. È stato ipotizzato che il primo meccanismo possa indurre i 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 [36]. 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 [37].

#### **2.4.7 Fattori psicologici**

Diversi aspetti della personalità sembrano essere in stretta relazione allo sviluppo e mantenimento della depressione. Il precursore può essere l'emotività negativa, che caratterizza la sensibilità alla depressione; infatti, sebbene gli episodi depressivi siano fortemente correlati ad eventi avversi, le modalità personali con cui l'individuo affronta tali eventi avversi possono essere correlati alla sua capacità di resistere allo stress. Aaron T. Beck ha sviluppato negli anni '60 il modello cognitivo della depressione, utilizzato come base delle terapie psicologiche più efficaci e utilizzate nel trattamento della depressione. Beck propone tre concetti fondamentali alla base della malattia, la triade cognitiva della depressione, costituita da: pensieri negativi su di sé, sul proprio mondo e sul proprio futuro, con un processo di distorsione delle informazioni. È come uno schema preconstituito con una lente grigia che fa vedere la realtà interna ed esterna accentuandone gli aspetti negativi. Per questo motivo una delle strategie che hanno dimostrato efficacia nel trattamento della depressione è la terapia cognitiva.

Una metanalisi del 2019 [145] ha dimostrato che le visioni del sé, del mondo e del futuro si sovrappongono nella spiegazione dei sintomi depressivi, sebbene si possano rilevare aree specifiche di distinzione. Inoltre, l'associazione tra la triade cognitiva e i sintomi depressivi sembrava essere una funzione sia della fase di sviluppo che del genere. La triade cognitiva è emersa come specificamente correlata a sintomi legati all'umore negativo, all'assenza di umore positivo e alla valutazione negativa del passato. Questi risultati fanno avanzare la nostra comprensione della vulnerabilità cognitiva per i sintomi depressivi nell'adolescenza.

### **2.5 Terapia**

La terapia della depressione è molto variabile, dal momento 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 fondamentale considerare richieste e

necessità del paziente, cercando, nei limiti del ragionevole, di assecondarle, in modo da non andare ad intaccare l'alleanza terapeutica tra il medico e paziente. Questa è un punto focale nel trattamento dei pazienti psichiatrici, che sovente non accettano il loro stato di malattia o lo sminuiscono per motivi dettati dalle modificazioni percettive causate dalla patologia stessa o dalle resistenze culturali.

Un primo fattore che influenza la terapia è l'acuità dei sintomi. È necessario, infatti, intervenire il più tempestivamente possibile nei disturbi con esordio acuto, specialmente se i sintomi sono di grave entità, in quanto è stato dimostrato che il ritardo nell'inizio del trattamento è un fattore di rischio per la cronicità della patologia [40].

Nei pazienti con un episodio depressivo acuto, il trattamento più classicamente utilizzato è la terapia farmacologica con medicinali antidepressivi. Il dosaggio di questi farmaci deve essere titolato 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.

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 può rimanere pieno oppure può essere 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 possono manifestarsi anche come iniziale effetto collaterale della terapia antidepressiva stessa. Altri trattamenti che vengono proposti in associazione ai farmaci antidepressivi sono i medicinali ipnoinducenti, per andare a correggere le modificazioni del ciclo sonno-veglia.

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. Numerose meta-analisi hanno infatti suggerito come la psicoterapia associata alla terapia farmacologica possa dare migliori risultati rispetto all'utilizzo isolato del farmaco [41], anche se una review del 2012 ha mostrato che la terapia combinata garantirebbe solo un debole vantaggio e che, sia la psicoterapia che gli antidepressivi isolati, non sarebbero più efficaci di terapie alternative. Questi studi indicano come la gestione attiva del paziente fornisca maggiori evidenze rispetto alla scelta della modalità terapeutica [42]. In ogni caso, è stato dimostrato che le terapie psicologiche hanno un ruolo importante anche in monoterapia durante i periodi di mantenimento [43]. 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. Infine, le benzodiazepine possono essere utilizzate per controllare sintomi ansiosi e per agevolare un corretto ritmo sonnoveglia. 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. In questa tipologia di disturbi hanno particolare importanza le psicoterapie. Le più appropriate risultano essere quella cognitiva-comportamentale, che va a correggere il modo di rapportarsi con la realtà di questi pazienti e non richiede tempistiche eccessivamente lunghe, e quelle psicodinamiche, che vanno a concentrarsi sui vissuti emotivi del paziente, guidandolo alla risoluzione dei conflitti profondi che hanno causato il disturbo in primo luogo.

Nei casi di refrattarietà ad ogni tipo di terapia farmacologica è possibile intervenire con la terapia elettroconvulsivante (ECT).

Altre terapie somatiche sono state sviluppate più recentemente, e possono essere di tipo non invasivo e invasivo. Le prime consistono nella stimolazione magnetica transcranica (TMS) e nella stimolazione elettrica transcranica a corrente continua (tDCS). Le seconde, invece, consistono in tecniche di stimolazione cerebrale profonda (DBS).

### **2.5.1 Gli antidepressivi**

Gli antidepressivi sono una classe eterogenea di farmaci, appartenenti alla categoria degli psicofarmaci, che hanno in comune il fatto di essere in grado di influenzare l'attività monoaminergica cerebrale, incrementando la concentrazione dei

neurotrasmettitori implicati nell'insorgenza della depressione (serotonina, noradrenalina e dopamina). Un altro fattore che probabilmente comporta il miglioramento della sintomatologia depressiva è una maggiore espressione, mediata dall'attivazione del fattore di trascrizione 18CREB, di BDNF in specifiche zone del cervello [44]. Una funzione trofica si può poi anche avere sulle cellule della glia [45].

Questa classe è caratterizzata da un rapido assorbimento orale e da un metabolismo epatico con escrezione renale.

Le indicazioni degli antidepressivi sono varie. Tra queste la più comune è il trattamento farmacologico dei disturbi depressivi, per la quale hanno un'efficacia in media del 60%, secondo una meta-analisi, nell'ottenere la remissione dei sintomi riguardanti il disturbo depressivo maggiore in particolare (46). Le altre indicazioni (47, 48, 49, 50) sono:

- Disturbi d'ansia;
- Disturbo ossessivo-compulsivo e disturbi correlati (48);
- Sindromi dolorose;
- Disturbi alimentari;
- Disturbo da uso di sostanze;
- Disturbi correlati al trauma e ad eventi stressanti;
- Disturbi di personalità.

È possibile suddividere gli antidepressivi in cinque diverse classi a seconda del meccanismo d'azione possono essere divisi in diverse classi:

- Antidepressivi triciclici (TCA);
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI);
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SNRI) e della noradrenalina;
- Inibitori del re-uptake della noradrenalina e della dopamina (NDRI);
- Inibitori del re-uptake della serotonina e antagonisti di 5-HT<sub>2</sub> (SARI);
- Antagonisti noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA);
- Inibitori del re-uptake della noradrenalina (NaRI);
- Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO).

### **2.5.1.1 Antidepressivi triciclici**

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono stati scoperti casualmente negli anni '50 durante la ricerca di nuovi farmaci antistaminici e antipsicotici; infatti, presentano una struttura triciclica simile a quella delle fenotiazine. I TCA vanno a bloccare il trasportatore della serotonina (SERT) e della noradrenalina (NET), inibendo così in maniera non selettiva la ricaptazione dei neurotrasmettitori monoaminergici. Questo determina un aumento della concentrazione sinaptica di questi neurotrasmettitori e pertanto un incremento nella trasmissione nervosa. Gli antidepressivi triciclici sono attivi anche a livello dei recettori alfa<sub>1</sub> adrenergici, antistaminici H<sub>1</sub> e muscarinici, ed è proprio dal blocco di questi tre recettori che induce gli effetti collaterali che caratterizzano l'attività farmacologica di questa classe di antidepressivi [51]. In particolare, l'azione anticolinergica è responsabile della secchezza delle fauci (xerostomia), della costipazione, dell'offuscamento della vista e della ritenzione urinaria. L'azione antistaminica porta ad aumento ponderale ed effetti di sonnolenza e sedazione del sistema nervoso centrale. L'inibizione dei recettori adrenergici alfa<sub>1</sub> causa ipotensione ortostatica, difetti di conduzione, aritmie e alterazione dell'eiaculazione [52, 53]. Inoltre, sono controindicati in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, ipertrofia prostatica, disturbi del ritmo cardiaco e problematiche cardiovascolari, quindi il loro utilizzo è limitato, soprattutto nella popolazione anziana.

### **2.5.1.2 Inibitori selettivi del reuptake della serotonina**

La classe degli SSRI è la classe di antidepressivi più utilizzata nella pratica clinica. Il loro meccanismo d'azione consiste nella inibizione allosterica del trasportatore presinaptico della serotonina SERT, coinvolto nella ricaptazione della serotonina in seguito al suo rilascio. Il blocco del reuptake induce, a livello della sinapsi, un incremento della concentrazione di serotonina che può così stimolare più a lungo i rispettivi recettori. Appartengono a questa classe fluoxetina, citalopram, escitalopram, sertralina e paroxetina [51].

Gli SSRI presentano spesso anche una non trascurabile affinità per altri target molecolari: ad esempio, la paroxetina interagisce con i recettori colinergici e ciò provoca gli effetti collaterali [54]. Inoltre, la modulazione del tono serotoninergico è noto alterare indirettamente altri sistemi neurotrasmettitoriali (come, ad esempio,



quello dopaminergico) che possono contribuire all'instaurarsi sia dell'effetto terapeutico che di quelli collaterali.

Gli effetti collaterali di questa classe di farmaci sono generalmente di lieve entità e comprendono sintomi intestinali come nausea, dispepsia, diarrea; diminuita funzione sessuale e calo della libido; cefalea, insonnia e ipersonnia [51], che sono, in genere, autolimitanti e scompaiono dopo le prime settimane di utilizzo; eccetto per le disfunzioni sessuali, le quali tendono a perdurare nel corso dell'assunzione [55, 56]. La sospensione improvvisa di questi farmaci comporta la comparsa della sindrome da sospensione, nella quale si presentano astenia, vertigini, parestesie, ansia, agitazione e insonnia [57]. Sono stati osservati anche altri effetti collaterali, anche potenzialmente gravi, come un prolungamento dell'intervallo QT, causato da citalopram ed escitalopram, trombocitopenia, nel caso della fluvoxamina, e sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, per la paroxetina. È stato riscontrato, inoltre, un incremento del rischio di suicidio nei pazienti in età infantile e adolescenziale a cui sono stati somministrati farmaci appartenenti a questa classe [58].

### **2.5.1.3 Inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina**

Gli SNRI sono in grado di bloccare, si pensa per inibizione competitiva, i trasportatori presinaptici per la serotonina (SERT) e per la noradrenalina (NET), portando ad un incremento della concentrazione delle amine a livello sinaptico [51]. Hanno un meccanismo d'azione simile agli antidepressivi triciclici, ma senza gli effetti anticolinergici. Gli SNRI sono in grado di aumentare la concentrazione di neurotrasmettitori nel vallo sinaptico già dopo poche ore dalla somministrazione, tuttavia, come per gli SSRI, si iniziano ad osservare gli effetti di questi farmaci solo diverse settimane dopo l'inizio del trattamento. Per questa latenza d'azione non c'è una spiegazione univoca, ma le ipotesi che più si sono accreditate implicano questo fatto agli adattamenti nei meccanismi di regolazioni e della chimica del neurone, fondamentali affinché si manifestino gli effetti antidepressivi, come ad esempio la desensibilizzazione dei recettori e l'induzione di fattori neurotrofici, come il BDNF [59].

La doppia inibizione della ricaptazione offre dei vantaggi rispetto agli SSRI; infatti, la noradrenalina attraverso i recettori alfa adrenergici inibisce direttamente il dolore neuropatico, inoltre l'aumento della noradrenalina va ad agire sul locus coeruleus

migliorando la funzione di un sistema inibitorio noradrenergico discendente alterato. Per questo motivo gli SNRI vengono adoperati in caso di dolore cronico o neuropatico concomitante [60]. Tuttavia, gli SNRI presentano anche un aumento degli effetti collaterali rispetto agli SSRI, poiché associano agli effetti collaterali legati all'aumento della serotonina effetti dovuti all'azione noradrenergica, come agitazione, variazioni della pressione arteriosa, insonnia, alterazioni del metabolismo glucidico.

### **2.5.2 Terapie psicologiche**

Le terapie psicologiche hanno un ruolo molto rilevante nella terapia del DDM, in associazione alla terapia farmacologica. Nel corso degli anni, diversi studi in questo campo hanno provato la validità della terapia cognitivo-comportamentale [63, 64], ovvero un approccio che unisce le tecniche cognitive e quelle comportamentali. Le prime si basano sull'identificazione e la correzione dei processi cognitivi che determinano le modalità di un apprendimento disfunzionale che causa la sofferenza del paziente; mentre il modello comportamentale ritiene che sia il comportamento e non la coscienza l'oggetto dello studio psicologico, dunque ha come metodo di cura la correzione del comportamento che causa disagio al paziente, basandosi sullo studio dei processi di apprendimento e mantenimento dei comportamenti: 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 [65].

Anche le tecniche di problem-solving sono molto utilizzate in questo campo, dal momento che aiutano i pazienti ad acquisire abilità nuove e sviluppare metodi creativi per affrontare i problemi, a identificare e superare eventuali ostacoli al conseguimento dei propri obiettivi e a prendere decisioni più efficaci [66]. Riguardo, invece, le terapie psicoanalitiche, si hanno scarse prove di efficacia, poiché il sistema terapeutico della psicoanalisi si presta poco all'interpretazione di dati oggettivi, basandosi essa sull'esistenza dell'inconscio. Inoltre, il trattamento psicoanalitico ha una durata superiore a qualsiasi tipo di trattamento, sia psicologico che farmacologico, ed è dunque più difficile valutare l'effetto che eventuali fattori esterni hanno sull'outcome. [Kaplan Sadock's].

### **3. Disturbo bipolare**

Il disturbo bipolare è un disturbo dell'umore caratterizzato dalla presenza di episodi maniacali o ipomaniacali che si alternano ad episodi depressivi [167]. Anch'esso è un'importante causa di disabilità [168], ed è associato a significative comorbidità mediche e psichiatriche, mortalità prematura e ridotta qualità della vita [169].

I disturbi bipolari comprendono:

- Disturbo bipolare di I tipo;
- Disturbo bipolare di II tipo;
- Disturbo ciclotimico;
- Disturbo bipolare non altrimenti specificato.

La caratteristica essenziale del disturbo bipolare di tipo I è che richiede il verificarsi di almeno un episodio maniacale, mentre la presenza di episodi depressivi non è necessaria per la diagnosi, sebbene siano molto comuni nei pazienti affetti. Il disturbo bipolare II, invece, richiede il verificarsi di almeno un episodio ipomaniacale e anche almeno un episodio depressivo maggiore, mentre presenta come criteri di esclusione la presenza di almeno un episodio maniacale. Non è più considerato una forma più lieve di disturbo bipolare poiché è associato ad un considerevole tempo trascorso in depressione, con compromissione funzionale che accompagna l'instabilità dell'umore [170].

#### **3.1 Epidemiologia**

La prevalenza lifetime per il disturbo bipolare di tipo I è stata stimata rispettivamente al 2,1% e all'1,5%, sulla base dei criteri della quinta edizione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-5) [170]; i tassi per uomini e donne sono simili [169]. La prevalenza diminuisce con l'aumentare dell'età e del livello di istruzione, mentre è maggiore nei disoccupati/disabili che negli occupati; non sembra essere costantemente correlata a razza/etnia o reddito [174]. I sintomi depressivi depressivi e subsindromici sono molto comuni nel disturbo bipolare ed è interessante notare che i pazienti trascorrono molto più tempo con la depressione (34% del tempo) che con sintomi elevati/misti (12% del tempo) [175].

#### **3.2 Depressione nel disturbo bipolare**

Nello spettro bipolare, la depressione bipolare è la principale causa di morbidità nei pazienti con questa patologia [172], con almeno il 50% dei pazienti che presenta

inizialmente un episodio depressivo [173]. Anche con il trattamento, la depressione bipolare rappresenta la maggior parte dei periodi di malattia e determina un contributo importante alla disfunzione a lungo termine, al deterioramento psicosociale e alla perdita di produttività lavorativa.

È stato osservato che i pazienti con depressione bipolare hanno una maggiore morbilità e mortalità rispetto a quelli con mania bipolare, presentando un rischio più elevato di suicidio, di attacchi di panico interepisodici e psicosi [171].

### **3.4 Diagnosi differenziale**

Tra i pazienti che si rivolgono ai medici di base per la depressione, una buona parte presenta, in realtà, un disturbo bipolare.

La diagnosi di disturbo bipolare può essere difficile perché il primo episodio di disturbo dell'umore in questi pazienti, è solitamente la depressione, non la mania, e dunque la maggior parte cerca un trattamento per i sintomi depressivi [177, 178]. La diagnosi errata iniziale in pazienti con disturbo bipolare comporta un ritardo nel trattamento appropriato e il potenziale mistreatment con la monoterapia antidepressiva, che può successivamente aumentare il rischio di recidiva e cronicità in questo disturbo progressivo [178,179]. Le diagnosi differenziali primarie sono depressione maggiore, disturbi d'ansia, ADHD, disturbo della personalità, abuso di droghe e alcol, schizofrenia, oltre alle conseguenze di traumi/lesioni cerebrali.

### **3.5 Criteri diagnostici**

Dato l'elevato numero di condizioni di comorbidità e diagnosi differenziali associate al disturbo bipolare, una corretta diagnosi è una sfida per gli operatori sanitari. In un'indagine sui pazienti bipolari coinvolti nei gruppi di supporto della National Depressive and Manic-Depressive Association, il 69% ha riferito di essere stato inizialmente diagnosticato erroneamente; per il 60% dei pazienti, la diagnosi errata era MDD [180]. Data la natura progressiva del disturbo bipolare, una diagnosi tempestiva e accurata è estremamente importante.

I criteri diagnostici per l'episodio maniacale, in particolare sono:

- A) Periodo distinto di umore anormale e persistentemente elevato, espansivo o irritabile, con maggiore attività finalizzata o energie maggiori, anomale e persistenti per almeno 1 settimana.

- B) Durante il periodo di alterazione dell'umore devono essere presenti, in misura significativa e rappresentanti un notevole cambiamento rispetto al comportamento abituale, almeno 3 dei seguenti sintomi:
- 1) Autostima ipertrofica o idee di grandiosità;
  - 2) Diminuito bisogno di sonno;
  - 3) Logorrea;
  - 4) Fuga delle idee o esperienza soggettiva di rincorrere i pensieri;
  - 5) Distraibilità;
  - 6) Aumento dell'attività finalizzata o agitazione psicomotoria;
  - 7) Eccessivo coinvolgimento in attività ad alto potenziale di conseguenze negative.
- C) Il disturbo è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale/lavorativo, un'ospedalizzazione o ci sono caratteristiche psicotiche;
- D) L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o condizione medica.

L'episodio ipomaniacale differisce da quello maniaco per la durata, che in questo caso dev'essere di almeno 4 giorni e perché l'episodio ipomaniacale non è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale/lavorativo o una ospedalizzazione e non ci sono caratteristiche psicotiche.

I criteri diagnostici per la diagnosi del disturbo, invece, richiedono la presenza di almeno un episodio maniaco nel BD di tipo I e di almeno un episodio ipomaniacale e uno depressivo nel BD di II tipo.

La diagnosi può essere complicata perché i criteri per un episodio depressivo bipolare sono gli stessi di un episodio depressivo unipolare, rendendo un'anamnesi accurata di mania o ipomania il fattore cruciale di differenziazione. Inoltre, mentre i pazienti sono tipicamente turbati da sintomi depressivi, potrebbero non riconoscere che anche i sintomi maniacali o ipomaniacali fanno parte della malattia, quindi potrebbe essere segnalato al medico un profilo sintomatico incompleto, offuscando ulteriormente il quadro diagnostico.

È stato osservato che nel disturbo bipolare, anche gli episodi dell'umore che sembrano essere puramente depressivi hanno almeno sottili sintomi maniacali,

come distraibilità, pensieri frenetici, irritazione e agitazione, che sono presenti fino a due terzi dei pazienti [181].

#### **4. Depressione resistente (TRD)**

La depressione resistente è abbastanza frequente e affligge fino al 50-60% dei pazienti affetti da depressione maggiore [69, 74], causando importanti problematiche sociali ed economiche (con un aumento del 40% dei costi medici), sia per i pazienti che per il sistema sanitario, e il doppio di probabilità di ospedalizzazione nei pazienti con depressione resistente, rispetto a quelli con depressione farmaco responsiva [75]. Il tasso di mortalità per tutte le cause per i pazienti con TRD era di 10,7/1000 persone all'anno, rispetto a 8,7/1000 persone all'anno per i pazienti con DDM senza episodi di TRD [76]. È più frequentemente associata al DDM, ma è comunque possibile riscontrarla anche durante una fase depressiva del disturbo bipolare in più del 25% dei pazienti affetti da BD [77].

Essa è definita come una depressione che evidenzia un fallimento nella risposta ad almeno due adeguati trattamenti farmacologici [67]. Il termine “adeguati” implica che vengano usati per la depressione e sono stati usati sia ad un dosaggio che per un tempo adeguato, infatti, mediamente la risposta al trattamento farmacologico non si verifica prima dei 20 giorni.

Questa è la definizione più usata, ma non è universalmente accettata, poiché non si è ancora giunti ad un consenso unanime riguardante il concetto di dose e tempistiche adeguate; inoltre non sono ancora state scelte delle misure di outcome che possono essere applicate in modo standardizzato ai pazienti in trattamento [68].

In generale, la depressione può essere definita come resistente solamente dopo aver verificato se i trattamenti precedenti erano adeguati a quel tipo di depressione, se la compliance e l'aderenza alla terapia del paziente sono state mantenute, se si è somministrata almeno la dose minima efficace e se sono state effettuate almeno 8 settimane di trattamento. Inoltre, bisogna aver escluso la presenza di disturbi medici (come endocrinopatie, disturbi neurologici, deficit vitaminici) e/o l'utilizzo di farmaci (come i beta bloccanti o la metildopa) che possono essere essi stessi causa dei sintomi depressivi, oltre che una scorretta diagnosi; in questi ultimi casi è più corretto parlare di “pseudoresistenza”.

I fattori di rischio per la depressione resistente finora evidenziati sono la cronicità del disturbo, il sesso femminile, il sottotipo di depressione (la depressione psicotica, atipica e bipolare sono più a rischio, mentre quella melanconica risponde meglio ai farmaci), uso e abuso di sostanze, comorbidità mediche o psichiatriche [70, 71], ma secondo uno studio del 2013 [72] anche alcuni tratti caratteriali, come una bassa risposta ai sistemi di ricompensa e una bassa cooperatività.

La scarsa aderenza alle prescrizioni mediche è la principale causa di depressione farmaco-resistente: secondo l'AIFA, il 50% dei pazienti in trattamento con antidepressivi sospende la terapia nei primi tre mesi ed oltre il 70% nei primi 6 mesi, ed è una tendenza che sta aumentando negli anni [78].

La mancanza di una definizione univoca è sicuramente un limite per la stesura di linee guida e per definire gli approcci clinico-terapeutici che di fatto spesso possono risultare spesso divergenti nel trattamento della TRD [79]. È stato definito, però, un primo modello multidimensionale per definire la resistenza al trattamento almeno nella depressione unipolare, la Maudsley Staging Method (MSM). Questo modello viene utilizzato sempre più nel trattamento e negli studi epidemiologici della TRD [80] e analizza tre fattori: durata, gravità e insuccessi terapeutici della depressione, attribuendo ad ognuno di essi un punteggio da 1 a 5, con un massimo totale di 15 punti. Punteggi più alti sono associati a un mancato raggiungimento della remissione, ed è in grado di predire correttamente la resistenza al trattamento nell'85% dei casi [81].

Il concetto di risposta alla terapia non è un fenomeno “tutto o nulla” ma piuttosto un continuum, che va da una risposta parziale “partially responsive depression” (PRD) [82] al “treatment-resistant depression” (TRD), fino alla “multi-therapy-resistant MDD” (MTR-MDD), e alla depressione refrattaria che implica l'assenza di risposta a qualsiasi trattamento. In alternativa ai termini “depressione parzialmente responsiva” e alla “depressione resistente al trattamento”, è stato anche proposto anche l'utilizzo di un concetto più ampio “difficult-to-treat depression” (DTD) or suspected DTD, ovvero di una forma di depressione che causa un impatto significativo (burden) nonostante gli sforzi nel trattamento, che si è pensato fornire una concettualizzazione clinicamente utile, che implica la ricerca e la risoluzione di ostacoli specifici del paziente, della malattia e del trattamento. [83, 84].

## 5. Terapia elettroconvulsivante

La terapia elettroconvulsivante (TEC) è una tecnica terapeutica che consiste nell'induzione di una crisi convulsiva attraverso l'applicazione di una leggera corrente elettrica al cervello. L'effettiva utilità ed opportunità di questa tecnica è tutt'oggi ancora dibattuta, infatti, nonostante ci siano molte dimostrazioni della sua efficacia e sicurezza [85, 86], la TEC ha comunemente una fama negativa presso parte dell'opinione pubblica, a causa dell'abuso e della pratica aggressiva che se ne è fatta in taluni casi, ma anche della presentazione che ne è stata a volte data in letteratura e cinematografia. Nonostante l'opinione comune, è in uso da oltre 80 anni e rimane uno dei trattamenti più utili in psichiatria, con tassi di efficacia nella depressione che variano tra l'80% e il 90%; e studi comparativi hanno dimostrato che nessun altro intervento sia superiore ad essa [88, 87]. Al momento la TEC risulta essere il trattamento antidepressivo con i più alti tassi di risposta. Infatti, è efficace nell'85-90% dei casi di depressione maggiore, mentre i farmaci antidepressivi lo sono nel 60-65% dei casi [95; 96].

### 5.1 Cenni storici

Nel corso dell'Ottocento, molti medici analizzarono l'effetto terapeutico della febbre su alcune patologie psichiatriche e mediche; tra questi Wagner-Juaregg (1857-1940), psichiatra austriaco che nel 1927 vinse il premio Nobel, osservò che, nel corso di epidemie di tifo, vaiolo ed altre malattie, dopo che i pazienti con disturbi mentali, a volte, mostravano un grosso miglioramento delle condizioni fisiche e psichiche, dopo aver avuto febbre alta. Jakob Klaesi nel 1922 introdusse la terapia del sonno, realizzata mantenendo i pazienti sotto sedazione farmacologica per 10 giorni o più: il sonno prolungato aveva lo scopo di rompere, in pazienti definiti "psicotici agitati", il perpetuarsi di un'alternanza di agitazione ed esaurimento. Ma la prima "shock-terapia" fu l'induzione del coma ipoglicemico, dopo somministrazione insulina, messa a punto e praticata per la prima volta da Sakel nel 1933. La terapia, che doveva servire a curare inizialmente la tossicodipendenza, ma in seguito fu usata anche per la schizofrenia, generava uno stato di coma, dal cui risveglio il paziente mostrava effettivamente un miglioramento delle condizioni mentali. Sempre negli anni '30, Ladislav Von Meduna osservò nei preparati istologici del cervello di soggetti epilettici un'iperplasia gliale non riscontrabile in quelli degli schizofrenici, nei quali, anzi, le cellule gliali sembravano atrofizzate, traendo l'ipotesi secondo cui esistesse un



antagonismo biologico tra le due condizioni patologiche. Egli riscontrò inoltre che il 16,5% dei pazienti epilettici che aveva sviluppato sintomi psicotici, mostrava una diminuzione delle manifestazioni epilettiche e notò anche un'associazione inversa da epilessia a schizofrenia: su un campione di più di 6000 pazienti schizofrenici, solamente venti registravano episodi di epilessia [90]. In un primo momento tentò quindi di trattare pazienti epilettici con trasfusioni di sangue prelevato da pazienti schizofrenici. Tuttavia, non ottenendo alcun risultato, intraprese un'altra strada, inducendo negli schizofrenici crisi convulsive con l'impiego prima della canfora, poi del metrazolo, le quali effettivamente. Nel 1937 pubblicò uno studio su 110 pazienti trattati con metrazolo: di questi, l'80% registrò un sensibile miglioramento; in base a questi studi Meduna concluse che terapie di tipo convulsivo avevano reali benefici sulla schizofrenia, soprattutto per i sintomi delle allucinazioni [91]. Ma fu nell'11 aprile 1938 che Ugo Cerletti, psichiatra italiano, utilizzò per la prima volta la terapia elettroconvulsivante (con valori di 125-135 volt, 0,3-0,6 ampere, per 1/10 di secondo) in un paziente affetto da schizofrenia, dopo diversi studi su modelli animali. Negli anni seguenti, Cerletti e i suoi collaboratori eseguirono regolarmente gli elettroshock terapeutici sia su animali sia su pazienti neuropsichiatrici, arrivando a determinare l'affidabilità della terapia e la sua sicurezza e utilità nella pratica clinica, soprattutto per il trattamento della psicosi maniaco-depressiva e dei casi più gravi di depressione. Il suo lavoro e le sue ricerche ebbero un'influenza notevole e l'uso della terapia si diffuse velocemente in tutto il mondo.

La terapia costituì una novità radicale poiché permise di provocare la crisi epilettica senza alcuna operazione chirurgica sul cervello o somministrazione di tossici convulsionanti. Inoltre l'elettroshock consentì uno studio frazionato dell'attacco epilettico: con il suo impiego fu cioè possibile studiare l'attacco completo nelle sue varie fasi attraverso un'opportuna graduazione dello stimolo elettrico. Purtroppo, la terapia con il passare degli anni iniziò ad essere usata come mera applicazione tecnicistica delle cure somatiche. Secondo Cerletti l'elettroshock funzionava andando a stimolare il cervello a produrre particolari sostanze vitalizzanti e di difesa, battezzate "acrogonine", che andavano a contrastare le malattie mentali [92, 93, 94].

Inizialmente la terapia veniva praticata su pazienti coscienti, senza l'uso di anestesia e rilassanti muscolari. I pazienti perdevano conoscenza durante la

seduta e subivano violente contrazioni muscolari incontrollate che a volte potevano causare fratture ossee, specialmente alle vertebre, e stiramenti muscolari.

La mancanza di valide alternative terapeutiche favorì un uso indiscriminato e talvolta inappropriato di tale trattamento, contribuendo alla diffusione della sua cattiva fama. Negli anni '50 si ebbe un sostanziale miglioramento della TEC con l'impiego dell'anestesia e del rilasciamento muscolare che eliminarono gli effetti collaterali più gravi ed eliminarono il trauma emotivo e fisico legato al trattamento. In seguito all'introduzione e al miglioramento degli psicofarmaci, il ruolo della TEC è stato ridimensionato, ma anche approfondito sotto l'aspetto tecnico (apparecchiature più sicure, monitoraggio delle crisi convulsive), operativo (sulla base delle varie casistiche d'impiego) e conoscitivo (per quel che concerne il meccanismo d'azione). In questo modo anche gli effetti sulla sfera cognitiva si sono notevolmente ridotti. Negli anni '80, la TEC subì ulteriori restrizioni sotto l'influenza di alcuni movimenti libertari, i quali, però, riuscirono anche a stimolare l'attenzione dei ricercatori, soprattutto statunitensi, a rivedere criticamente questa tecnica, così da valutare le indicazioni ed i limiti di un trattamento che, nonostante i progressi della psicofarmacoterapia, rappresenta ancora oggi uno strumento indispensabile e talora risolutore. Oggi è impiegato saltuariamente e solo nel trattamento dei casi in cui ha dimostrato un'utilità clinica, previa somministrazione di anestetici (narcosi) e rilassanti muscolari (spasmolisi) per controllare le convulsioni, con ormai pochi effetti collaterali.

## **5.2 Indicazioni al trattamento e linee guida**

La TEC inizialmente era stata proposta per la cura della schizofrenia, ma ad oggi ha come indicazione principale il trattamento della depressione. La scelta di trattare un paziente con questo tipo di terapia deve sempre essere preceduta da un'accurata valutazione della diagnosi, delle caratteristiche del quadro clinico, della risposta alle terapie precedenti, del rapporto rischio/beneficio tra questa tecnica e le altre opzioni terapeutiche disponibili e della preferenza del paziente.

Secondo le linee guida dell'American Psychiatric Association, del 2010, "l'utilizzo della TEC è consentito nel trattamento nella fase acuta della depressione maggiore severa che non ha risposto ad interventi farmacologici o psicoterapeutici. È raccomandato anche per individui con disturbo depressivo maggiore con psicosi o catatonia, o quando è necessario una risposta rapida a causa di forti intenti suicidari

o un rifiuto di mangiare e bere e nei pazienti che hanno già risposto bene alla TEC in passato o che vogliono intraprendere questo percorso per loro scelta.”

Secondo le linee guida NICE, “la terapia elettroconvulsivante deve essere utilizzata come prima scelta sono nei casi in cui ci sia un pericolo per la vita del paziente, quando è necessaria una rapida risposta o quando le altre tipologie di trattamento per la depressione maggiore severa sono fallite. Non dovrebbe essere usata per la depressione moderata, se non dopo il fallimento di multipli trattamenti farmacologici, dovrebbe essere usata dopo aver valutato il rapporto rischio/beneficio e dev’essere utilizzata con attenzione negli anziani. La scelta di utilizzare la TEC dovrebbe bilanciare l’efficacia e il rischio di deterioramento cognitivo, dev’essere somministrato previo consenso pienamente informato, non deve entrare in conflitto con una valida cura preventiva direttiva e il tutore della persona sottoposta dovrebbero essere informati.”

Secondo la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), “le indicazioni per usare la TEC come terapia di prima linea sono: depressione maggiore severa con psicosi o ritardo psicomotorio, depressione maggiore farmaco resistente, rifiuto di mangiare, sensazione di sollievo inseguito a importanti ideazioni suicidarie, oppure quando i farmaci sono controindicati (ad esempio in gravidanza), quando c’è stata una precedente risposta al trattamento elettroconvulsivo o per preferenza del paziente stesso.”

In Italia, secondo la circolare ministeriale emanata nel 1999 dal Ministero della Sanità [229], la terapia elettroconvulsivante è considerata un’opzione terapeutica riservata a pazienti affetti da episodio depressivo grave con sintomi psicotici e rallentamento psicomotorio, nei casi di vera e accertata farmacoresistenza e nei casi in cui è controindicato l’uso di psicofarmaci. Questo documento riporta anche altre tre indicazioni, quali: l’episodio maniacale resistente alla terapia farmacologia, la sindrome maligna da neurolettici (qualora la sospensione dei neurolettici e la terapia di supporto non abbiano migliorato il quadro) e la catatonìa maligna. Non giustifica, invece, l’impiego della TEC nei disturbi di tipo schizofrenico.

Secondo alcuni studi, la TEC potrebbe essere impiegata anche nel trattamento della mania come seconda scelta terapeutica o quando non si è ottenuta una risposta appropriata al trattamento farmacologico con Sali di Litio, ai neurolettici o agli

anticonvulsivanti. Sembrerebbe funzionare in maniera ottima anche nei casi di mania confusa o nei pazienti con disturbo bipolare a cicli rapidi poco responsivo ai farmaci [230]. Risulta, inoltre, molto efficace negli stati misti, una grave forma di disturbo bipolare (per la presenza di sintomi psicotici), in cui raramente i farmaci risultano efficaci, mentre frequentemente il rischio autolesivo è elevato [141]. Come per le prime applicazioni, ancora oggi questa terapia sembra funzionare nei disturbi dello spettro schizofrenico, in particolare nelle forme farmaco-resistenti [142]. L'efficacia aumenta se la tecnica viene utilizzata in combinazione con i neurolettici tipici e atipici. Inoltre, è stato osservato che, in questo caso, le risposte migliori si ottengono nelle forme catatoniche e schizoaffettive, in quelle con fasi ad esordio improvviso e di breve durata, ed in presenza di sintomi positivi [143]. Infine, la TEC può essere impiegata nei casi di catatonìa e nelle fasi depressive del disturbo ossessivo-compulsivo, nel disturbo schizoaffettivo, nei disturbi psicotici, nella sindrome maligna da neurolettici non responsiva al trattamento farmacologico con dopamino-agonisti e alla sospensione dei farmaci antipsicotici [97,98], nei casi in cui l'utilizzo di psicofarmaci è controindicato (ad esempio nelle donne in gravidanza [144]) e nel morbo di Parkinson [99].

### **5.3 Ipotesi di funzionamento**

Nonostante la TEC sia nota da più di 80 anni, non si è riusciti ancora a trovare una spiegazione coerente per le sue modalità di funzionamento.

Nel corso degli anni si sono susseguite diverse ipotesi, tra cui quelle psicologica, secondo cui la terapia elettroconvulsivante causava la perdita di memoria degli eventi traumatici infantili. Attualmente le ipotesi più accreditate sono tre: la teoria della "convulsione generalizzata" o elettrofisiologica, la teoria neuroendocrina e la teoria combinata anatomico-ictale [110].

La teoria elettrofisiologica afferma che l'effetto terapeutico della terapia elettroconvulsivante è dipendente dall'insorgenza delle crisi generalizzate. In Svezia, Ottosson [111] è stato il primo a dimostrare che le convulsioni generalizzate sono essenziali per l'effetto terapeutico della TEC, e che gli stimoli subconvulsivi avevano un effetto AD più debole o nullo. Questo perché, secondo alcuni studi, le convulsioni hanno effetti neurotrofici e neuro rigenerativi, portando ad aumento del VEGF e di BDNF [115, 127]. Maggiore è la generalizzazione di un attacco, maggiormente il cervello è attivato. Recentemente, alcuni studi su SPECT,

esaminando diverse regioni del cervello durante la TEC, notavano la rilevanza di un'attivazione massiva del circuito cortico-talamo-corticale per l'efficacia della terapia convulsiva [112]. Questa teoria è supportata anche dal fatto che il posizionamento bilaterale degli elettrodi, che induce di più pronunciata generalizzazione delle crisi rispetto a quello unilaterale, ha un'efficacia terapeutica superiore, e inoltre, metodi non convulsivi di stimolazione cerebrale (TMS e VNS) hanno effetti terapeutici molto più deboli [113,114]. Infine, la TEC e l'inalazione di flurotile, i quali inducono un'attività convulsoria simile, hanno effetti clinici equivalenti [110]. Tuttavia, le convulsioni generalizzate e ripetute che colpiscono strutture centroncefaliche e prefrontali sono necessarie, ma non sempre sufficiente, per spiegare da sole l'efficacia della TEC.

La teoria neuroendocrina, invece, collega l'utilità della TEC tramite il ripristino della disfunzione neuroendocrina associata alla depressione.

Dopo aver riscontrato la superiorità dell'ECT bilaterale rispetto a quello unilaterale, Abrams e Taylor nel 1976 [116], suggerirono che la stimolazione del diencefalo fosse il prerequisito per il beneficio terapeutico della terapia elettroconvulsivante

Si è pensato che il sollievo esercitato dalla TEC su alcune caratteristiche della depressione, come sonno disturbato, diminuzione dell'appetito e del desiderio sessuale, indicassero un forte coinvolgimento dell'ipotalamo. È stato effettivamente dimostrato che questa terapia induce un ampio rilascio di ormoni nel plasma, come la prolattina [119], adrenocorticotropina [120], AVP [118] e NPY [121]. Tutti questi sono ormoni correlati all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che appare disregolato durante la depressione grave. NPY, che, insieme ai suoi recettori, si pensa abbia un'implicazione diretta nella depressione, è diminuita nel fluido cerebrospinale di pazienti depressi e aumentato dopo TEC [122]. Tuttavia, anche questa teoria ha dei limiti, infatti a causa della stretta interconnessione tra il sistema limbico e l'ipotalamo, convulsioni generalizzate inevitabilmente comportano la stimolazione dell'ipotalamo, con attivazione massiva del sistema nervoso simpatico, compreso l'aumento del battito cardiaco frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e dei livelli ormonali; dunque, queste alterazioni potrebbero essere sequele dell'attività convulsiva, più che un fattore terapeutico [123]. Inoltre, il ruolo presunto dell'ippocampo nella neuro genesi è ancora discusso.

La teoria combinata anatomico-ictale afferma che l'attività convulsiva nel sistema limbico induce effetti neurotrofici cruciali per l'efficacia terapeutica della TEC. Questa teoria è supportata da studi su risonanze magnetiche nei pazienti depressi durante i quali si è osservato che i volumi sia dell'ippocampo destro sia di quello sinistro diminuiscono in correlazione con la durata della depressione [124]. Altri studi su risonanze magnetiche condotti una settimana prima e una settimana dopo una serie di interventi con terapia convulsivante, si è evidenziato prima nei ratti [125], sia sui primati [126], un aumento dell'ippocampo dopo la TEC. Tuttavia, ci sono ancora troppi pochi dati (specialmente sugli esseri umani) per confermare questa teoria.

#### **5.4 Effetti collaterali**

Gli eventi avversi acuti più comuni della terapia elettroconvulsivante includono: mal di testa (22% dei pazienti), mialgia (9%) e confusione, i quali sono autolimitanti e vengono gestiti in modo sintomatico, solitamente con FANS. Anche la nausea è frequente, causata dall'anestesia, e viene controllata con la prometazina prima di ogni seduta. Gli eventi avversi gravi ma non comuni includono eventi cardiovascolari, polmonari e cerebrovascolari, ma questi possono essere ridotti al minimo con lo screening dei fattori di rischio e il monitoraggio fisiologico.

Altri effetti collaterali comuni della TEC sono rappresentati da alterazioni più o meno importanti della sfera cognitiva (generalmente confusione e disturbi della memoria) anche se non è stato evidenziato nessun danno organico secondario al trattamento. In ogni caso, queste alterazioni sono proporzionali all'intensità dello stimolo, al numero di applicazioni, e alla posizione degli elettrodi. Inoltre, sono più frequenti e durature nell'anziano e si attenuano incrementando l'intervallo tra una seduta e l'altra. I pazienti maggiormente a rischio di effetti collaterali cognitivi sono quelli con una bassa riserva cognitiva e/o scarsa cognizione prima della terapia elettroconvulsivante [101].

Alla fine di ogni applicazione la maggior parte dei pazienti presenta un breve periodo (da pochi minuti fino a qualche ora) di confusione, con disturbi della concentrazione e delle prassie. Raramente si verifica uno stato confusionale post-ictale che non regredisce spontaneamente ma che può evolvere verso uno stato confusionale intercritico o verso il delirium. I disturbi della memoria, presenti nel 75% dei casi e reversibili, si manifestano come amnesia anterograda e retrograda

[102]. La prima determina una certa difficoltà nel ricordare gli avvenimenti accaduti nel periodo del ciclo di TEC e solitamente scompare nei giorni o nelle settimane successive all'ultima applicazione. La seconda è caratterizzata dalla difficoltà a ricordare alcuni eventi accaduti prima del ciclo di TEC, mentre gli avvenimenti remoti vengono comunque ricordati. Sebbene la maggior parte degli eventi avversi cognitivi della terapia convulsivante sia di breve durata, l'amnesia retrograda può anche raramente persistere. Le modifiche e i miglioramenti nelle tecniche di trattamento, in ogni caso, hanno ridotto al minimo gli eventi avversi cognitivi e di altro tipo [100, 104]. I disturbi della memoria, comunque, si risolvono generalmente entro il 1° mese e nella stragrande maggioranza dei casi entro i sei mesi successivi al trattamento [108].

Per monitorare le alterazioni cognitive successive alla terapia elettroconvulsivante sono stati creati alcuni test, come il Cambridge Neuropsychological Test Automated battery, che valuta la memoria di riconoscimento spaziale e visuo-spaziale; viene effettuato prima, durante ed entro una settimana dopo la TEC e 1 mese dopo [104], ma viene anche usato il Mini Mental State e il Rey Verbal Learning Test, il quale misura lo span di memoria immediata e fornisce una valutazione sull'apprendimento. Il test consiste di 5 presentazioni, con rievocazione, di una lista di 15 parole [105].

Non sono stati ritrovati danni morfologici causati dalla TEC negli studi effettuati su TAC cerebrali di pazienti sottoposti [220, 221] e nemmeno lavori su risonanze magnetiche nucleari cerebrali hanno evidenziato cambiamenti della struttura [218, 221, 222]. Secondo uno studio condotto con la MR-spettroscopia (MRS) la TEC non influisce nemmeno sul metabolismo del lattato cerebrale (il quale si è visto essere in grado di aumentare la produzione di BDNF) [223]. Ende et al. hanno dimostrato mediante l'MRS che la TEC non provoca danno sulle regioni dell'ippocampo né subito dopo un ciclo di trattamenti né dopo un periodo di osservazione di più di un anno [224]. Inoltre, il metabolismo e la perfusione cerebrale analizzate tramite SPECT, FDG e HMPAO hanno dimostrato che non sussistono cambiamenti che possano essere correlati a disturbi cognitivi [225]. Esistono solo pochi risultati di autopsie: due documentazioni eccezionali descrivono due pazienti che ricevettero 355 e 1250 applicazioni di TEC per un

periodo di 8 e 25 anni. I due cervelli erano privi di danni istologici o neuroanatomici [226, 227].

Infine, nonostante la sua invasività, ha un tasso di mortalità estremamente basso, circa 2-3 per 100000 applicazioni somministrate [229] e di 1 paziente su 50.000 trattati, inferiore a quello dell'anestesia generale e del parto, ma anche al rischio di suicidio nel corso della vita di un paziente con un grave disturbo dell'umore [107].

#### **5.4 Possibili meccanismi patogeni**

Il flusso della carica elettrica è una delle possibili cause scatenanti gli effetti collaterali della terapia elettroconvulsivante. Ricerche sperimentali dimostrano che la stimolazione elettrica continua per una durata di quattro ore con una densità di carica di 20  $\mu\text{Coul}/\text{cm}^2$  (40  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$  /ph) possiede un effetto neuropatogeno. A seconda del posizionamento degli elettrodi durante una TEC vengono utilizzati al massimo 1,4  $\mu\text{Coul}/\text{cm}^2$  (unilateralmente) risp. 2,2 (bilateralmente) per una durata assai minore, ovvero di 0,5-8 secondi [217]. La durata massima della convulsione con la TEC è di 2-3 minuti e avviene in condizioni di adeguata assistenza anestesiológica, mentre solo una convulsione ininterrotta di sei ore danneggia il tessuto cerebrale [217].

L'effetto termico potrebbe essere un altro dei motivi, sebbene un singolo stimolo elettroconvulsivante riscaldi il cervello in media di 0,0026°C, di gran lunga meno di una lieve infezione del tratto respiratorio superiore, la quale comporta un aumento della temperatura cerebrale da 0,5 a 1°C [104].

Un altro fattore potrebbe essere il disturbo di permeabilità indotto nella barriera ematoencefalica causato dalla scarica elettrica, che induce un edema minimo con un aumento della concentrazione idrica fino a un massimo dell'1%. Questo aumento della componente liquida è completamente reversibile entro 6-24 ore [218]. Ricerche cliniche dimostrano che l'edema non correla nel tempo con la sindrome psico-organica transitoria. Studi su animali non hanno evidenziato cambiamenti neuropatologici causati da un modesto disturbo di permeabilità [219].

#### **5.5 Controindicazioni**

Per quanto riguarda la terapia elettroconvulsivante, è, chiaramente, sempre necessaria la valutazione psichiatrica ed internistica del rapporto rischio/beneficio per ogni paziente. In ogni caso le patologie degli apparati cardiovascolare e



respiratorio, e del sistema nervoso centrale rappresentano le condizioni a maggior rischio per via del rischio anestesilogico. Pertanto, l'infarto miocardico recente, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza coronarica grave, l'ipertensione grave non trattata sono controindicazioni relative all'uso della TEC [109]. E' a rischio anche chi ha in anamnesi la presenza di aneurismi che potrebbero andare incontro a rottura in seguito agli aumenti pressori che si verificano durante le applicazioni, per questo sono anche le patologie cerebrali che causano un aumento della pressione intracranica (come tumori o lesioni occupanti spazio) sono controindicate: in tutte queste condizioni l'ulteriore aumento della pressione indotto dalla TEC potrebbe provocare erniazioni dell'encefalo. Allo stesso modo la presenza di un infarto cerebrale recente rappresenta una limitazione, a causa delle modificazioni emodinamiche indotte dalla terapia. Le patologie dell'apparato respiratorio (broncopneumopatie croniche ostruttive, asma, polmonite) devono essere valutate dal punto di vista anestesilogico perché possono compromettere le tecniche di ventilazione durante e dopo la TEC. Altre controindicazioni sono distacco retinico, feocromocitoma e malattie degenerative gravi dell'apparato osteoarticolare [229]. L'epilessia non è una controindicazione, ma in questi pazienti è fondamentale una maggior copertura con farmaci anticonvulsivanti così da evitare crisi comiziali o uno stato di male epilettico. In modo analogo, è necessaria una completa curarizzazione in caso di qualche frattura o di schiacciamento dei corpi vertebrali. La gravidanza non rappresenta una controindicazione assoluta, anzi nei primi tre mesi la TEC deve essere preferita ai farmaci [170].

### **5.6 Predizione di risposta**

Tra i fattori prognostici positivi riguardanti la terapia elettroconvulsivante vi sono: l'età avanzata, il miglioramento dell'umore dopo il primo trattamento, o in generale, una rapida risposta al trattamento, la presenza di sintomi psicotici e ritardo psicomotorio [128]. La presenza di comportamento suicidario, invece, è un fattore prognostico dibattuto, poiché secondo alcuni l'assenza di essa rappresenta un fattore prognostico positivo [129], mentre secondo altri è la sua presenza ad essere positiva per la riuscita della terapia [130].

La TEC è molto efficace nelle forme di depressione grave con aspetti psicotici e/o ritardo psicomotorio. La remissione sintomatologica, intesa come ritorno al precedente stato di benessere, si assesta sul 60-80% se la terapia convulsivante è

usato come prima linea di trattamento nelle forme di depressione severa. Può presentare anche valori più alti nel caso di depressioni psicotiche o negli anziani, che hanno anche una risposta più rapida.

Una metanalisi del 2018 ha effettuato una valutazione dei fattori predittivi di risposta e remissione e ha concluso che la presenza di sintomi psicotici è un fattore predittivo sia di remissione che di risposta, così come l'età avanzata. La severità della depressione predice la risposta, ma non la remissione. I dati invece inerenti i sintomi melancolici, il numero di episodi pregressi, l'età di esordio, il genere e il tipo di depressione erano inconcludenti [131].

Il fallimento al trattamento antidepressivo è un predittore significativo di cattiva risposta alla terapia elettroconvulsivante [132], così come un episodio depressivo di lunga durata e la presenza di dolore cronico [128]. La gravità dell'episodio depressivo, ovvero un alto punteggio alle scale psicometriche, rende meno probabile che l'episodio sia responsivo sia alla terapia farmacologica antidepressiva che alla psicoterapia che alla TEC [134].

### **5.7 Aspetti legali**

La TEC, come ogni trattamento, viene eseguita in pazienti capaci di acconsentire, e solo dopo che questi sono stati accuratamente informati su indicazioni, rischi, benefici e procedimento clinico, con il loro consenso documentato. La capacità di acconsentire è data quando l'interessato, nonostante il suo disturbo psichiatrico, possiede o conserva la consapevolezza del senso e delle conseguenze del trattamento e della sua situazione patologica, e quando ha una riconosciuta capacità di decisione intelligibile, aderente alla realtà, ragionevole e adeguata [228]. La TEC in Italia è considerata un trattamento curativo. Nel caso di pazienti incapaci di acconsentire è soggetta ad autorizzazione del tribunale di sorveglianza. Fa eccezione l'indicazione vitale della TEC, ad esempio nel caso di catatonìa pernicioso (che viene regolata dall'articolo 54 del codice penale), stato di necessità (in caso di rischio di morte o danni gravi per interessati o terzi ogni specialista è tenuto ad attuare tutte le misure a disposizione sua per salvare le vite o evitare i danni).

## 5.8 Preparazione e trattamento

Prima di iniziare il ciclo di TEC, similmente alla preparazione di un intervento chirurgico, i pazienti vengono sottoposti alle seguenti valutazioni:

- 1) Valutazione medica: raccolta, dell'anamnesi generale, effettuazione dell'esame obiettivo, esami ematochimici, elettrocardiogramma con visita cardiologia. La radiografia del torace viene effettuata dai pazienti affetti da patologie cardiovascolari, polmonari e forti fumatori (> di 20 sigarette/die). Qualora non fosse stato fatto in precedenza i pazienti vengono sottoposti ad esame TC o RMN dell'encefalo.
- 2) Valutazione anestesiológica: è indagata la presenza di un'anamnesi positiva di intolleranza all'anestesia, di reflusso gastroesofageo, la presenza di trattamenti farmacologici in atto, e la presenza di forme allergiche.
- 3) Valutazione farmacologica: prima di ogni applicazione devono essere considerati i farmaci assunti dal paziente. Infatti, il litio deve essere sospeso o dimezzato per tutta la durata del ciclo, dal momento che l'associazione litio/TEC incrementa gli effetti collaterali cognitivi; allo stesso modo vanno ridotte le dosi degli antidepressivi triciclici e serotoninergici. Gli IMAO vanno sospesi almeno 2 settimane prima dell'inizio del ciclo onde evitare il rischio di crisi ipertensive potenzialmente gravi. Anche le benzodiazepine ed i farmaci antiepilettici devono essere sospesi o ridotti perché innalzano la soglia convulsiva. Al contrario devono essere assunti tutti quei trattamenti che compensano le patologie internistiche concomitanti (antipertensivi, antianginosi, antiaritmici, broncodilatatori, farmaci per il glaucoma e corticosteroidi). [135]
- 4) Prima di effettuare la procedura, ovviamente, deve essere raccolto il consenso informato. Per l'esecuzione dell'anestesia si utilizza la seguente procedura: somministrazione come preanestesia di un farmaco anticolinergico vagolitico 30-45 minuti prima di eseguire la TEC, per via intramuscolare. Per l'induzione dell'anestesia e del rilassamento muscolare vengono somministrati endovena il Tiopentale sodico (barbiturico a breve durata d'azione) e suxametonio (un miorilassante). Dopo aver raggiunto una narcosi profonda con completo rilassamento

muscolare, si procede all'ossigenazione del paziente mediante ossigeno puro con maschera facciale a R.P.P.I. (respirazione a pressione positiva intermittente) che viene mantenuta fino alla ripresa della respirazione spontanea. Dopo circa due minuti viene praticata la TEC. Per realizzare un contatto elettrico adeguato con il cuoio capelluto si applica uno strato di gel elettroconduttivo sulla superficie degli elettrodi [138]. La posizione degli elettrodi durante l'esecuzione della TEC può essere unilaterale o bilaterale. In Italia, più frequentemente, viene somministrata secondo la tecnica bilaterale, posizionando gli elettrodi su entrambi i lati della testa nella zona fronto-temporale, con il punto centrale dell'elettrodo localizzato 3-4 cm al di sopra del punto medio della linea che collega il meato acustico esterno all'angolo palpebrale esterno [136]. La quantità di energia necessaria ad indurre la convulsione viene calcolata con il metodo dell'età secondo la formula  $\text{joule} = \frac{1}{2} \text{età}$ . La crisi è considerata adeguata se la durata della convulsione registrata con elettroencefalogramma è superiore a 25 secondi e/o quella motoria è maggiore a 20 secondi [137]. Nel caso di durata inferiore, dopo un intervallo di 20 secondi, viene incrementato il livello dell'intensità dello stimolo secondo tabelle definite nei protocolli internazionali, fino a produrre una convulsione adeguata. Durante la somministrazione della TEC vengono monitorati i parametri cardiorespiratori mediante la registrazione elettrocardiografica e l'impiego del pulsossimetro. L'insorgenza della convulsione, la durata e altre informazioni riguardanti le caratteristiche di quest'ultima vengono registrate tramite l'elettroencefalogramma. In particolare, i due elettrodi di registrazione vengono posti uno a livello frontale sinistro a circa 1 cm al di sopra del punto medio sopracciliare, e l'altro a livello mastoideo sinistro, al di sopra del processo osseo, dietro l'orecchio. I pazienti in questo studio effettuavano le sedute di terapia elettroconvulsivante ogni 2-3 giorni circa, con fino a tre sedute a settimana. Il numero complessivo di trattamenti per ogni paziente è stabilito in base al giudizio clinico del medico specialista curante che non partecipa alla ricerca.

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Il nostro studio si è posto l'obiettivo di verificare e quantificare la risposta e la remissione in seguito all'utilizzo di terapia elettroconvulsivante in una popolazione di pazienti con depressione resistente unipolare (MDD) o bipolare (BD). Si è, inoltre, osservato se ci fosse una differenza nella risposta a questa terapia e nel raggiungimento della remissione sintomatologica a seconda del gruppo diagnostico di appartenenza (MDD or BD). Ciò è stato permesso dall'uso del punteggio totale ottenuto dalla *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) e quello ottenuto per ciascuna subscale del modello a quattro fattori, ovvero “*Sadness*”, “*Neurovegetative symptoms*”, “*Detachment*” e “*Negative Thoughts*”.

## **MATERIALI E METODI**

L'indagine è di natura longitudinale retrospettiva, ed è stata resa possibile grazie alla consultazione delle cartelle cliniche di pazienti che sono stati ricoverati dal gennaio 2003 al marzo 2022 presso la Casa di Cura "Villa Santa Chiara" di Quinto di Valpantena (VR).

L'estrazione dei dati è avvenuta tra maggio e agosto 2022.

Per questo studio sono stati selezionati 213 pazienti con diagnosi di disturbo depressivo resistente, che sono stati trattati con terapia elettroconvulsivante durante la degenza in Casa di Cura. Sono stati considerati sia uomini che donne, con età compresa tra 18 e gli 80 anni. Di questi pazienti 40 (18,8%) presentavano diagnosi di disturbo bipolare e 173 (81,2%) di MDD.

Sono stati, invece, esclusi dallo studio pazienti con concomitante diagnosi di ritardo mentale. L'osservazione è stata compiuta su tre time-points: all'inizio del ricovero (T0), al termine del ricovero (T1) e alla visita di follow-up, svolta tra i 30 e i 45 giorni post dimissione (T2).

### **1. Dati raccolti**

Sono stati raccolti dati su:

- Variabili sociodemografiche e cliniche;
- La terapia farmacologica;
- Variabili psicometriche;
- Parametri inerenti alla terapia elettroconvulsivante somministrata durante la degenza, ovvero:
  - Terapia farmacologica usata per l'anestesia,
  - Impedenza statica;
  - Scarica dello stimolo erogato (in percentuale),
  - Durata della convulsione,
  - Indice di soppressione post-ictale.

## 1.2 Caratteristiche cliniche e sociodemografiche

Consultando le cartelle presenti nell'archivio di Villa Santa Chiara dal 2003 al 2022, sono state ottenute le seguenti caratteristiche cliniche e sociodemografiche: la diagnosi principale ed eventuali comorbidità psichiatriche, l'età al momento del ricovero e di esordio di malattia, il sesso, la scolarità (espressa in anni di studio), lo stato civile, l'attività professionale al momento del ricovero, ma anche l'eventuale utilizzo di fumo e l'indice di massa corporea (IMC). Nelle raccolte anamnestiche sono state osservate anche l'eventuale ricorrenza della malattia depressiva, l'inquadramento diagnostico, come il tipo depressione (unipolare o bipolare) e l'eventuale espressione di sintomi psicotici, sono state descritte anche eventuali comorbidità psichiatriche e/o mediche.

## 1.3 Terapia farmacologica

Per ciascun caso è stata analizzata la terapia farmacologica in termini di principio attivo somministrato, dosaggio e posologia sia all'inizio del ricovero (T0), che alla fine (T1) e, se presenti, nella visita di follow-up ad un mese dalla dimissione (T2).

I principi attivi sono stati organizzati basandosi sul sistema di classificazione fornito dalla valutazione del codice ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system), ovvero un sistema che suddivide i principi attivi in diversi gruppi a seconda dell'organo o apparato su cui agiscono e delle loro proprietà terapeutiche, farmacologiche e chimiche, identificando le seguenti categorie [146]:

- Farmaci stabilizzatori dell'umore;
- Farmaci antidepressivi;
- Farmaci antipsicotici;
- Farmaci antiepilettici;
- Benzodiazepine.

In un secondo momento, per ogni paziente e per ogni principio attivo è stata effettuata la conversione del dosaggio giornaliero espresso in mg/die a "defined daily dose" (DDD), secondo quanto riportato dal WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology e Norwegian Institute of Public Health, in modo da uniformare le dosi.

La dose definita giornaliera è unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, definita dall'Organizzazione mondiale della sanità come la "dose di

mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto" [147]. È stata creata per ovviare al problema di farmaci che presentano lo stesso effetto ma diversa potenza, ovvero producono, allo stesso dosaggio, effetti più o meno marcati.

Per i principi attivi per i quali non è stato possibile reperire il dato di "defined daily dose" (DDD) sul catalogo della WHO, sono quindi stati utilizzati i seguenti riferimenti bibliografici poter effettuare la conversione a dosaggi equivalenti [148, 149]. Per ciascuna categoria è stato poi annotato il numero di farmaci assunti.

### **1.3 Variabili psicometriche (scale di valutazione clinica)**

La gravità dell'episodio depressivo è stata determinata nei tre time points utilizzando le principali scale di valutazione degli aspetti depressivi, psicotici e della psicopatologia generale, estraendo il punteggio sia per ciascun item, sia totale. Nello specifico, sono stati raccolti i dati delle seguenti scale:

- *Beck Depression Inventory* (BDI) 12 items [150],
- *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) [151],
- *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) [152],
- *Brief Psychiatric Rating Scale - Expanded* (BPRS-E) [153].

### **1.4 Parametri della terapia elettroconvulsivante**

La Casa di Cura "Villa Santa Chiara" propone trattamento elettroconvulsivante seguendo gli standard internazionali dal 2003.

Durante la degenza si possono eseguire fino a tre sedute settimanali (lunedì, mercoledì e venerdì). Attualmente, il *device* fornito per effettuare la terapia (Thymatron® System IV) eroga lo stimolo grazie a onde quadre, con durata dell'impulso breve. L'intervento viene eseguito da: un anestesista, uno psichiatra e un infermiere specializzato. Generalmente vengono posizionati gli elettrodi in sede bitemporale, monitorando i parametri vitali (pulsossimetria e pressione arteriosa), EEG, il tracciato elettrocardiografico e la miografia. Al paziente, per indurre l'anestesia e controllare la funzione respiratoria, vengono somministrati per via endovenosa: atropina (antagonista dei recettori muscarinici), suxametonio (bloccante neuromuscolare) e il tiopentale sodico (barbiturico utilizzato per indurre l'anestesia generale). Viene, poi, erogato ossigeno ad alti flussi tramite maschera facciale con reservoir. L'anestesista si occupa della gestione e della ventilazione



del paziente. La durata del trattamento è di pochi minuti, successivamente il paziente viene supervisionato dal personale fino al recupero della respirazione spontanea, prima di tornare in reparto.

Per ciascun paziente sono stati raccolti dati inerenti al numero totale di sedute effettuate e per ciascuna di queste sono stati registrati i valori di: impedenza statica (in Ohm), scarica dello stimolo somministrato (in percentuale), durata della convulsione (in secondi), indice di soppressione post-ictale (in percentuale) forniti dall'apparecchio per effettuare la TEC.

## **2. Analisi Statistiche**

### **2.1 Analisi statistiche preliminari**

#### **2.1.1 Sulla terapia farmacologica**

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, sono state annotate per ciascun gruppo di farmaci sia il numero di molecole assunte che il DDD a T0, T1 e T2. Le categorie farmacologiche analizzate sono state:

- Antidepressivi;
- Antipsicotici;
- Benzodiazepine;
- Anticonvulsivanti e stabilizzatori dell'umore;

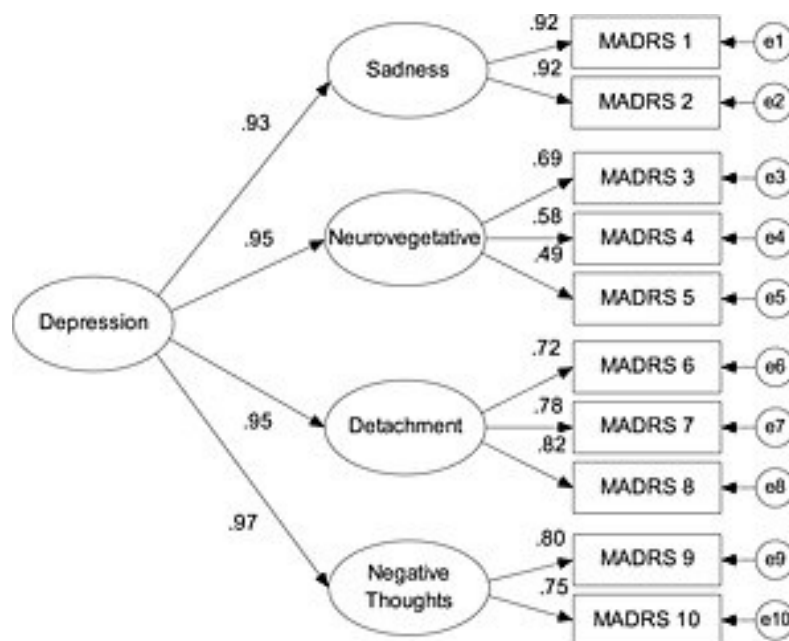
Nella categoria “Farmaci anticonvulsivanti e stabilizzatori dell'umore”, a sua volta, sono state incluse le seguenti categorie di farmaci:

- Litio;
- Anticonvulsivanti (Carbamazepina, Fenobarbital, Gabapentin, Lamotrigina, Pregabalin, Valproato);
- Antiepilettici (Gabaentin, Pregabalin, Fenobarbital);
- Stabilizzatori dell'umore (Carbamazepina, Lamotrigina, Litio, Valproato).

#### **2.1.2 Sui parametri psicometrici: modello MADRS a quattro fattori**

Per andare a caratterizzare la psicopatologia della popolazione studiata e per prevedere con più precisione l'esito della terapia sono state studiate diverse sottoscale basate sul modello multifattoriale della MADRS che esplicitano la dimensione sintomatologica affettiva, cognitiva, sociale e somatica, come quella a

tre fattori di Higuchi [159] o quella di Okazaki [160]. In questo studio è stato usato una scala a quattro fattori che dimostrava un buon adattamento ai dati: il *four-factor model* utilizzato inizialmente da Williamson et al. nel 2006 [162] in uno studio controllato randomizzato di 8 settimane sull'uso di olanzapina e fluoxetina nel trattamento della depressione bipolare. Questo modello è stato citato e verificato nella sua validità da Quilty et al. nel 2013 [161], che nel 2013 hanno effettuato un'analisi sui modelli fattoriali della MADRS usati in letteratura, con l'obiettivo di valutarne la struttura e l'invarianza fattoriale nel tempo e nel genere. Questo modello è risultato essere valido nell'espressione delle sotto scale identificate, le quali possono essere utilizzate nel caso di pazienti depressi sia maschi che femmine per fornire un'analisi più completa della risposta al trattamento. Inoltre, è in grado di fornire una buona correlazione con il punteggio totale.



Il modello di Williamson include i seguenti quattro fattori identificati nella MADRS:

- Tristezza (*Sadness*), ovvero gli items 1 e 2;
- Sintomi neurovegetativi (*Neurovegetative Symptoms*), items 3, 4 e 5;
- Distacco (*Detachment*), items 6, 7 e 8;
- Pensieri negativi (*Negative Thoughts*), items 9 e 10.

Grazie alla documentazione clinica raccolta è stato, quando erano presenti i punteggi di ciascun item della scala MADRS, calcolato il punteggio di ciascuna sottoscala per il modello a quattro fattori. Le variazioni di risposta sono state

calcolate per ogni time point, quindi all'inizio del ricovero (T0), al termine del ricovero (T1) e alla visita di follow-up a 30-45 giorni (T2). È stato poi valutato il contributo di ciascuno fattore sul punteggio MADRS totale (espresso come rapporto e percentuale del totale).

### 2.1.3 Sui parametri di terapia elettroconvulsivante

Per ogni paziente sono stati calcolati il valore medio globale, delle prime tre sedute, della seduta dalla quarta alla sesta, della seduta dalla settima alla nona. Ciò è stato fatto per ciascuno dei seguenti parametri: impedenza statica (Ohm), scarica dello stimolo somministrato (%), durata della convulsione (s), indice di soppressione post-ictale (%).

## 2.2 Identificazione degli outcome

Grazie a questo procedimento si sono identificati diversi casi di risposta (ovvero una riduzione dei sintomi depressivi) o di remissione (una completa risoluzione dei sintomi depressivi):

- *Early responder*: se a T1 il punteggio della MADRS, rispetto a T0, presentava una riduzione > 50%;
- *Early remitter*: se a T1 il punteggio della MADRS < 10;
- *Non-Early responder*: se a T2 il punteggio della MADRS, rispetto a T0, presentava una riduzione > 50%;
- *Non-Early remitter*: se a T2 il punteggio della MADRS < 10.

Anche per le sottoscale del modello a 4 fattori della MADRS sono stati identificati i casi di risposta a T1 e T2, usando come criterio l'eventuale riduzione del 50% del punteggio rispetto a T0.

## 2.3 Suddivisione della popolazione

Le sedute di terapia elettroconvulsivante consigliate dall'American Psychiatric Association per il trattamento di un episodio depressivo sono dalle 6 alle 12 [163]. Questo è stato evidenziato anche da diversi studi, come quello di Inagawa et al., in cui si evidenzia che i pazienti che hanno ricevuto un numero di sedute >8 avevano un tasso di sopravvivenza migliore di quelli che ne avevano effettuate un numero inferiore [164].

Secondo le linee guida italiane della regione Emilia-Romagna, non esiste un numero minimo di sessioni e, per i pazienti che rispondono alla TEC, il ciclo di

trattamento deve essere interrotto al più presto quando è chiaro che è stata raggiunta la massima risposta. La risposta viene determinata sulla base dei cambiamenti intervenuti nei sintomi bersaglio, effettuando una valutazione dopo ogni trattamento. In assenza di un visibile miglioramento clinico, dopo 6-10 trattamenti, l'indicazione a continuare la TEC deve essere rivalutata attentamente [165].

Per queste ragioni, casi analizzati in questo studio sono stati quindi suddivisi in due gruppi, in base al raggiungimento di un numero minimo di sedute di terapia effettuata durante la degenza:

- Gruppo A: numero di sessioni di TEC inferiore a 6;
- Gruppo B: numero di sessioni di TEC superiore o uguale 6.

Sono stati presi in considerazione per lo svolgimento delle analisi statistiche i dati riguardanti il gruppo che aveva effettuato almeno 6 sedute di terapia.

## **2.4 Analisi statistiche per risposta agli obiettivi**

### **2.4.1 Statistica descrittiva del campione**

Con i dati raccolti riguardanti le caratteristiche cliniche e sociodemografiche, i parametri della terapia elettroconvulsivante, la terapia farmacologica e le scale psicometriche sono state effettuate analisi statistiche di tipo descrittivo. Le sopraccitate caratteristiche sono state analizzate sia sul campione totale, sia sul gruppo A che sul gruppo B. Per valutare le variabili categoriali è stato utilizzato il test chi-quadrato, mentre per le variabili continue il t-test. Il primo è uno dei test di verifica d'ipotesi usati in statistica che utilizzano la distribuzione chi quadrato per decidere se rifiutare o non rifiutare l'ipotesi nulla, il secondo è un test statistico di tipo parametrico con lo scopo di verificare se il valore medio di una distribuzione si discosta significativamente da un certo valore di riferimento [166]. La significatività statistica è stata posta con  $p < 0.05$ .

### **2.4.2 Effetto della terapia elettroconvulsivante (ECT)**

In seguito, per appurare l'effetto della terapia elettroconvulsivante, è stata utilizzata la scala psicometrica MADRS. Il punteggio della MADRS totale a T0, T1 e T2 è stato sottoposto al test ANOVA (Analysis of Variance) a misure ripetute e misto. Questo test è un'estensione del t-test per campioni appaiati, ed è fondamentalmente un insieme di tecniche statistiche facenti parte della statistica inferenziale che

consentono di confrontare due o più gruppi di dati calcolando e confrontando la variabilità interna a questi gruppi con la variabilità tra i diversi gruppi. L'analisi della varianza prevede una verifica di validità dell'ipotesi nulla, che prescrive che i dati di tutti i gruppi abbiano la stessa origine, ovvero la stessa distribuzione stocastica, e le differenze osservate tra i gruppi siano dovute solo al caso.

È stata, dunque, calcolata la percentuale di casi che ha avuto risposta e remissione sia a T1 che a T2, ponendo la significatività statistica a  $p < 0.05$ . Lo stesso test è stato effettuato per ciascuna sottoscala del modello MADRS a quattro fattori.

Il test ANOVA è stato effettuato mantenendo come misure ripetute (within) il punteggio a T0, T1 e T2 del punteggio MADRS totale e come campione indipendente (between) il gruppo diagnostico di appartenenza, ovvero la presenza di depressione resistente unipolare (MDD) o bipolare (BD). È stato effettuato lo stesso test basandosi anche sullo status di T1 e T2 come variabile between, sia per la remissione che per la risposta, cambiando i livelli delle misure ripetute da tre a due in modo da non modificare la varianza.

Successivamente, per ogni valutazione in cui era necessario, è stato svolto il test della sfericità di Mauchly, per verificare se l'assunzione di sfericità fosse soddisfatta o meno. La sfericità si riferisce alla condizione in cui le varianze delle differenze tra tutte le combinazioni di gruppi correlati sono uguali.

# RISULTATI

## 1. Descrizione del campione

### 1.1 Caratteristiche cliniche e socio-demografiche

Nel presente studio sono stati considerati un totale di 213 pazienti sottoposti a terapia elettroconvulsivante tra il 2003 e il 2022. Complessivamente le età variavano da 18 ad 80 anni, con una media di 55.4 ( $\pm 13,03$ ) anni, il 67,1% era di sesso femminile. Il 62,4% era coniugato e la maggior parte, 77,6%, era disoccupato o pensionato. Tra tutti i pazienti il 49,8% presentava una comorbidità psichiatrica, che nella maggior parte dei casi (27,8%) era un disturbo di personalità, seguito da disturbi d'ansia (25,5%). Una percentuale minore, il 38%, dei pazienti presentava una comorbidità medica.

Il gruppo di pazienti con depressione resistente al trattamento di tipo bipolare era composto da un totale di 40 casi (18,8%), l'età media era di 54.38 ( $\pm 12,52$ ) anni, nel 10% dei casi di genere maschile. I pazienti affetti da MDD erano un totale di 173 casi, con un'età media di 55,64 ( $\pm 13,17$ ) anni e nel 65,3% erano di genere femminile (Tabella 1).

È stato poi suddiviso il campione in base alla quantità di sedute di terapia elettroconvulsivante svolte durante il ricovero: 179 casi (dunque l'84% del totale) hanno eseguito almeno 6 sedute TEC. In questo gruppo l'età media era di 55 ( $\pm 12,77$ ) anni, nel 65,9% dei casi era di genere femminile e il 65,9% presentava sintomi psicotici. Inoltre, 122 di questi pazienti, ovvero l'81,6%, presentava diagnosi di MDD mentre 57 (l'18.4%) di BD.

		Overall (N=213)	BD (N=40)	MDD (N=173)	p
Età (anni), media $\pm$ SD		55,40 $\pm$ 13,03	54,38 $\pm$ 12,52	55,64 $\pm$ 13,17	0,581
Scolarità (anni), media $\pm$ SD		9,17 $\pm$ 3,99	8,95 $\pm$ 3,63	9,23 $\pm$ 4,08	0,695
Età di esordio (anni), media $\pm$ SD		35,45 $\pm$ 13,80	34,48 $\pm$ 12,84	35,58 $\pm$ 13,95	0,732
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ), media $\pm$ SD		26,70 $\pm$ 4,97	27,68 $\pm$ 5,62	26,49 $\pm$ 4,80	0,186
Sex, n (%)	F	143 (67,1%)	30 (75%)	113 (65,3%)	0,240
	M	70 (32,9%)	10 (25%)	60 (34,7%)	
Stato civile, n (%)	Non coniugato/a	80 (37,6%)	14 (35%)	66 (38,2%)	0,711
	Coniugato/a	133 (62,4%)	26 (65%)	107 (61,8%)	
Fumo, n (%)	no	134 (62,9%)	22 (55%)	112 (64,7%)	0,250
	sì	79 (37,1%)	18 (45%)	61 (35,3%)	
Condizione lavorativa, n (%)	Disoccupato o pensionato	159 (77,6%)	29 (74,4%)	130 (76,9%)	0,520
	Occupato/a	46 (22,4%)	10 (25,6%)	35 (20,7%)	
Diagnosi, n (%)	BD	40 (18,8%)			
	MDD	173 (81,2%)			
Ricorrenza, n (%)	no	35 (16,4%)	14 (35%)	21 (12,1%)	<0,001
	sì	178 (83,6%)	26 (65%)	152 (87,9%)	
Sintomi psicotici, n (%)	no	78 (36,6%)	16 (40%)	62 (35,8%)	0,622
	sì	135 (63,4)	24 (60%)	111 (64,2%)	
Politerapia antidepressiva, n (%)	no	116 (55,2%)	22 (56,4%)	94 (55%)	0,870
	sì	94 (44,8%)	17 (43,6%)	77 (45%)	
<b>COMORBIDITA'</b>					
Psichiatrica, n (%)	no	107 (50,2%)	28 (70%)	79 (45,7%)	0,006
	sì	106 (49,8%)	12 (30%)	94 (54,3%)	
Disturbi di personalità, n (%)	no	153 (72,2%)	32 (82,1%)	121 (69,9%)	0,127
	sì	59 (27,8%)	7 (17,9%)	52 (30,1%)	
Disturbi d'ansia, n (%)	no	158 (74,5%)	34 (87,2%)	124 (71,7%)	0,045
	sì	54 (25,5%)	5 (12,8%)	49 (28,3%)	
Disturbo da uso di alcol, n (%)	no	208 (98,1%)	39 (100%)	169 (97,7%)	0,338
	sì	4 (1,9%)	0	4 (2,3%)	
Medica, n (%)	no	132 (62,0%)	23 (57,5%)	109 (63%)	0,518
	sì	81 (38,0%)	17 (42,5%)	64 (37%)	

**Tabella 1:** Caratteristiche cliniche e socio-demografiche del campione totale e in base alla diagnosi

La totalità del campione e i singoli sottogruppi (depressione unipolare e bipolare; sedute di TEC eseguite < 6 o >6), comunque, presentavano una rappresentazione e una distribuzione delle variabili sostanzialmente confrontabile (Tabella 2). Le uniche differenze statisticamente significative riscontrate sono state a riguardo della ricorrenza dell'episodio depressivo, la quale era più frequente nel caso di Disturbo Depressivo Maggiore (87,9%) rispetto a Disturbo Bipolare (65%), con una  $p < 0.001$ , e la comorbidità psichiatrica, che è risultata avere una prevalenza del 54,3% per MDD, rispetto al 30% del DB ( $p=0.006$ ); in particolare la comorbidità con i disturbi d'ansia è presente nel 28,3% dei pazienti affetti da depressione unipolare e solo nel 12,8% di quelli con depressione bipolare ( $p = 0,045$ ).

		<b>Overall (N=213)</b>	<b>Numero sedute TEC&lt;6 (N=34)</b>	<b>Numero sedute TEC ≥6 (N=179)</b>	<b>p</b>
<b>Età (anni), media ±SD</b>		55,40 ± 13,03	57,53±14,34	55,00±12,77	0,301
<b>Scolarità (anni), media ±SD</b>		9,17 ± 3,99	8,41±4,14	9,32±3,96	0,225
<b>Età di esordio (anni), media ±SD</b>		35,45 ±13,80	38,41±14,88	34,90±3,96	0,209
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>), media ±SD</b>		26,70±4,97	27,57±5,76	26,54±4,81	0,281
<b>Sex, n (%)</b>	F	143 (67,1%)	25 (73,5%)	118 (65,9%)	0,387
	M	70 (32,9%)	9 (26,5%)	61 (34,1%)	
<b>Stato civile, n (%)</b>					0,929
	Non coniugato/a	80 (37,6%)	13 (38,2%)	67 (37,4%)	
	Coniugato/a	133 (62,4%)	21 (61,8%)	112 (62,6%)	
<b>Fumo, n (%)</b>	no	134 (62,9%)	21 (61,8%)	113 (63,1%)	0,880
	si	79 (37,1%)	13 (38,2%)	66 (36,9%)	
<b>Condizione lavorativa, n (%)</b>					0,655
	Disoccupato o pensionato	159 (76,4%)	25 (78,1%)	134 (76,1%)	
	Occupato/a	45 (21,6%)	6 (18,8%)	39 (22,2%)	
	N.A.	4 (1,9%)			
<b>Diagnosi, n (%)</b>	BD	40 (18,8%)	7 (20,6%)	33 (18,4%)	0,768
	MDD	173 (81,2%)	27 (79,4%)	146 (81,6%)	
<b>Ricorrenza, n (%)</b>	no	35 (16,4%)	7 (20,6%)	28 (15,6%)	0,476
	si	178 (83,6%)	27 (79,4%)	151 (84,4%)	
<b>Sintomi psicotici, n (%)</b>	no	78 (36,6%)	17 (50,0%)	61 (34,1%)	0,077
	si	135 (63,4)	17 (50,0%)	118 (65,9%)	
<b>Monoterapia antidepressiva, n (%)</b>	no	116 (55,2%)	20 (62,5%)	96 (53,9%)	0,370
	si	94 (44,8%)	12 (37,5%)	82 (46,1%)	
<b>COMORBIDITA'</b>					
<b>Psichiatrica, n (%)</b>	no	107 (50,2%)	20 (58,8%)	87 (48,6%)	0,275
	si	106 (49,8%)	14 (41,2%)	92 (51,4%)	
<b>Disturbi di personalità, n (%)</b>	no	153 (72,2%)	28 (84,8%)	125 (69,8%)	0,077
	si	59 (27,8%)	5 (15,2%)	54 (30,2%)	
<b>Disturbi d'ansia, n (%)</b>	no	158 (74,5%)	24 (72,7%)	134 (74,9%)	0,796
	si	54 (25,5%)	9 (27,3%)	45 (25,1%)	
<b>Disturbo da uso di alcol, n (%)</b>	no	208 (98,1%)	32 (97,0%)	176 (98,3%)	0,599
	si	4 (1,9%)	1 (3,0%)	3 (1,7%)	
<b>Medica, n (%)</b>	no	132 (62,0%)	18 (52,9%)	114 (63,7%)	0,237
	si	81 (38,0%)	16 (47,1%)	65 (36,3%)	

*Tabella 2: Caratteristiche cliniche e sociodemografiche del campione totale e diviso in base al numero di sedute di TEC effettuate.*



Invece, non sono state osservate, in nessuna variabile esaminata, differenze statisticamente significative tra i due gruppi A e B, suddivisi in base al numero di sedute di terapia elettroconvulsivante effettuata, rendendo, perciò, i due gruppi confrontabili in riferimento alle variabili cliniche e sociodemografiche.

## 1.2 Variabili psicometriche

Si è potuto raccogliere il punteggio MADRS di 212 casi, facendola diventare la scala psicometrica più utilizzata nel nostro campione, e si è visto che il punteggio medio a T0 del campione era 33.37, andando ad indicare una condizione depressiva tra moderata e grave.

Sono stati anche raccolti i dati concernenti la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) su un numero totale di 147 casi. Il punteggio totale medio era di 84.22 a indicare anche qui una condizione “*Moderately Ill*”. Il punteggio della BPRS è stato raccolto in 68 casi, assestandosi su 56.35 come media. Il punteggio medio di BDI somministrata era di 17.37, tuttavia il numero di casi raccolti era di 62, troppo ridotto per poter essere ulteriormente valutato nelle successive analisi.

Il punteggio totale della MADRS era presente per 212 pazienti e in 165 casi (75,47%) era specificato ciascun item della scala. Per questi ultimi è stato dunque possibile calcolare anche il punteggio delle sottoscale del modello MADRS a quattro fattori a T0:

- La tristezza “*Sadness*” presentava un punteggio medio di 9.27;
- I pensieri negativi “*Negative Thoughts*” di 3.21;
- Il distacco emotivo “*Detachment*” di 12.26;
- I sintomi neurovegetativi, “*Neurovegetative Symptoms*” venivano valutati con un punteggio medio di 8.49

	Overall	BD	MDD	p
<b>MADRS tot (N)</b>	212	40	172	
<b>MADRS tot</b>	33,37 ± 6,61	33,48 ± 6,74	33,35 ± 6,60	0,914
<b>BDI (N)</b>	62	6	56	
<b>BDI tot</b>	17,37 ± 6,30	16,17 ± 3,66	17,50 ± 6,53	0,626
<b>PANSS (N)</b>	147	32	115	
<b>PANSS P tot</b>	8,72 ± 3,97	7,67 ± 1,47	9,03 ± 4,39	0,083
<b>PANSS N tot</b>	25,04 ± 7,21	25,03 ± 6,37	25,04 ± 7,45	0,993
<b>PANSS G tot</b>	50,57 ± 11,16	49,48 ± 8,89	50,89 ± 11,75	0,527
<b>PANSS tot</b>	84,22 ± 17,83	81,56 ± 13,10	84,96 ± 18,92	0,343
<b>BPRS (N)</b>	68	6	62	
<b>BPRS tot</b>	56,35 ± 9,62	51,00 ± 4,34	56,87 ± 9,85	0,155
<b>MADRS - Quilty Four Factor Model (N)</b>	165	36	129	
<b>1. Sadness (±SD)</b>	9,27 ± 1,74	9,17 ± 1,54	9,29 ± 1,80	0,698
<b>2. Negative Thoughts (±SD)</b>	3,21 ± 1,83	2,58 ± 1,61	3,38 ± 1,85	0,020
<b>3. Detachment (±SD)</b>	12,26 ± 2,84	12,67 ± 2,95	12,15 ± 2,81	0,334
<b>4. Neurovegetative Symptoms (±SD)</b>	8,49 ± 3,23	9,25 ± 3,41	8,28 ± 3,16	0,112

*Tabella 3: Variabili psicometriche per campione totale e suddiviso in base alla diagnosi*

Le valutazioni psicometriche non presentavano differenze statisticamente significative tra il gruppo con depressione bipolare e quello con depressione unipolare ad eccezione del fattore “*Negative Thoughts*” che caratterizzava il gruppo dei pazienti con MDD per una maggior gravità, con un punteggio medio di 3,38 (±1,85), a confronto di una media di 2,58 (±1,61) nei pazienti con BD (p= 0,02).

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i casi che hanno effettuato un numero di TEC minore di 6 e ≥ 6 (Tabella 3).

	Overall	Numero sedute TEC<6	Numero sedute TEC ≥6	p
<b>MADRS tot (N)</b>	212	34	178	
<b>MADRS tot</b>	33,37 ± 6,61	33,38 ± 7,43	33,37 ± 6,47	0,993
<b>BDI (N)</b>	62	7	55	
<b>BDI tot</b>	17,37 ± 6,30	17,14 ± 6,49	17,40 ± 6,34	0,920
<b>PANSS (N)</b>	147	25	123	
<b>PANSS P tot</b>	8,72 ± 3,97	8,96 ± 4,72	8,67 ± 3,82	0,744
<b>PANSS N tot</b>	25,04 ± 7,21	22,48 ± 6,80	25,57 ± 7,20	0,051
<b>PANSS G tot</b>	50,57 ± 11,16	48,96 ± 11,09	50,90 ± 11,19	0,429
<b>PANSS tot</b>	84,22 ± 17,83	80,40 ± 16,74	85,00 ± 18,00	0,241
<b>BPRS (N)</b>	68	10	58	
<b>BPRS tot</b>	56,35 ± 9,62	57,30 ± 11,20	56,19 ± 9,42	0,739
<b>MADRS - Qulity Four Factor Model (N)</b>	165	24	141	0,993
<b>1. Sadness (±SD)</b>	9,27 ± 1,74	9,21 ± 2,01	9,28 ± 1,70	0,860
<b>2. Negative Thoughts (±SD)</b>	3,21 ± 1,83	3,08 ± 2,10	3,23 ± 1,78	0,723
<b>3. Detachment (±SD)</b>	12,26 ± 2,84	3,08 ± 2,10	12,18 ± 2,80	0,406
<b>4. Neurovegetative Symptoms (±SD)</b>	8,49 ± 3,23	12,71 ± 3,11	8,60 ± 3,26	0,286

*Tabella 3: Variabili psicometriche per campione totale e suddiviso in base al numero di sedute di TEC effettuate*

### 1.3 Farmacoterapia

Le analisi riguardanti la farmacoterapia sono state elaborate in due fasi: in un primo momento sono state studiate il numero di farmaci assunti e la dose media, su tutta la popolazione in oggetto; in un secondo tempo è stata analizzata ciascuna categoria di farmaci.

Il numero di farmaci prescritti mediamente a tutta la popolazione era di 4.19 (±1.18) principi attivi con un dosaggio medio (DDD) di 3.92 (±1.82). In particolare, la terapia antidepressiva si strutturava con un numero medio di prescrizioni di 1.38 (±0.78) e un dosaggio (DDD) di 1.56 (±1.14).

Mettendo a confronto la popolazione con BD e quella con MDD, è emersa una differenza statisticamente significativa tra gli anticonvulsivanti e stabilizzatori dell'umore assunti, sia in termini di numero che di dosi (DDD) dei principi attivi assunti (Tabella 5). Le restanti categorie farmacologiche, invece, non hanno presentato differenze.

	Overall	BD	MDD	p
<b>MADRS tot (N)</b>	212	40	172	
<b>MADRS tot</b>	33,37 ± 6,61	33,48 ± 6,74	33,35 ± 6,60	0,914
<b>BDI (N)</b>	62	6	56	
<b>BDI tot</b>	17,37 ± 6,30	16,17 ± 3,66	17,50 ± 6,53	0,626
<b>PANSS (N)</b>	147	32	115	
<b>PANSS P tot</b>	8,72 ± 3,97	7,67 ± 1,47	9,03 ± 4,39	0,083
<b>PANSS N tot</b>	25,04 ± 7,21	25,03 ± 6,37	25,04 ± 7,45	0,993
<b>PANSS G tot</b>	50,57 ± 11,16	49,48 ± 8,89	50,89 ± 11,75	0,527
<b>PANSS tot</b>	84,22 ± 17,83	81,56 ± 13,10	84,96 ± 18,92	0,343
<b>BPRS (N)</b>	68	6	62	
<b>BPRS tot</b>	56,35 ± 9,62	51,00 ± 4,34	56,87 ± 9,85	0,155
<b>MADRS - Qulity Four Factor Model (N)</b>	165	36	129	
<b>1. Sadness (±SD)</b>	9,27 ± 1,74	9,17 ± 1,54	9,29 ± 1,80	0,698
<b>2. Negative Thoughts (±SD)</b>	3,21 ± 1,83	2,58 ± 1,61	3,38 ± 1,85	0,020
<b>3. Detachment (±SD)</b>	12,26 ± 2,84	12,67 ± 2,95	12,15 ± 2,81	0,334
<b>4. Neurovegetative Symptoms (±SD)</b>	8,49 ± 3,23	9,25 ± 3,41	8,28 ± 3,16	0,112

*Tabella 5: Farmacoterapia per campione totale e suddiviso in base alla diagnosi*

Nel confronto tra il gruppo che ha eseguito un numero di sedute di TEC  $\geq 6$  e quella che ne ha eseguito un numero  $< 6$ , non sono emerse differenze statisticamente significative né per quanto riguarda il confronto su tutta la popolazione in esame, né per quello effettuato solo sui casi che assumevano i farmaci in oggetto di analisi (Tabella 6).

	Overall	Numero sedute TEC<6	Numero sedute TEC ≥6	p
Litio (DDD)	0.56 ± 0.23	0.398±0.093	0.59±0.24	0.083
Anticonvulsivanti, tutti (N)	1.07±0.26	1.17±0.41	1.06±0.24	0.354
Anticonvulsivanti, tutti (DDD)	0.54±0.41	0.83±0.71	0.49±0.33	0.062
Stabilizzatori dell'umore (N)	1.20±0.45	1.13±0.35	1.22±0.47	0.597
Stabilizzatori dell'umore (DDD)	0.60±0.34	0.495±0.26	0.62±0.35	0.331
Anticonvulsivanti e stabilizzatori dell'umore (N)	1.25±0.51	1.33±0.50	1.24±0.51	0.598
Anticonvulsivanti e stabilizzatori dell'umore (DDD)	0.66±0.41	0.77±0.62	0.64±0.37	0.375
Antiepilettici (N)	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	
Antiepilettici (DDD)	0.69±0.53	1.00±0.50	0.56±0.52	0.253
Antidepressivi (N)	1.57±0.63	1.52±0.64	1.58±0.63	0.664
Antidepressivi (DDD)	1.77±1.05	1.79±1.03	1.77±1.06	0.951
Antipsicotici (N)	1.33±0.54	1.47±0.70	1.31±0.50	0.217
Antipsicotici (DDD)	0.67±0.58	0.84±0.80	0.64±0.53	0.162
Benzodiazepine (N)	1.72±0.61	1.79±0.63	1.70±0.611	0.512
Benzodiazepine (DDD)	1.84±1.13	2.02±1.13	1.81±1.13	0.366
Totale Farmaci (DDD)	3.92 ± 1.82	3.99±1.80	3.90±1.83	0.798
Totale Farmaci (N)	4.19±1.18	4.09±1.17	4.21±1.18	0.614

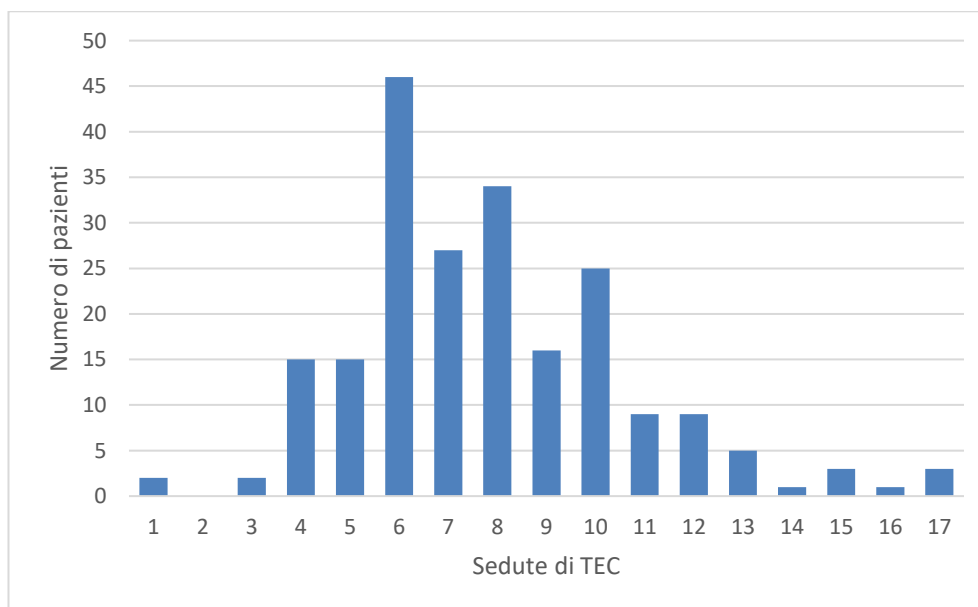
*Tabella 6: Farmacoterapia per campione totale e suddiviso in base al numero di sedute TEC effettuate*

#### 1.4 Parametri tecnici sulla terapia elettroconvulsivante

Considerando i 213 casi, il numero di sedute di terapia elettroconvulsivante effettuate mediamente durante il ricovero è stato di 7.85 ( $\pm 2.82$ ); andando da un minimo di 1 sessione ad un massimo di 17, con una moda di 6 e una media di 8 sedute. Inoltre, sono stati valutati la media dell'impedenza statica (in Ohm) misurata: 1629,49 ( $\pm 368,49$ ); la media della scarica dello stimolo utilizzata (in percentuale): 53,61% ( $\pm 15,74$ ); la durata della convulsione media (in sec) 50,25 ( $\pm 21,36$ ) e l'indice di soppressione post-ictale medio (in %): 69,93 ( $\pm 14,22$ ) (Tabella 7).

Numero sedute TEC	Frequenze	% del Totale	% Cumulata
1	2	0,9%	0,9 %
2	0	0	0,9%
3	2	0,9%	1,9 %
4	15	7,0%	8,9 %
5	15	7,0%	16,0 %
6	46	21,6%	37,6 %
7	27	12,7%	50,2 %
8	34	16,0%	66,2 %
9	16	7,5%	73,7 %
10	25	11,7%	85,4 %
11	9	4,2%	89,7 %
12	9	4,2%	93,9 %
13	5	2,3%	96,2 %
14	1	0,5%	96,7 %
15	3	1,4%	98,1 %
16	1	0,5%	98,6 %
17	3	1,4%	100,0 %

**Tabella 7:** Frequenze del numero di sedute di TEC



**Figura 1:** Frequenza del numero di sedute di TEC

Ognuno di questi parametri è stato poi calcolato a gruppi di tre sedute: per le prime tre sedute di terapia elettroconvulsivante, poi per le sedute dalla quarta alla sesta e infine dalla settima alla nona.

Le analisi non hanno trovato differenze statisticamente significative tra i gruppi di pazienti differenziati in base al numero di sedute di TEC svolte.

È stata, invece, osservata una differenza tra i gruppi divisi in base al tipo di depressione a riguardo dell'indice di soppressione post-ictale medio: esso era di 71,51 ( $\pm 12,62$ ) per i pazienti con depressione unipolare e di 62,79 ( $\pm 18,44$ ) nei pazienti con depressione bipolare. Questo dato veniva poi confermato sia nelle osservazioni sulle prime tre sedute di TEC (S1-S3) che S4-S6.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi che venivano differenziati in base al numero di sedute di TEC.

	Overall	BD	MDD	p	Numero sedute TEC <6	Numero sedute TEC $\geq 6$	p
<b>Numero di sedute TEC</b>	7,85 $\pm$ 2,82	7,58 $\pm$ 3,13	7,91 $\pm$ 2,75	0,495	4,21 $\pm$ 1,01	8,54 $\pm$ 2,50	<.001
<b>Impedenza statica media (Ohm)</b>	1629,49 $\pm$ 368,49	1671,24 $\pm$ 361,82	1620,02 $\pm$ 370,37	0,435	1587,13 $\pm$ 712,50	1637,0 $\pm$ 365,0	0,482
<b>Scarica dello stimolo media (%)</b>	53,61 $\pm$ 15,74	51,22 $\pm$ 15,90	54,16 $\pm$ 15,70	0,294	52,0573 $\pm$ 16,85	53,89 $\pm$ 15,56	0,545
<b>Durata della convulsione media (Sec)</b>	50,25 $\pm$ 21,36	53,71 $\pm$ 28,26	49,48 $\pm$ 19,52	0,270	55,33 $\pm$ 28,24	49,40 $\pm$ 19,94	0,160
<b>Indice di soppressione postictale medio (%)</b>	69,93 $\pm$ 14,22	62,79 $\pm$ 18,44	71,51 $\pm$ 12,62	<.001	71,51 $\pm$ 16,31	69,66 $\pm$ 13,87	0,511
<b>Impedenza statica media S1-S3 (Ohm)</b>	1633,74 $\pm$ 431,71	1629,15 $\pm$ 443,28	1634,79 $\pm$ 430,36	0,941	1598,18 $\pm$ 411,184	1640,1 $\pm$ 436,0	0,614
<b>Scarica dello stimolo media S1-S3 (%)</b>	47,62 $\pm$ 17,12	45,26 $\pm$ 15,58	48,16 $\pm$ 17,45	0,340	50,31 $\pm$ 17,40	47,14 $\pm$ 17,07	0,336
<b>Durata della convulsione media S1-S3 (Sec)</b>	51,03 $\pm$ 29,05	57,13 $\pm$ 40,62	49,68 $\pm$ 25,76	0,153	53,24 $\pm$ 26,67	50,66 $\pm$ 29,48	0,654
<b>Indice di soppressione postictale medio S1-S3 (%)</b>	69,50 $\pm$ 19,40	61,80 $\pm$ 25,94	71,21 $\pm$ 17,26	0,007	72,04 $\pm$ 18,30	69,07 $\pm$ 19,59	0,439
<b>Impedenza statica media S4-S6 (Ohm)</b>	1626,37 $\pm$ 427,77	1703,15 $\pm$ 403,67	1609,66 $\pm$ 432,16	0,229	1595,75 $\pm$ 480,25	1631,1 $\pm$ 420,2	0,685
<b>Scarica dello stimolo media S4-S6 (%)</b>	54,90 $\pm$ 16,14	53,24 $\pm$ 16,79	55,26 $\pm$ 16,03	0,491	57,14 $\pm$ 17,40	54,55 $\pm$ 15,96	0,431
<b>Durata della convulsione media S4-S6 (Sec)</b>	50,99 $\pm$ 32,32	50,07 $\pm$ 41,81	51,19 $\pm$ 30,06	0,852	61,80 $\pm$ 43,58	49,43 $\pm$ 30,06	0,062
<b>Indice di soppressione postictale medio S4-S6 (%)</b>	69,06 $\pm$ 17,41	60,96 $\pm$ 18,51	70,75 $\pm$ 16,74	0,002	68,67 $\pm$ 17,15	69,12 $\pm$ 17,49	0,900
<b>Impedenza statica media S7-S9 (Ohm)</b>	1632,17 $\pm$ 386,90	1725,45 $\pm$ 301,23	1613,68 $\pm$ 400,28	0,217	NaN	1632,1 $\pm$ 386,9	NaN
<b>Scarica dello stimolo media S7-S9 (%)</b>	58,93 $\pm$ 17,70	58,71 $\pm$ 19,30	58,98 $\pm$ 17,46	0,949	NaN	58,93 $\pm$ 17,70	NaN
<b>Durata della convulsione media S7-S9 (Sec)</b>	47,30 $\pm$ 35,44	55,64 $\pm$ 56,45	45,62 $\pm$ 29,58	0,228	NaN	47,300 $\pm$ 35,43	NaN
<b>Indice di soppressione postictale medio S7-S9 (%)</b>	72,08 $\pm$ 18,24	68,80 $\pm$ 16,81	72,74 $\pm$ 18,52	0,357	NaN	72,08 $\pm$ 18,23	NaN

**Tabella 8: Parametri tecnici sulla TEC**

## 2. Effetto della terapia elettroconvulsivante (TEC)

Tramite le analisi sopra descritte, si è visto che il punteggio MADRS totale medio descritto all'inizio del ricovero (T0) era di 33.61, mentre quello alla fine del ricovero (T1) era sceso a 8.62, che diventava di 13.60 alla visita di follow-up un mese dopo la dimissione (T2). Si è quindi constatato che il 92,5% dei pazienti ha presentato una risposta a T1, mentre il 65,3% aveva avuto una remissione. A T2 la risposta è stata mantenuta nel 67% dei casi analizzati, invece la remissione nel 48,5%.

In particolare, nei pazienti con depressione bipolare, il punteggio MADRS totale medio a T0 era di 33,43, che diminuiva a T1 con una media di 7,50 e a T2 di 10,79. Per i pazienti con depressione unipolare il punteggio medio a T0 era di 33,64, a T1 8,81 e a T2 di 14,09. Non vi era dunque una differenza significativa tra il miglioramento del punteggio MADRS totale tra il gruppo dei pazienti con MDD e quello con BD.

### 2.1 Test ANOVA a misure ripetute

Per quanto concerne gli outcome analizzati tramite il test ANOVA a misure ripetute, si è osservato che sia il punteggio totale MADRS che i vari fattori del modello a 4 fattori dimostravano un miglioramento significativo sia a T1 che a T2. Nello studio in oggetto sono state considerate sia variabili di raggruppamento (*between*) che variabili relative alle singole osservazioni (*within*).

	T0	se	T1	se	T2	se	p	$\eta^2$
<b>MADRS TOT</b>	33.61	0.69	8.62	0.61	13.60	1.29	<0.001	0.598
(n)	178		174		97			
<b>MADRS – Modello a 4 fattori</b>								
<b>“Sadness”</b>	9.31	0.29	2.00	0.35	2.44	0.46	<0.001	0.721
(n)	141		134		35			
<b>“Negative Thoughts”</b>	3.25	0.28	0.69	0.17	0.53	0.16	<0.001	0.537
(n)	141		134		35			
<b>“Detachment”</b>	11.91	0.50	3.38	0.37	3.41	0.61	<0.001	0.671
(n)	141		134		35			
<b>“Neurovegetative Symptoms”</b>	9.37	0.65	2.12	0.48	3.09	0.52	<0.001	0.522
(n)	141		134		35			



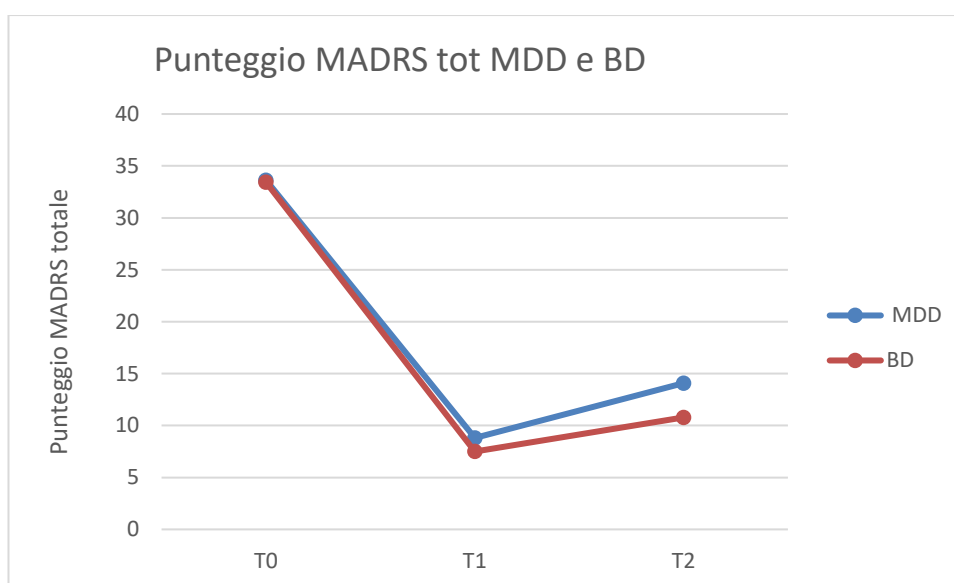
**Tabella 9:** Medie marginali stimate per i 3 timepoints con ANOVA a misure ripetute

### 2.1.1 MADRS totale

È stato effettuato il test ANOVA a misure ripetute ponendo come misure ripetute il punteggio totale della MADRS a T0, T1 e T2, perciò utilizzando tre livelli di MR.

È stato eseguito il test di sfericità (per verificare che la varianza fra le misure ripetute tenda ad essere costante) che ha riscontrato per MADRS totale una W di Mauchly = 0.719 ( $p < 0.001$ ), rendendo quindi necessaria la Correzione della Sfericità tramite Greenhouse-Geisser.

È stato rilevato una riduzione statisticamente significativa del punteggio MADRS totale:  $F(1.56, 145.24) = 137.54$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.441$ . Non è stata osservata una correlazione significativa tra la diminuzione del punteggio MADRS totale e l'appartenenza ad un diverso gruppo diagnostico:  $F(1.56, 145.24) = 0.456$ ,  $p = 0.586$ .



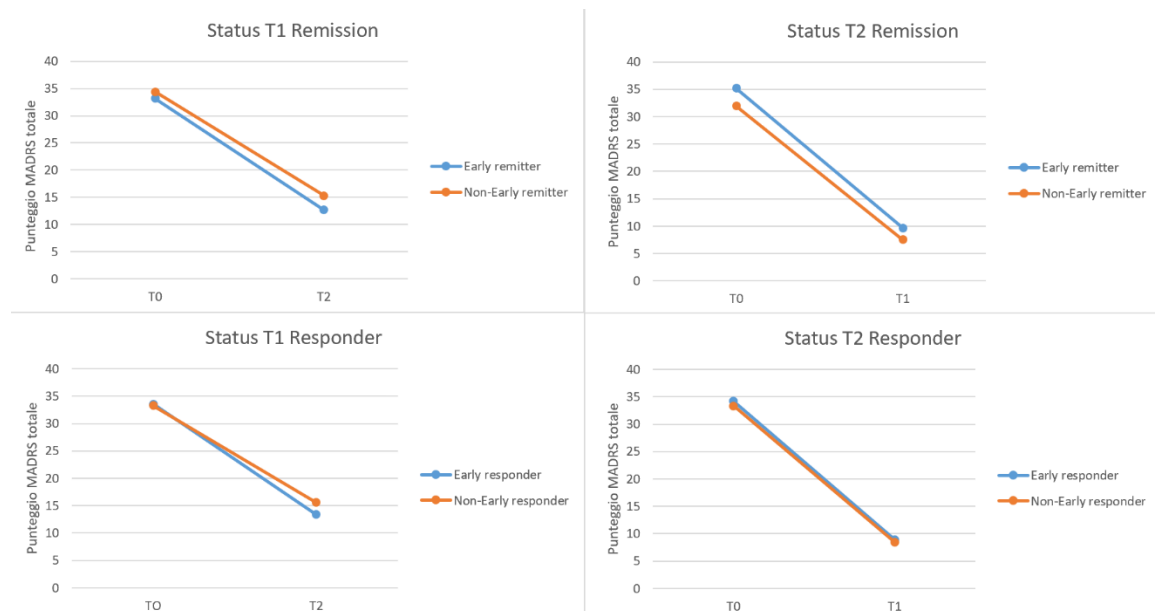
**Figura 2:** Efficacia della TEC: punteggio MADRS totale in pazienti con MDD e BD

In seguito, è stato svolto un test ANOVA a misure ripetute usando come misure il punteggio totale della MADRS a T0 e T2 e ponendo come variabile categoriale lo status di “early-responder” a T1. In questo caso effettuare un test di sfericità non è stato necessario, perché le misure ripetute avevano solamente due livelli, perciò, per definizione, l’assunzione di sfericità è sempre soddisfatta. Il miglioramento del punteggio MADRS totale tra T0 e T2 è stato significativo  $F(1,93) = 68.05$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.216$ .

È stato svolto un test ANOVA a misure ripetute ponendo come misure ripetute il punteggio totale della MADRS a T0 e T2 e ponendo come variabile categoriale lo status di “*early-remitter*” a T1 e si è osservato un miglioramento del punteggio MADRS totale tra T0 e T2 significativo:  $F(1,93) = 218.60$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.470$ . Non è stato necessario condurre un test di sfericità in questo caso.

È stato svolto un test ANOVA a misure ripetute ponendo come misure il punteggio totale della MADRS a T0 e T1 e usando come variabile categoriale lo status di “*early-responder*” o “*non early-responder*” a T2. Non è stato necessario condurre un test di sfericità in questo caso. La riduzione del punteggio totale MADRS tra T0 e T1 è stata significativa:  $F(1,93) = 859.23$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.775$ .

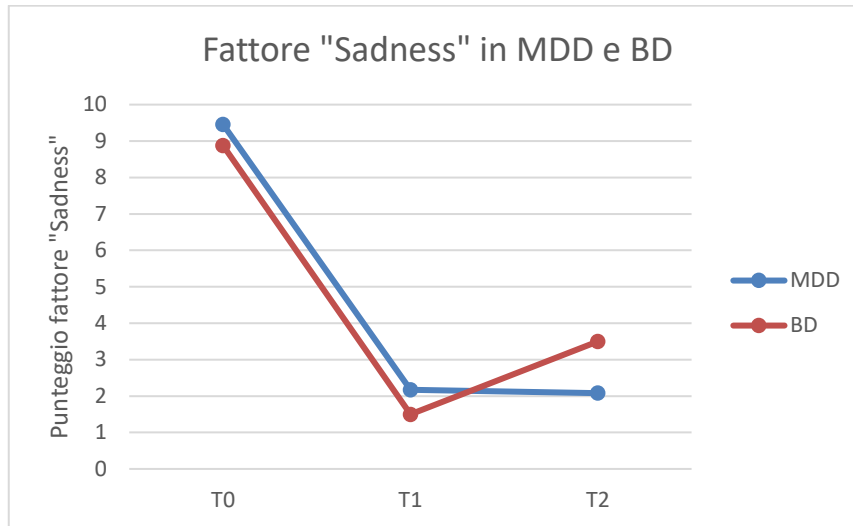
È stato svolto un test ANOVA a misure ripetute utilizzando come misure il punteggio totale della MADRS a T0 e T1 e ponendo come variabile categoriale lo status di remissione sintomatologica a T2. Non è stato necessario condurre un test di sfericità. La riduzione del punteggio MADRS totale tra T0 e T1 è stata significativa:  $F(1,93) = 973.59$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.795$ . Anche la remissione a T2 con  $F(1,93) = 7.10$ ,  $p = 0.009$ ,  $\eta^2 = 0.009$  è risultata significativa.



**Figura 3:** Efficacia della TEC: status a T1 e T2: remissione o risposta per il punteggio MADRS totale

### 2.1.2 MADRS Four-factor Model, Sadness

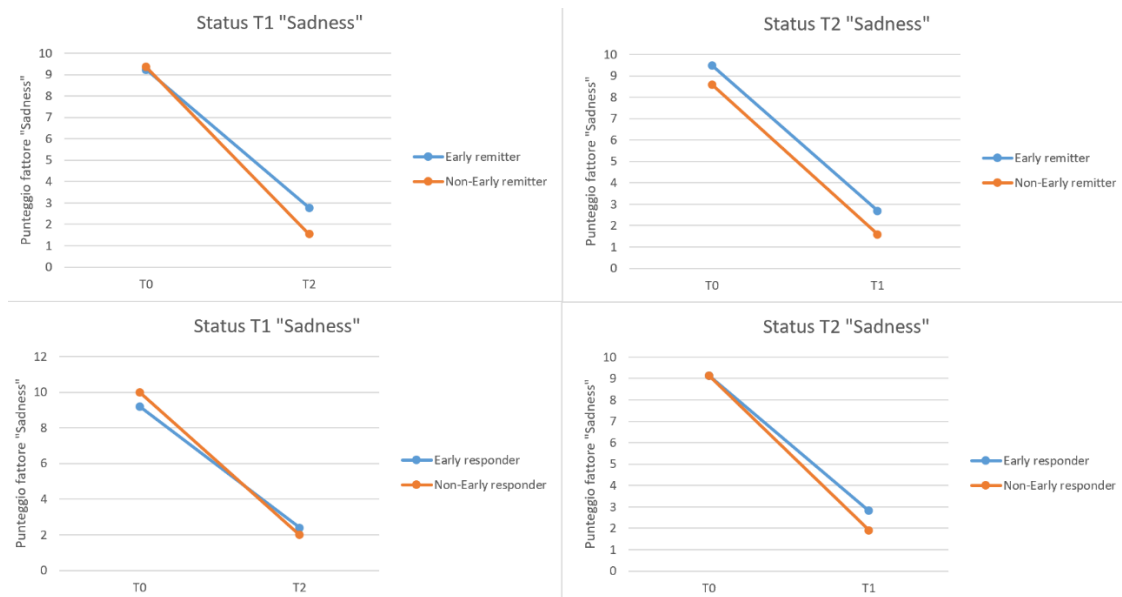
Analizzando il punteggio del fattore “Sadness” è stato dimostrato un miglioramento significativo sui tre livelli:  $F(1.52, 45.47) = 94.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.647$ . Si è osservato che il gruppo diagnostico non influenza la riduzione del punteggio.



**Figura 4:** Fattore “Sadness” in pazienti con MDD e BD

Ponendo come variabile di raggruppamento la risposta a T1 e riducendo a due livelli (T0 e T2) la variabile da esaminare, non è stata osservata una differenziazione del miglioramento obiettivo, ovvero la riduzione del punteggio del fattore “Sadness” è rimasta significativa  $F(1,31) = 83.12$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.497$ ; senza ottenere una differenza significativa tra i soggetti con *responder/non responder* a T1 ( $p = 0.851$ ).

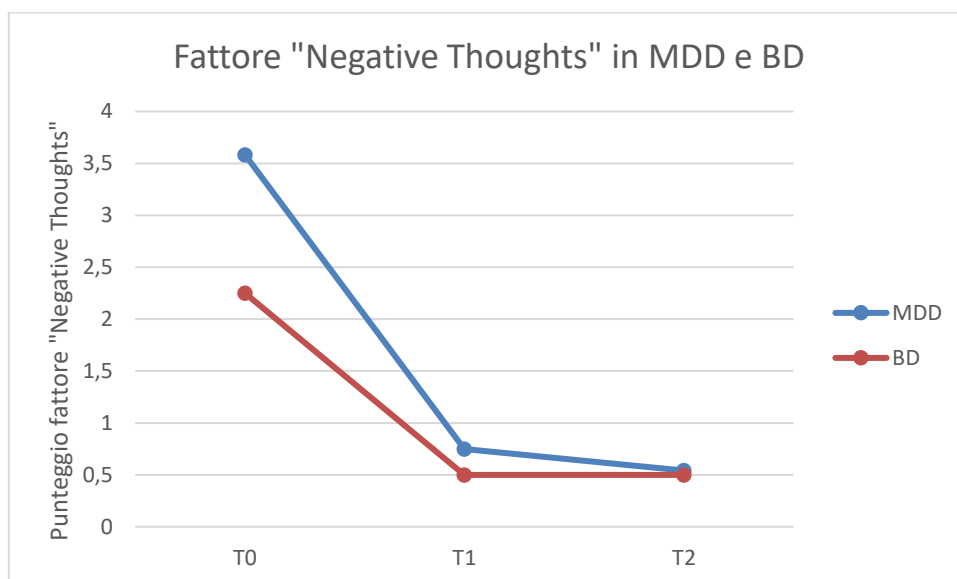
Le stesse considerazioni possono essere riproposte riguardo al miglioramento tra T0 e T1:  $F(1,55) = 456.10$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.730$ , ponendo come variabile di raggruppamento la risposta a T2: MR Fattore 1 + Status T2  $F(1,55) = 2.06$ ;  $p = 0.157$ ; Status T2  $F(1,55) = 1.01$ ;  $p < 0.320$ .



**Figura 5:** Efficacia della TEC: status a T1 e T2: remissione o risposta, differenze sul fattore "Sadness"

### 2.1.3 MADRS Four-factor Model, Negative Thoughts

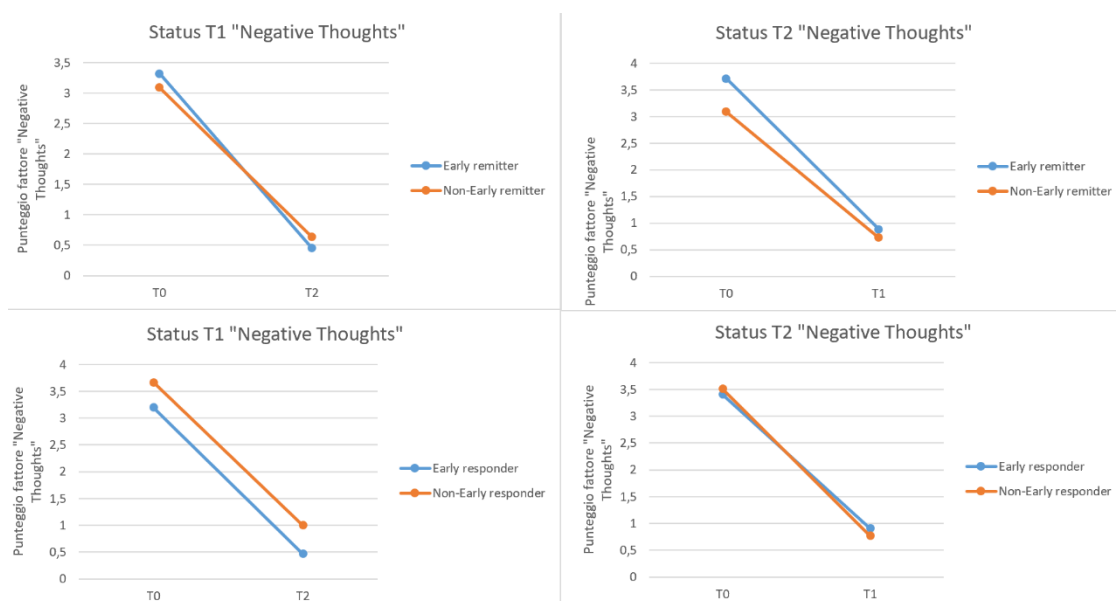
È stato svolto il test ANOVA a misure ripetute sul punteggio del fattore 2, "Negative Thoughts", che ha dimostrato un miglioramento significativo sui tre livelli  $F(1.59, 47.61) = 36.80$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.406$ . Si è resa necessaria la correzione di Greenhouse-Geisser per la violazione del Test di Sfericità:  $W$  di Mauchly = 0.740,  $p = 0.013$ . Da queste analisi è risultato che la presenza di una depressione di tipo unipolare rispetto ad una di tipo bipolare non porta ad una differenziazione del miglioramento né entro i soggetti  $F(1,30) = 3.44$ ,  $p = 0.073$ ; né in relazione alle misure ripetute  $F(1.59, 47.61) = 2.41$ ;  $p = 0.111$ .



**Figura 6:** Fattore “Negative Thoughts” in pazienti con MDD e BD

Ponendo come variabile “*between*” la risposta a T1, riducendo a due livelli (T0 e T2) la variabile da esaminare, la variazione del punteggio del fattore “*Negative Thoughts*” della MADRS è rimasta statisticamente significativa  $F(1,31) = 28.49$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.280$ .

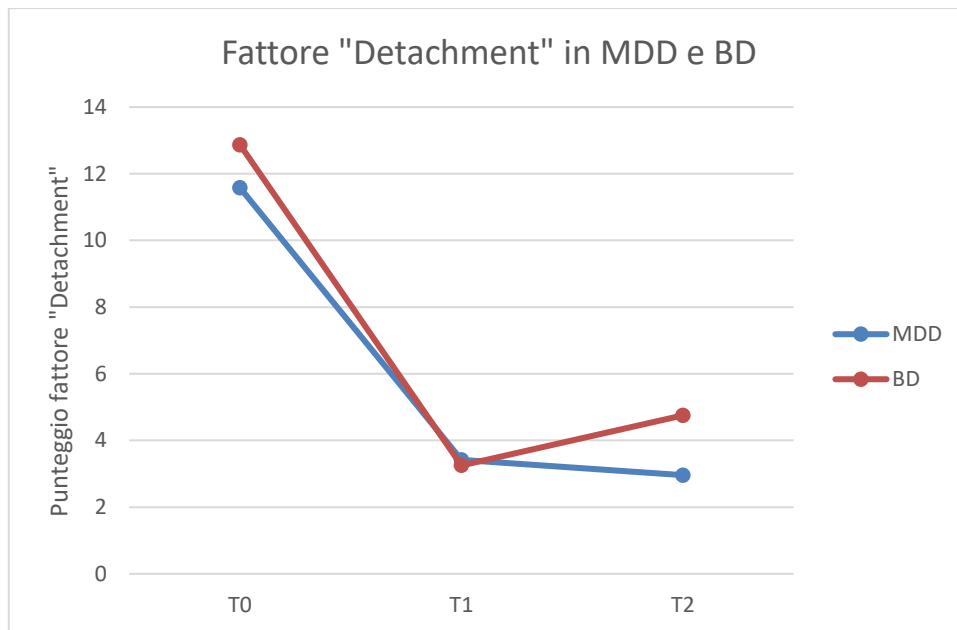
Le stesse considerazioni possono essere effettuate sul miglioramento del punteggio tra T0 e T1, ponendo come variabile di raggruppamento la risposta a T2. Il miglioramento del secondo fattore resta significativo:  $F(1,55) = 121.43$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.483$ . Non è stata osservata una relazione in base allo status di *responder* o *non responder* a T2 ( $F(1,55) = 0.261$ ;  $p = 0.612$ ).



**Figura 7:** Efficacia della TEC: status a T1 e T2: remissione o risposta, differenze sull fattore “Negative Thoughts”

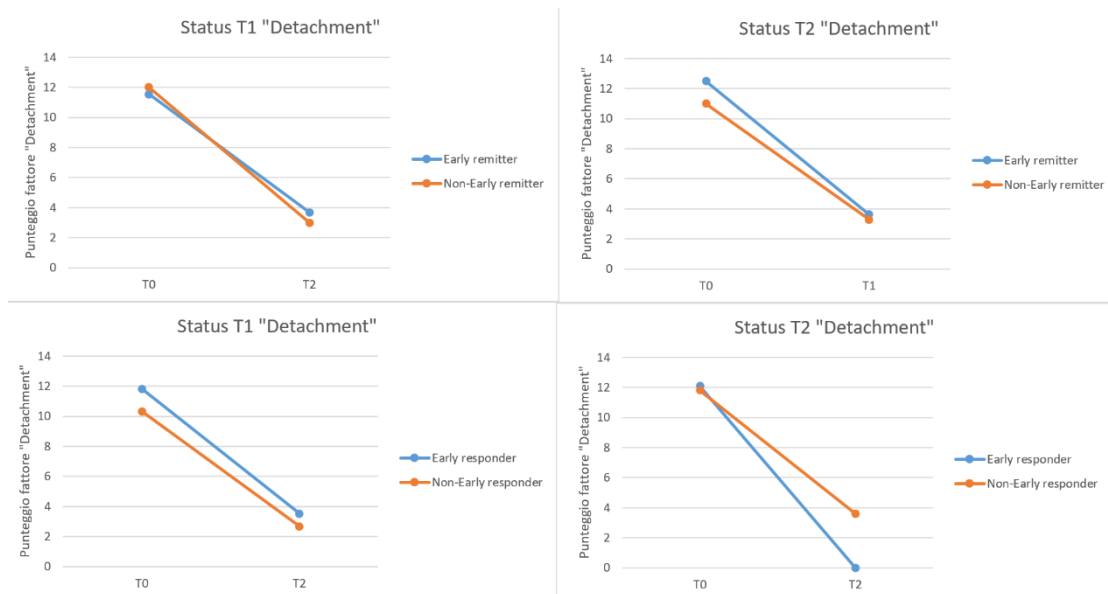
#### 2.1.4 MADRS Four-factor Model, Detachment

Effettuando il test ANOVA sul fattore distacco “*Detachment*” è stato dimostrato un miglioramento significativo sui 3 livelli  $F(2,60) = 81.1$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.612$ . È stato svolto il test di Sfericità che non è risultato statisticamente significativo. Non c’è, dunque, una correlazione tra gruppo diagnostico e il miglioramento di questo fattore:  $F(2,60) = 0.842$ ;  $p = 0.436$ .



**Figura 8:** Fattore “Detachment” in pazienti con MDD e BD

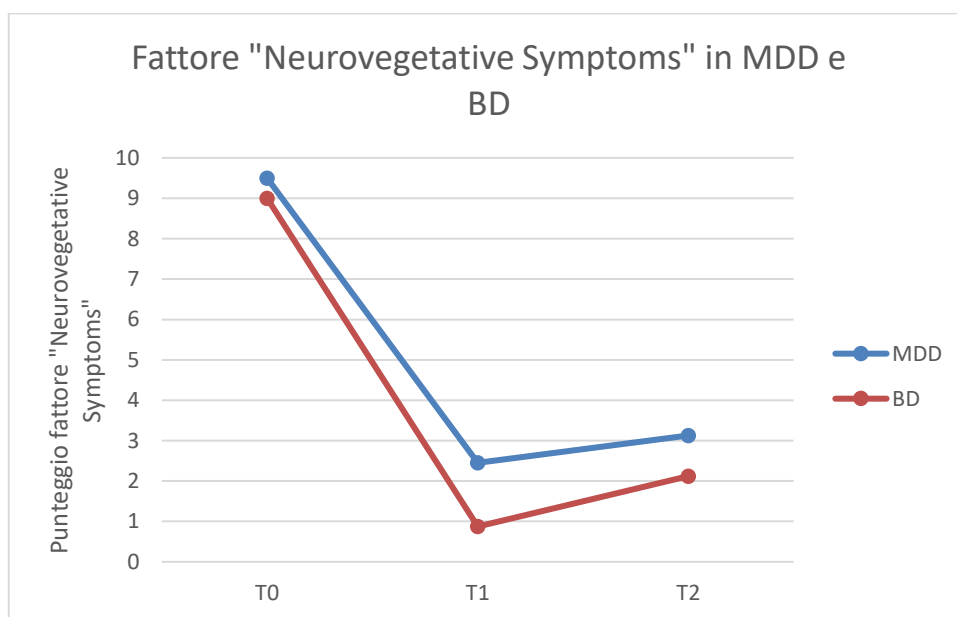
Ponendo come variabile di raggruppamento la risposta a T1 e riducendo a due livelli (T0 e T2) la variabile da esaminare, la diminuzione del punteggio del terzo fattore della MADRS è rimasta significativa:  $F(1,31) = 38.56$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.341$ . Non si è osservata una differenziazione del miglioramento obiettivato in base allo status di “early responder”:  $F(1,31) = 0.0607$ ;  $p = 0.807$ . L’effetto tra i soggetti “early responder”/“non-early responder” non è stato significativo ( $p = 0.439$ ). Possono essere fatte considerazioni simili per il miglioramento tra T0 e T1 del terzo fattore:  $F(1,55) = 346.63$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.711$ . Il modello misto, utilizzando come variabile di raggruppamento la risposta a T2 per questo fattore, non ha portato a significatività statistica:  $F(1,55) = 0.395$ ;  $p = 0.532$ .



**Figura 9:** Efficacia della TEC: status a T1 e T2: remissione o risposta, differenze sul fattore "Detachment"

### 2.1.5 MADRS Four-factor Model, Neurovegetative Symptoms

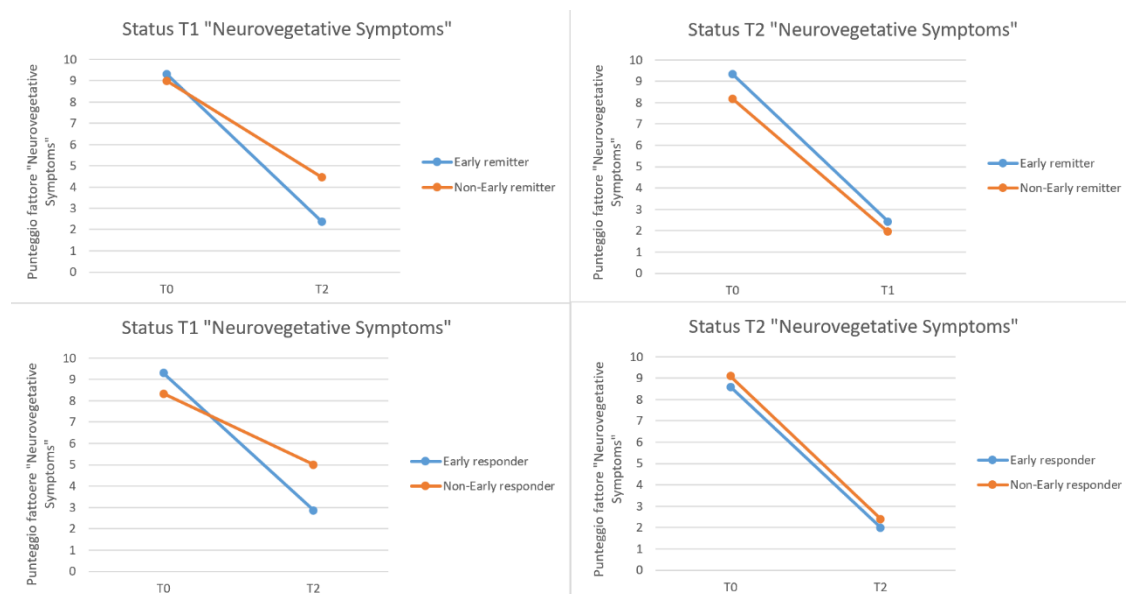
È stato dimostrato anche per quanto concerne i sintomi neurovegetativi un miglioramento significativo sui 3 livelli analizzati  $F(2,60) = 55.419$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.461$  tramite test ANOVA. Il Test di Sfericità eseguito non è risultato significativo ( $p = 0.107$ ). Non si è assistito ad un miglioramento in base al gruppo diagnostico depressione unipolare o bipolare.



**Figura 10:** Fattore "Neurovegetative Symptoms" in pazienti con MDD e BD

Ponendo come variabile di raggruppamento lo status “*early-responder*” / “*non early-responder*” a T1 e riducendo a due livelli (T0 e T2) la variabile da esaminare, è rimasto statisticamente significativo la variazione del punteggio del fattore MADRS riguardante i sintomi neurovegetativi  $F(1,31) = 19.38, p < 0.001, \eta^2 = 0.154$ . Anche in questo caso non è stata riscontrata una differenza del miglioramento obiettivato in base alla relazione tra status di risposta a T1 e MR Fattore 4  $F(1,31) = 1.95; p = 0.172$ .

Le stesse considerazioni possono essere fatte riguardo al miglioramento tra T0 e T1 ( $F(1,55) = 150.39, p < 0.001, \eta^2 = 0.549$ ). Ponendo come variabile di raggruppamento la risposta a T2 non sono stati osservati cambiamenti significativi nel modello (MR Fattore 4\*Status T2  $F(1,55) = 0.0077; p = 0.931$ ).



**Figura 11:** Efficacia della TEC: status a T1 e T2: remissione o risposta, differenze sul fattore “*Neurovegetative symptoms*”



## DISCUSSIONE

Le analisi che sono state effettuate hanno confermato i dati presenti in letteratura riguardanti l'efficacia della terapia elettroconvulsivante nel trattamento degli episodi depressivi [182].

In particolare, usando come scala di valutazione dei sintomi il punteggio MADRS totale, è stato riscontrato un tasso di risposta nel 92,5% dei casi a T1, che si è mantenuto nel 67% del campione analizzato a T2. La remissione dei sintomi è stata osservata nel 65,3% del totale dei casi a T1 e si è mantenuta nel 48,5% del totale a T2.

Queste percentuali di risposta e remissione obiettivati nel nostro studio osservazionale appaiono maggiori rispetto a quanto ottenuto in generale dalla letteratura, nella quale vengono descritti tassi di risposta nel 80% dei casi [241] e di remissione nel 60-65% [239, 240]. Questo potrebbe essere spiegabile grazie ad alcune caratteristiche presentate dal nostro campione: il frequente utilizzo della stimolazione bitemporale, il quale è stato constatato essere generalmente più efficace rispetto alla stimolazione monotemporale [182] (sebbene porti ad un aumento degli effetti collaterali di tipo cognitivo); ma anche ad un'alta prevalenza dei sintomi psicotici, a corredo dei sintomi depressivi.

Secondo la letteratura, il tasso di risposta per quanto riguarda la terapia farmacologica con antidepressivi nel MDD è del 42-53% [183], valori sostanzialmente più bassi rispetto a quanto obiettivato con la terapia elettroconvulsivante. Revisioni sistematiche e meta-analisi confermano la maggior efficacia del trattamento elettroconvulsivante rispetto alla terapia antidepressiva farmacologica [182, 232]. La TEC, dunque, è più efficace nel trattamento della depressione rispetto agli antidepressivi, ed è anche molto utile nella notevole parte di pazienti che non hanno risposta a diversi trattamenti antidepressivi [184, 185].

Il punteggio MADRS totale descritto a T0 di 33.61 è sceso a 8.62 a T1 e 13.60 ad un mese dalla fine del trattamento. Inoltre, sia il punteggio MADRS totale che le varie subscale del modello a quattro fattori hanno dimostrato un miglioramento significativo ai *timepoints* analizzati, come evidenziato tramite il test ANOVA a misure ripetute.

In accordo con la letteratura internazionale [233, 234, 235], non si è assistito ad un differente miglioramento, rispetto all'efficacia della TEC stabilita sul campione totale, in base al gruppo diagnostico depressione unipolare o bipolare, né per quanto riguarda il punteggio totale MADRS, né per le sottoscale analizzate. Dunque, la diagnosi di disturbo bipolare non implica una differente risposta o remissione rispetto a quanto raggiunto dai pazienti con disturbo depressivo maggiore. Solamente uno studio [236] di P. Medda et al. aveva rilevato una miglior risposta alla terapia elettroconvulsivante nei pazienti con depressione unipolare rispetto a quelli con depressione bipolare, i quali tendevano a mostrare una sintomatologia maniacale e psicotica residua. Tuttavia, questo non è stato confermato dal nostro studio.

È stata osservata una differenza tra i gruppi divisi in base al tipo di depressione riguardante l'indice di soppressione post-ictale medio, il quale risultava significativamente più basso nei pazienti con diagnosi di disturbo bipolare, ma questo dato è spiegato dalla differente terapia dei due gruppi: i pazienti con BD assumono più anticonvulsivanti, i quali peggiorano questo indice, che si ritiene correlato positivamente alla probabilità di efficacia terapeutica [156, 157]. La restimolazione è, infatti, consigliata se il PSI è inferiore all'80% [158].

Non si è riscontrata una differente efficacia nemmeno in base alla divisione del gruppo in base allo status di remitter o responder, sia a T1 che a T2. Dunque, non c'è stata una differente prognosi per quanto riguarda lo status a T2 tra i pazienti che hanno raggiunto una risposta a T1 e quelli che hanno raggiunto la remissione. Questo dato risulta in parte discorde rispetto a quanto presente in alcuni studi precedenti, infatti, in questo campo i dati suggeriscono che il conseguimento di una remissione sintomatologica precoce risulti essere un fattore prognostico positivo nel mantenimento della stessa [187].

Bisogna, in ogni caso, tenere in considerazione che, come precedentemente spiegato, le nostre analisi sono state condotte sul campione di pazienti che avevano effettuato un numero di sedute di TEC maggiore di sei; perciò, si è andati ad esaminare una popolazione differente rispetto al campione analizzato nei lavori precedenti: Lin et al. [187] infatti avevano preso in considerazione pazienti che avevano raggiunto la remissione sintomatologica in seguito all'esecuzione di

massimo 6 sedute di terapia elettroconvulsivante. Questa valutazione potrebbe rendere ragione della apparente differente conclusione alla quale si è giunti.

In ogni caso, anche un altro studio di Chen F. et al. avevano identificato il caso di una paziente che aveva iniziato a manifestare segni di un miglioramento clinico solamente dopo l'undicesima seduta di TEC [237].

Secondo le linee guida del *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, per il trattamento degli episodi depressivi, il numero di sedute di terapia elettroconvulsivante varia in base alla responsività del paziente [188] e, secondo la *American Psychiatric Association*, il trattamento dev'essere, generalmente, sospeso nel momento in cui viene raggiunta la remissione sintomatologica, oppure nel caso in cui non si sia assistito ad un miglioramento per più di due sedute consecutive [170]. L'equipe della APA ha identificato come tra 6 e 12 il numero di sedute ottimale per il trattamento di un episodio depressivo. Tuttavia, la letteratura non è unanime a proposito di questo ambito: alcuni autori, infatti, propongono l'interruzione delle sedute di terapia elettroconvulsivante entro le 6 sedute, se non ci sono miglioramenti [189], mentre suggeriscono una continuazione del trattamento solamente nel caso in cui vi sia un miglioramento.

## LIMITI DELLO STUDIO E PROSPETTIVE FUTURE

Lo studio si è esteso retrospettivamente per un ampio ventaglio temporale di circa 20 anni (dal 2003 al 2022): questa numerosità campionaria ha portato ad avere un'ampia visione degli effetti della terapia elettroconvulsivante nel panorama italiano. Tuttavia, ciò presenta lo svantaggio di aver aumentato l'eterogeneità del campione, soprattutto per quanto concerne le tecniche utilizzate. Nel corso di questi vent'anni si è inevitabilmente assistito alle modifiche tecniche di esecuzione della terapia elettroconvulsivante passando da *device* a erogazione di corrente sinusoidale a macchinari con corrente ultra-breve.

Tra i principali limiti dello studio si può rilevare anche la mancata conoscenza dei motivi che hanno condotto alla cessazione del trattamento elettroconvulsivante, ovvero se il termine di quest'ultimo sia stato determinato dal raggiungimento del beneficio clinico auspicato, oppure da eventuali effetti avversi.

Non da ultimo, il follow-up post-trattamento si è limitato a un mese, lasciando irrisolto l'approfondimento dell'efficacia della terapia elettroconvulsivante nel lungo termine.

Tra gli obiettivi futuri ci potrebbe essere l'estensione del periodo di follow-up post-dimissione per verificare l'efficacia nel lungo termine e l'eventuale necessità di effettuare sedute di mantenimento, oltre che ulteriori valutazioni statistiche di sottogruppo.

## CONCLUSIONI

In conclusione, nonostante la fama negativa legata all'abuso che ne è stato fatto in passato e alle rappresentazioni dei media, la terapia elettroconvulsivante si conferma essere efficace sia nella depressione unipolare che bipolare. Certamente, è un intervento più invasivo rispetto al trattamento con la terapia farmacologica, e non privo di effetti collaterali, i quali sono principalmente legati all'utilizzo dell'anestesia generale e si risolvono spontaneamente nella maggioranza dei casi, senza comportare un danno organico.

In questo studio è stato ribadito come la TEC possa portare ad elevati tassi di risposta e a buoni tassi di remissione, le quali sono state mantenute nella maggior parte dei casi anche nella visita di follow-up, sia nei pazienti *remitter* sia in quelli *responder*, e sono risultati essere maggiori rispetto alla terapia con antidepressivi. Come ogni intervento è necessario, ovviamente, valutare rischi e benefici, ma viene dimostrato come, grazie anche al miglioramento delle tecniche e all'utilizzo della stimolazione bilaterale, facendone un uso congruo, per molti pazienti può essere un salvavita.

## BIBLIOGRAFIA

1. Guidetti, V. (2016). *Fondamenti di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza*. Il mulino.
2. de Graaf R, Bijl RV, Spijker J, Beekman AT, Vollebergh WA. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders--findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2003 Jan;38(1):1-11.
3. Whitaker A, Johnson J, Shaffer D, Rapoport JL, Kalikow K, Walsh BT, Davies M, Braiman S, Dolinsky A. Uncommon troubles in young people: prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a nonreferred adolescent population. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 May;47(5):487-96.
4. Reinherz HZ, Giaconia RM, Pakiz B, Silverman AB, Frost AK, Lefkowitz ES. Psychosocial risks for major depression in late adolescence: a longitudinal community study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993 Nov;32(6):1155-63.
5. Merikangas KR, Low NC. The epidemiology of mood disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2004 Dec;6(6):411-21.
6. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999 Jun;156(6):837-41.
7. Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Kaplan, H. (2017). *Sinossi di Psichiatria*. Piccin.
8. Gershon ES, Bunney WE Jr, Leckman JF, Eerdewegh M, DeBauche BA. The inheritance of affective disorders: a review of data and of hypotheses. *Behav Genet*. 1976 Jul;6(3):227-61.
9. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003 Jul 18;301(5631):386-9.
10. Fabbri C, Marsano A, Serretti A. Genetics of serotonin receptors and depression: state of the art. *Curr Drug Targets*. 2013 May 1;14(5):531-48.
11. Seripa D, Pilotto A, Paroni G, Fontana A, D'Onofrio G, Gravina C, Urbano M, Cascavilla L, Paris F, Panza F, Padovani A, Pilotto A. Role of the serotonin transporter gene locus in the response to SSRI treatment of major depressive disorder in late life. *J Psychopharmacol*. 2015 May;29(5):623-33.
12. Smits KM, Smits LJ, Peeters FP, Schouten JS, Janssen RG, Smeets HJ, van Os J, Prins MH. The influence of 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene on treatment effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depressive patients. *Psychiatr Genet*. 2008 Aug;18(4):184-90.

13. Smits KM, Smits LJ, Schouten JS, Stelma FF, Nelemans P, Prins MH. Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2004 May;9(5):433-41.
14. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):598-607.
15. Liu W, Ge T, Leng Y, Pan Z, Fan J, Yang W, Cui R. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast*. 2017;2017:6871089.
16. Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*. 2011 Nov 1;25(11):913-31.
17. Surget A, Tanti A, Leonardo ED, Laugeray A, Rainer Q, Touma C, Palme R, Griebel G, Ibarguen-Vargas Y, Hen R, Belzung C. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. *Mol Psychiatry*. 2011 Dec;16(12):1177-88.
18. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*. 2008 Nov;13(11):993-1000.
19. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Birmphohl F, Niehaus L, Boeker H, Northoff G. 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. *Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15;63(4):369-76.
20. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen MG, Placentino A, Giovannini C, Rilloso L, Ventriglia M, Riva MA, Gennarelli M. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Sep;11(6):763-73.
21. Rana T, Behl T, Sehgal A, Srivastava P, Bungau S. Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression. *J Mol Neurosci*. 2021 Oct;71(10):2008-2021.
22. Pitharouli MC, Hagenars SP, Glanville KP, Coleman JRI, Hotopf M, Lewis CM, Pariante CM. Elevated C-Reactive Protein in Patients With Depression, Independent of Genetic, Health, and Psychosocial Factors: Results From the UK Biobank. *Am J Psychiatry*. 2021 Jun;178(6):522-529.
23. Köhler-Forsberg O, Buttenschön HN, Tansey KE, Maier W, Hauser J, Dernovsek MZ, Henigsberg N, Souery D, Farmer A, Rietschel M, McGuffin P, Aitchison KJ, Uher R, Mors O. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain Behav Immun*. 2017 May;62:344-350.

24. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(4-5):891-909.
25. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis.* 2010 Mar;37(3):519-33.
26. Joyce PR. Neuroendocrine changes in depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 1985 Jun;19(2):120-7.
27. Kinlein SA, Phillips DJ, Keller CR, Karatsoreos IN. Role of corticosterone in altered neurobehavioral responses to acute stress in a model of compromised hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology.* 2019 Apr;102:248-255.
28. de Kloet ER, Sibug RM, Helmerhorst FM, Schmidt MV. Stress, genes and the mechanism of programming the brain for later life. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005 Apr;29(2):271-81. Epub 2004 Dec 9. Erratum in: *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(4):576. Schmidt, Mathias [corrected to Schmidt, Mathias V].
29. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999 Jan;160(1):1-12.
30. LeMoult J, Humphreys KL, Tracy A, Hoffmeister JA, Ip E, Gotlib IH. Meta-analysis: Exposure to Early Life Stress and Risk for Depression in Childhood and Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020 Jul;59(7):842-855.
31. Weiss EL, Longhurst JG, Mazure CM. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. *Am J Psychiatry.* 1999 Jun;156(6):816-28.
32. Comijs HC, van Exel E, van der Mast RC, Paauw A, Oude Voshaar R, Stek ML. Childhood abuse in late-life depression. *J Affect Disord.* 2013 May;147(1-3):241-6.
33. Yroni A, Arbus C, Bennabi D, D'Amato T, Bellivier F, Bougerol T, Camus V, Courtet P, Doumy O, Genty JB, Holtzmann J, Horn M, Lancon C, Leboyer M, Llorca PM, Maruani J, Moirand R, Molière F, Petrucci J, Richieri R, Samalin L, Stephan F, Vaiva G, Walter M; FondaMental Advanced Centres of Expertise in Resistant Depression (FACE-DR) Collaborators; Haffen E, Aouizerate B, El-Hage W. Relationship between childhood physical abuse and clinical severity of treatment-resistant depression in a geriatric population. *PLoS One.* 2021 Apr 20;16(4):e0250148.
34. Yroni A, Vaiva G, Walter M, D Amato T, Bellivier F, Bennabi D, Bougerol T, Camus V, Doumy O, Genty JB, Haffen E, Holtzmann J, Horn M, Lançon C, Leboyer M, Llorca PM, Maruani J, Moirand R, Molière F, Petrucci J, Richieri R, Samalin L, Schmitt L, Stephan F; FondaMental Advanced Centers of Expertise in Resistant Depression (FACE-DR); Courtet P, El-Hage W, Aouizerate B; List of



FondaMental Advanced Centre of Expertise (FACE-DR) collaborators; FACE-DR Clinical Sites and Principal Collaborators in France. Childhood Trauma increases suicidal behaviour in a treatment-resistant depression population: a FACE-DR report. *J Psychiatr Res.* 2021 Mar;135:20-27.

35. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008 Oct 16;455(7215):894-902.
36. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007 May;8(5):355-67. doi: 10.1038/nrn2132. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.* 2019 Mar;20(3):187-188.
37. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci.* 2006 Apr;9(4):519-25.
38. Hudgens, S. et al. Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Among Patients with Treatment Resistant Depression in Two, Randomized, Double-blind, Active- controlled Trials of Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant. *J Affect Disord* 281, 767–775 (2021).
39. *The common matrix of major psychoses*, R. Brugnoli, F. Pacitti, A. Iannitelli, P. Pancheri
40. Halfin A. Depression: the benefits of early and appropriate treatment. *Am J Manag Care.* 2007 Nov;13(4 Suppl):S92-7.
41. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009 Sep;70(9):1219-29.
42. Khan A, Faucett J, Lichtenberg P, Kirsch I, Brown WA. A systematic review of comparative efficacy of treatments and controls for depression. *PLoS One.* 2012;7(7):e41778. doi: 10.1371/journal.pone.0041778. Epub 2012 Jul 30.
43. Cuijpers P, Quero S, Dowrick C, Arroll B. Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Nov 23;21(12):129.
44. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008 Oct 16;455(7215):894-902.
45. Rial D, Lemos C, Pinheiro H, Duarte JM, Gonçalves FQ, Real JI, Prediger RD, Gonçalves N, Gomes CA, Canas PM, Agostinho P, Cunha RA. Depression as a Glial-Based Synaptic Dysfunction. *Front Cell Neurosci.* 2016 Jan 22;9:521.
46. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major

depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366.

47. Kasper S, Fuger J, Möller HJ. Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs*. 1992;43 Suppl 2:11-22; discussion 22-3.
48. Bandelow B. The medical treatment of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *CNS Spectr*. 2008 Sep;13(9 Suppl 14):37-46.
49. Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jan;71(1):14-25.
50. Ostacher MJ. Comorbid alcohol and substance abuse dependence in depression: impact on the outcome of antidepressant treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Mar;30(1):69-76.
51. Rossi, F., Riccardi, C., Cuomo, V., & Berrino, L. (2020). *Farmacologia: Principi di base e Applicazioni Terapeutiche*. Minerva medica.
52. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, Booze LL, Wax PM, Manoguerra AS, Scharman EJ, Olson KR, Chyka PA, Christianson G, Troutman WG. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(3):203-33.
53. Preskorn SH, Jerkovich GS. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol*. 1990 Apr;10(2):88-95.
54. Hiemke C. Paroxetin: pharmakokinetik und Pharmakodynamik [Paroxetine: pharmacokinetics and pharmacodynamics]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1994 Sep;62 Suppl 1:2-8. German.
55. L. Montejo-González, G. Llorca e J. A. Izquierdo, *SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients*, in *Journal of Sex & Marital Therapy*, vol. 23, n. 3, 1° gennaio 1997, pp. 176-194.
56. Labbate LA, Grimes J, Hines A, Oleshansky MA, Arana GW. Sexual dysfunction induced by serotonin reuptake antidepressants. *J Sex Marital Ther*. 1998 Jan-Mar;24(1):3-12.
57. Thibault Renoir, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Treatment Discontinuation Syndrome: A Review of the Clinical Evidence and the Possible Mechanisms Involved*, in *Frontiers in Pharmacology*, vol. 4, 16 aprile 2013.
58. Prisco V, Iannaccone T, Tusciano A, Boccardi M, Perris F, Capuano A, Catapano F, Fabrazzo M. Safety warning dei farmaci in psichiatria: segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci dal 2002 al 2014 [Drug safety warnings in psychiatry: adverse

- drug reactions' signaling from 2002 to 2014]. *Riv Psichiatr.* 2016 May-Jun;51(3):96-103.
59. Lambert O, Bourin M. SNRIs: mechanism of action and clinical features. *Expert Rev Neurother.* 2002 Nov;2(6):849-58. doi: 10.1586/14737175.2.6.849. PMID: 19810918.
  60. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 21;18(11):2483.
  61. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, Kasper S. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology.* 2011;64(3):152-62.
  62. O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Jan;28(1):3-12.
  63. Zhang A, Borhneimer LA, Weaver A, Franklin C, Hai AH, Guz S, Shen L. Cognitive behavioral therapy for primary care depression and anxiety: a secondary meta-analytic review using robust variance estimation in meta-regression. *J Behav Med.* 2019 Dec;42(6):1117-1141.
  64. Andersen P, Toner P, Bland M, McMillan D. Effectiveness of Transdiagnostic Cognitive Behaviour Therapy for Anxiety and Depression in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Behav Cogn Psychother.* 2016 Nov;44(6):673-690.
  65. Thoma N, Pilecki B, McKay D. Contemporary Cognitive Behavior Therapy: A Review of Theory, History, and Evidence. *Psychodyn Psychiatry.* 2015 Sep;43(3):423-61.
  66. Bell AC, D'Zurilla TJ. Problem-solving therapy for depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2009 Jun;29(4):348-53.
  67. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2003 Apr 15;53(8):649-59.
  68. Gaynes BN, Asher G, Gartlehner G, Hoffman V, Green J, Boland E, Lux L, Weber RP, Randolph C, Bann C, Coker-Schwimmer E, Viswanathan M, Lohr KN. Definition of Treatment-Resistant Depression in the Medicare Population [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb 9.
  69. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry.* 2007 Jan;52(1):46-54.
  70. Cepeda MS, Reys J, Ryan P. Finding factors that predict treatment-resistant depression: Results of a cohort study. *Depress Anxiety.* 2018 Jul;35(7):668-673.

71. Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M, Pawłowski T, Lojko D, Roczeń R, Kiejna A. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord.* 2010 Oct;126(1-2):268-71.
72. Takahashi M, Shirayama Y, Muneoka K, Suzuki M, Sato K, Hashimoto K. Personality traits as risk factors for treatment-resistant depression. *PLoS One.* 2013 May 22;8(5):e63756.
73. Will CC, Aird F, Redei EE. Selectively bred Wistar-Kyoto rats: an animal model of depression and hyper-responsiveness to antidepressants. *Mol Psychiatry.* 2003 Nov;8(11):925-32.
74. Fekadu, A. et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* 70, 177–184 (2009).
75. Gibson TB, Jing Y, Smith Carls G, Kim E, Bagalman JE, Burton WN, Tran QV, Pikalov A, Goetzl RZ. Cost burden of treatment resistance in patients with depression. *Am J Manag Care.* 2010 May;16(5):370-7.
76. Lundberg J, Cars T, Lööv SÅ, Söderling J, Sundström J, Tiihonen J, Leval A, Gannedahl A, Björkholm C, Själin M, Hellner C. Association of Treatment-Resistant Depression With Patient Outcomes and Health Care Resource Utilization in a Population-Wide Study. *JAMA Psychiatry.* 2023 Feb 1;80(2):167-175.
77. Diaz AP, Fernandes BS, Quevedo J, Sanches M, Soares JC. Treatment-resistant bipolar depression: concepts and challenges for novel interventions. *Braz J Psychiatry.* 2022 Mar-Apr;44(2):178-186.
78. [Aderenza alle terapie e strategie per migliorare l'uso sicuro ed efficace dei farmaci \(aifa.gov.it\)](https://www.aifa.gov.it). Ultima visita: 30/05/2023
79. Kendrick T, Pilling S, Mavranzouli I, Megnin-Viggars O, Ruane C, Eadon H, Kapur N; Guideline Committee. Management of depression in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2022 Jul 20;378:o1557.
80. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry.* 2018 Apr 11;18(1):100.
81. Van Belkum SM, Geugies H, Lysen TS, Cleare AJ, Peeters FPML, Penninx BWJH, Schoevers RA, Ruhe HG. Validity of the Maudsley Staging Method in Predicting Treatment-Resistant Depression Outcome Using the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2018 Jan/Feb;79(1):17m11475.
82. Thase ME. Update on partial response in depression. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 6:4-9.
83. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P, Demyttenaere K, Falkai P, Gorwood P, Hopwood M, Javed A, Kasper S, Malhi GS, Soares JC, Vieta E, Young AH, Papadopoulos A, Rush AJ. The identification, assessment and management of

difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *J Affect Disord.* 2020 Apr 15;267:264-282.

84. Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR, Bunker MT, Hollon SD, Demyttenaere K, Young AH, Aaronson ST, Dibué M, Thase ME, McAllister-Williams RH. Clinical research challenges posed by difficult-to-treat depression. *Psychol Med.* 2022 Feb;52(3):419-432.
85. Weiner RD, Reti IM. Key updates in the clinical application of electroconvulsive therapy. *Int Rev Psychiatry.* 2017 Apr;29(2):54-62.
86. Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *Psychiatr Clin North Am.* 2018 Sep;41(3):341-353.
87. Persad E. Electroconvulsive therapy in depression. *Can J Psychiatry.* 1990 Mar;35(2):175-82.
88. van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, Beekman AT. The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Oct;18(10):894-904.
89. Rosenquist PB, Youssef NA, Surya S, McCall WV. When All Else Fails: The Use of Electroconvulsive Therapy for Conditions Other than Major Depressive Episode. *Psychiatr Clin North Am.* 2018 Sep;41(3):355-371.
90. Kragh JV. Shock therapy in Danish psychiatry. *Med Hist.* 2010 Jul;54(3):341-64.
91. Edward Shorter and David Healy. *Shock Therapy: A History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 2007. ISBN 978-0813541693
92. Passione, R. (2007). *Ugo Cerletti: Il Romanzo dell'elettroshock*. Aliberti. pag 109-111.
93. Cerletti, U., (1940). "L'elettroshock", *Archivio italiano per le malattie nervose e mentali*
94. Cerletti, U. (1940). "L'elettroshock", *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 64.
95. Rabheru K. The use of electroconvulsive therapy in special patient populations. *Can J Psychiatry.* 2001 Oct;46(8):710-9.
96. Shergill, S. S., & Katona, C. L. E. (2001). Pharmacotherapy of affective disorders. *Contemporary Psychiatry: Volume 1 Foundations of Psychiatry, Volume 2 Psychiatry in Special Situations, Volume 3 Specific Psychiatric Disorders*.
97. Kellner CH, Obbels J, Sienaert P. When to consider electroconvulsive therapy (ECT). *Acta Psychiatr Scand.* 2020 Apr;141(4):304-315.

98. Kaliora SC, Zervas IM, Papadimitriou GN. [Electroconvulsive therapy: 80 years of use in psychiatry]. *Psychiatriki*. 2018 Oct-Dec;29(4):291-302. Greek, Modern.
99. Takamiya A, Seki M, Kudo S, Yoshizaki T, Nakahara J, Mimura M, Kishimoto T. Electroconvulsive Therapy for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord*. 2021 Jan;36(1):50-58.
100. Andrade C, Arumugham SS, Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Sep;39(3):513-30.
101. Petersen JZ, Miskowiak KW. [Cognitive side effects of electroconvulsive therapy]. *Ugeskr Laeger*. 2018 Apr 30;180(18):V09170688. Danish.
102. Ingram A, Saling MM, Schweitzer I. Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: a review. *J ECT*. 2008 Mar;24(1):3-9.
103. Verdijk JPAJ, van Kessel MA, Oud M, Kellner CH, Hofmeijer J, Verwijk E, van Waarde JA. Pharmacological interventions to diminish cognitive side effects of electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2022 Apr;145(4):343-356.
104. Haghghi M, Sedighinejad A, Naderi Nabi B, Emiralavi C, Biazar G, Mirmozaffari K, Zahedan C, Jafari M. The Incidence and Predictors of Headache and Myalgia in Patients After Electroconvulsive Therapy (ECT). *Anesth Pain Med*. 2016 Mar 27;6(3):e33724.
105. Falconer DW, Cleland J, Fielding S, Reid IC. Using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) to assess the cognitive impact of electroconvulsive therapy on visual and visuospatial memory. *Psychol Med*. 2010 Jun;40(6):1017-25.
106. Zachrisson OC, Balldin J, Ekman R, Naesh O, Rosengren L, Agren H, Blennow K. No evident neuronal damage after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*. 2000 Oct 30;96(2):157-65.
107. [Aretaeus giugno 2014-1.indd \(centrobini.it\)](#) Ultima visita 02/06/2023
108. Meeter M, Murre JM, Janssen SM, Birkenhager T, van den Broek WW. Retrograde amnesia after electroconvulsive therapy: a temporary effect? *J Affect Disord*. 2011 Jul;132(1-2):216-22.
109. Chawla N. Anesthesia for Electroconvulsive Therapy. *Anesthesiol Clin*. 2020 Mar;38(1):183-195.
110. Bolwig TG. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Can J Psychiatry*. 2011 Jan;56(1):13-8.
111. Ottosson JO, Odeberg H. Evidence-based electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Mar;125(3):177-84.

112. McNally KA, Blumenfeld H. Focal network involvement in generalized seizures: new insights from electroconvulsive therapy. *Epilepsy Behav.* 2004;5:3–12
113. Eranti S, Mogg A, Pluck G, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry.* 2007;164(1):73–81.
114. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(3):273–281.
115. Michael N. Hypothesized mechanisms and sites of action of electroconvulsive therapy. In: Swartz CM, editor. *Electroconvulsive and neuromodulation therapies.* New York (NY): Cambridge University Press; 2009. p 75–93.
116. Abrams R, Taylor MA. Diencephalic stimulation and the effects of ECT in endogenous depression. *Br J Psychiatry.* 1976;129:482–485
117. Fink M, Ottosson J-O. A theory of convulsive therapy in endogenous depression: significance of hypothalamic functions. *Psychiatry Res.* 1980;2:49–61
118. Widerlöv E, Ekman R, Jensen L, et al. Arginine vasopressin, but not corticotropin releasing factor, is a potent stimulator of adrenocorticotrophic hormone following electroconvulsive treatment. *J Neural Transm.* 1989;75:101–109.
119. Öhman R, Wålinder J, Balldin J, et al. Prolactin response to electroconvulsive therapy. *Lancet.* 1976;2:936–937
120. Allen JP, Denney D, Kendell JW, et al. Corticotropin release during ECT in man. *Am J Psychiatry.* 1974;131:1225–1228
121. Redrobe JP, Dumont Y, Quirion R. Neuropeptide Y (NPY) and depression: from animal studies to the human condition. *Life Sci.* 2002;71:2921–2937
122. Heilig M, Zachrisson O, Thorsell A, et al. Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *J Psychiatr Res.* 2004;38:113–121.
123. Michael N. Hypothesized mechanisms and sites of action of electroconvulsive therapy. In: Swartz CM, editor. *Electroconvulsive and neuromodulation therapies.* New York (NY): Cambridge University Press; 2009. p 75–93.
124. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1516–1518

125. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, et al. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2000;47:1043–1049
126. Perera TD, Coplan JD, Lisanby SH, et al. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult non-human primates. *J Neurosci*. 2007;27:4894–4901
127. Pinna M, Manchia M, Oppo R, Scano F, Pillai G, Loche AP, Salis P, Minnai GP. Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): a review. *Neurosci Lett*. 2018 Mar 16;669:32-42.
128. Lin, C. H., Chen, M. C., Yang, W. C. & Lane, H. Y. Early improvement predicts outcome of major depressive patients treated with electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 26, 225–233 (2016).
129. Kellner, C. H. et al. Right Unilateral Ultrabrief Pulse ECT in Geriatric Depression: Phase 1 of the PRIDE Study. *Am J Psychiatry* 173, 1101–1109 (2016).
130. Chen, C. C., Lin, C. H., Yang, W. C. & Chen, M. C. Clinical factors related to acute electroconvulsive therapy outcome for patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 32, 127–134 (2017).
131. van Diermen L, van den Aamele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, Birkenhäger TK. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2018 Feb;212(2):71-80.
132. Heijnen, W. T., Birkenhäger, T. K., Wierdsma, A. I. & van den Broek, W. W. Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 30, 616–619 (2010).
133. Haq, A. U., Sitzmann, A. F., Goldman, M. L., Maixner, D. F. & Mickey, B. J. Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry* 76, 1374–1384 (2015).
134. de Vreede, I. M., Burger, H. & van Vliet, I. M. Prediction of response to ECT with routinely collected data in major depression. *J Affect Disord* 86, 323–327 (2005).
135. [Microsoft Word - carta\\_intestata.doc \(regione.emilia-romagna.it\)](#)
136. [ECT-INFO-BROCHURE-ITALIAANS-A4-PRINT.pdf \(unidadtec.es\)](#)
137. Petrides G, Fink M. The "half-age" stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther*. 1996 Sep;12(3):138-46.
138. La terapia elettroconvulsivante, Un manuale per medici invianti e operatori con 22 illustrazioni Michael Grözinger, Andreas Conca, Thomas Nickl-Jockschat, Jan Di Pauli (a cura di) Edizione italiana a cura di Lorenzo Mazzarini, Roberto Brugnoli, Paolo Girardi



139. Minois, G., & Carbone, M. (2005). *Storia del Mal di vivere: Dalla Malinconia Alla depressione*. Dedalo.
140. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De León FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M,

Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96.

141. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol*. 2017 Apr;15(3):359-371.
142. Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH. Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 May;31(3):213-222.
143. Grover S, Sahoo S, Rabha A, Koirala R. ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatr*. 2019 Jun;31(3):115-127.
144. Frisch U, Riecher-Rössler A. Depression in der Schwangerschaft [Depression during pregnancy]. *Ther Umsch*. 2010 Nov;67(11):571-5. German.
145. Marchetti I, Pössel P. Cognitive Triad and Depressive Symptoms in Adolescence: Specificity and Overlap. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2022 Feb 19.
146. [Anatomical Therapeutic Chemical \(ATC\) Classification \(who.int\)](#)
147. [WHOCC - Definition and general considerations](#)
148. Leucht, S., Samara, M., Heres, S. & Davis, J. M. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull* 42, S90–S94 (2016).
149. Sweileh, W. M. et al. Evaluation of Defined Daily Dose, percentage of British National Formulary maximum and chlorpromazine equivalents in antipsychotic drug utilization. *Saudi Pharmaceutical Journal* 22, 127–132 (2014).
150. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-8.
151. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
152. Herniman SE, Cotton SM, Allott KA, Phillips LJ, Wood SJ; PROGR-S Investigators. The psychometric validity of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) in recent onset schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*. 2021 Feb;228:373-381.

153. Park SC, Østergaard SD, Choi J, Kim JM, Jun TY, Lee MS, Kim JB, Yim HW, Park YC. Is the BPRS-5 subscale of the psychotic depression assessment scale a reliable screening tool for psychotic depression?: Results from the CRESCEND study. *J Affect Disord*. 2015 Mar 15;174:188-91.
154. Iannuzzo RW, Jaeger J, Goldberg JF, Kafantaris V, Sublette ME. Development and reliability of the HAM-D/MADRS interview: an integrated depression symptom rating scale. *Psychiatry Res*. 2006 Nov 29;145(1):21-37.
155. Geijer J, Baigi A, Aiff H. Inter-rater reliability among psychiatrists when assessing depression according to the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. *Nord J Psychiatry*. 2021 Nov;75(8):607-613.
156. Suppes T, Webb A, Carmody T, Gordon E, Gutierrez-Esteinou R, Hudson JI, Pope HG Jr. Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy? *J Affect Disord*. 1996 Nov 4;41(1):55-8.
157. Azuma H, Fujita A, Sato K, Arahata K, Otsuki K, Hori M, Mochida Y, Uchida M, Yamada T, Akechi T, Furukawa TA. Postictal suppression correlates with therapeutic efficacy for depression in bilateral sine and pulse wave electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Apr;61(2):168-73.
158. Krystal AD, Weiner RD, McCall WV, Shelp FE, Arias R, Smith P. The effects of ECT stimulus dose and electrode placement on the ictal electroencephalogram: an intraindividual crossover study. *Biol Psychiatry*. 1993 Dec 1;34(11):759-67.
159. Higuchi, H. et al. Predictors of antidepressant response to fluvoxamine obtained using the three-factor structures of the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale for major depressive disorders in Japanese patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 62, 301–306 (2008).
160. Okazaki M, Tominaga K, Higuchi H, Utagawa I, Nakamura E, Noguchi M, Itaya M, Hashimoto C, Yamaguchi N. Predictors of response to electroconvulsive therapy obtained using the three-factor structure of the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale for treatment-resistant depressed patients. *J ECT*. 2010 Jun;26(2):87-90.
161. Quilty, L. C. et al. The structure of the Montgomery-Åsberg depression rating scale over the course of treatment for depression. *Int J Methods Psychiatr Res* 22, 175–184 (2013).
162. Williamson, D. et al. Clinical relevance of depressive symptom improvement in bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 92, 261–266 (2006).
163. The Practice of Electroconvulsive Therapy, Second Edition Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association) American Psychiatric Association 2001

164. Inagawa Y, Shioda K, Kato R, Okada T, Kobayashi T, Suda S. The impact of the number of electroconvulsive therapy sessions on relapse in major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2022 Nov;26(4):376-380.
165. <https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/linee-di-indirizzo/archivio-documenti-tecnici/linee-guida/linee-guida-per-la-corretta-applicazione-della-terapia-elettroconvulsiva-approvate-con-delibera-405-98>
166. Bland, M. (2019). *Statistica Medica*. Maggioli. Traduzione a cura di Ieva F., Vitelli V.
167. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1561-1572. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26388529.
168. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One.* 2015 Feb 6;10(2):e0116820.
169. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, Grant BF. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - III. *J Psychiatr Res.* 2017 Jan;84:310-317.
170. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
171. Post RM. The impact of bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2005;66 Suppl 5:5-10.
172. Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry.* 2010 May-Jun;18(3):143-57.
173. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord.* 2008 Feb;10(1 Pt 2):144-52.
174. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 May;64(5):543-52.
175. Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord.* 2014 Dec;169 Suppl 1:S3-11.
176. Manning JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry.* 1997 Mar-Apr;38(2):102-8.

177. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, Musetti L. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry*. 2000 Jan-Feb;41(1):13-8.
178. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2-3):117-25.
179. Vieta E. Antidepressants in bipolar I disorder: never as monotherapy. *Am J Psychiatry*. 2014 Oct;171(10):1023-6.
180. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug;158(8):1265-70.
181. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, Nierenberg AA, Sachs GS. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2009 Feb;166(2):173-81.
182. Geddes, J. et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361, 799–808 (2003).
183. Taliáz, D. et al. Optimizing prediction of response to antidepressant medications using machine learning and integrated genetic, clinical, and demographic data. *Translational Psychiatry* 2021 11:1 11, 1–9 (2021).
184. Cowen, P. J. & Anderson, I. M. New approaches to treating resistant depression. *BJPsych Adv* 21, 315–323 (2015).
185. Ferrier, I. N. The Place of ECT and Related Treatments in Contemporary UK Psychiatry. in *The ECT Handbook* 1–12 (Cambridge University Press, 2019).
186. Carstens, L. et al. A symptom-based approach in predicting ECT outcome in depressed patients employing MADRS single items. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 271, 1275–1284 (2021).
187. Lin, C. H., Chen, M. C., Yang, W. C. & Lane, H. Y. Early improvement predicts outcome of major depressive patients treated with electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 26, 225–233 (2016).
188. Malhi, G. S. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 49, 1087–1206 (2015).
189. Segman, R. H., Gorfine, M., Lerer, B. & Shapira, B. Onset and time course of antidepressant action: psychopharmacological implications of a controlled trial of electroconvulsive therapy. *Psychopharmacology (Berl)* 119, 440–448 (1995).

190. van Diermen, L. et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis\*. (2018).
191. Ferill MJ, Kehoe WA, Jacisin JJ. ECT during pregnancy: physiologic and pharmacologic considerations. *Convuls Ther* 1992;8:186-200. 39
192. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45:444-50.
193. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante. <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/conf&rm/rpc/ECT.html>.
194. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Guidelines for the administration of electroconvulsive therapy. Clinical Memorandum 12. Carlton: Blackwell Science Asia 1999. 42
195. Royal College of Psychiatrists. The ECT Handbook. The Second Report of The Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT. Council Report (CR39). London: Royal College of Psychiatrists 1995.
196. Rey JM, Walter G. Half a century of ECT use in young people. *Am J Psychiatry* 1997;154:595-602.
197. Cohen D, Taieb O, Flament M, Benoit N, Chevret S, Corcos M, et al. Absence of cognitive impairment at long-term follow-up in adolescents treated with ECT for severe mood disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:460-2.
198. Cohen D, Taieb O, Flament M, Benoit N, Chevret S, Corcos M, et al. Absence of cognitive impairment at long-term follow-up in adolescents treated with ECT for severe mood disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:460-2.
199. Geduldig ET, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy in the Elderly: New Findings in Geriatric Depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Apr;18(4):40.
200. Zorumski CF, Rubin EH, Burke WJ. Electroconvulsive therapy for the elderly: a review. *Hosp Community Psychiatry.* 1988 Jun;39(6):643-7.
201. Grover S, Satapathy A, Chakrabarti S, Avasthi A. Electroconvulsive Therapy among Elderly patients: A study from Tertiary care centre in north India. *Asian J Psychiatr.* 2018 Jan;31:43-48.
202. Freemann CP, editor. The ECT Handbook. The second report of the Royal College of Psychiatrists' Special committee on ECT. Dorchester: Dorset Press 1995
203. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993;328:839-1326.
204. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisnaby SH, Peyser S, et al. A prospective, randomised, double-blind comparison of bilateral and right

- unilateral ECT at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:425-34
205. Swartz CM. Repeated ECT stimuli and the seizure threshold. *Convuls Ther* 1990;6:181-7.
206. Conca A, Germann R, König P. Etomidate vs thiopentone in electroconvulsive therapy. an interdisciplinary challenge for anaesthesiology and psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:94-7
207. Gaebel W, Falkai P. Entwurf von DGPPN-Leitlinien zur Indikation und Durchführung der Elektrokrampftherapie (EKT). *Nervenarzt* 1996;67:509-14.
208. Folkerts H. Elektrokrampftherapie. *Dt Ärztebl* 1995;92:358- 64.
209. Weiner RD. Stimulus dosing in ECT: the debate. Stimulus dosing with ECT: to titrate or not to titrate-that is the question. *Convuls Ther* 1997;13:7-9
210. Frey R, Schreinzer D, Heiden A, Kasper S. Einsatz der Elektrokrampftherapie in der Psychiatrie. *Nervenarzt* 2001;72:661-76.
211. Abrams R. The mortality rate with ECT. *Convuls Ther*. 1997 Sep;13(3):125-7. PMID: 9342128.
212. Ingram WM, Weston C, Dar Lu W, Hodge C, Poler SM, Nahi F, Larson S. Factors Affecting Electroconvulsive Therapy Ictal Outcomes: Duration and Postictal Suppression. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2019 May 6;2019:672-679.
213. Minelli A, Abate M, Zampieri E, Gainelli G, Trabucchi L, Segala M, Sartori R, Gennarelli M, Conca A, Bortolomasi M. Seizure Adequacy Markers and the Prediction of Electroconvulsive Therapy Response. *J ECT*. 2016 Jun;32(2):88-92.
214. Hedlund JL, Vieweg BW: The Hamilton Rating Scale for Depression: A comprehensive review. *J Operat Psychiatry*, 10:149, 1979
215. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behav Res Ther*. 1995 Mar;33(3):335-43.
216. Schooler NR. Precursors to the PANSS: The BPRS and its progenitors. *Innov Clin Neurosci*. 2017 Dec 1;14(11-12):10-11.
217. Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery* 1987;20:143-7
218. Scott AI, Douglas RH, Whitfield A, Kendell RE. Time course of cerebral magnetic resonance imaging study of ECTtreated depressed patients. *Biol Psychiatry* 1990;27:102-4.

219. Laursen H, Gjerris A, Bolwig TG, Barry DI. Cerebral edema and vascular permeability to serum proteins following electroconvulsive shock in rats. *Convuls Ther* 1991;7:237-44.
220. Bergsholm P, Larsen JL, Rosendahl K, Holsten F. Electroconvulsive therapy and cerebral computed tomography: a prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:566-72.
221. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:7-16.
222. Puri BK, Oatridge A, Saeed N, Ging JE, McKee HM, Lekh SK, et al. Does electroconvulsive therapy lead to changes in cerebral structure? *Br J Psychiatry* 1998;173:267-72.
223. Felber SR, Pycha R, Hummer M, Aichner FT, Fleischhacker WW. Localized proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy following electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1993;33:651-4.
224. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:937-43.
225. Conca A, Prapotnik A, Peschina W, König P. Simultaneous pattern of rCBF and rCMRglu in continuation ECT. Case reports. *Psychiatry Res* 2003;124:191-8.
226. Heyck H. Über einen Hirnbefund ohne Ganglienzellausfälle nach 355 Elektrokrampf-behandlungen. *Monatsschrift Psychiatrie und Neurologie* 1955;129:128-37.
227. Lippman S, Manshadi M, Wehry M, Byrd R, Past W, Keller W, et al. 1250 electroconvulsive treatments without evidence of brain injury. *Br J Psychiatry* 1985;147:203-4.
228. Neubauer H. Kriterien für die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit bei psychisch Kranken. *Psychiatr Prax* 1993;20:166-71.
229. Ministero della Sanità, Dipartimento della Prevenzione, Ufficio VI. La terapia elettroconvulsivante (TEC). Circolare del 15 febbraio 1999.
230. Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH. Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 May;31(3):213-222.
231. Kraepelin, E. (1930). *Trattato di Psichiatria*. Vallardi; traduzione sulla 7. edizione originale per il dott. Guido Guidi ; sotto la direzione del prof. A. Tamburini.



- 232.** Gábor G, László T. Az ECT kezelés hatékonysága depresszióban: metaanalízis [The efficacy of ECT treatment in depression: a meta-analysis]. *Psychiatr Hung.* 2005;20(3):195-200. Hungarian.
- 233.** Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2012 Mar;14(2):146-50.
- 234.** Narayanaswamy JC, Viswanath B, Reddy PV, Kumar KR, Thirthalli J, Gangadhar BN. Efficacy of ECT in bipolar and unipolar depression in a real life hospital setting. *Asian J Psychiatr.* 2014 Apr;8:43-6.
- 235.** Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar Disord.* 2009 Jun;11(4):418-24.
- 236.** Medda P, Perugi G, Zanella S, Ciuffa M, Cassano GB. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2009 Nov;118(1-3):55-9.
- 237.** Chen F, Sidhom E, Yang S, Ruiz-Mendoza E, Essem J. Case report: delayed response after electroconvulsive therapy in a patient with major depressive disorder. *BMC Psychiatry.* 2021 Jan 21;21(1):50.
- 238.** Spashett R, Fernie G, Reid IC, Cameron IM. MADRS symptom subtypes in ECT-treated depressed patients: relationship to response and subsequent ECT. *J ECT.* 2014 Sep;30(3):227-31.
- 239.** Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT.* 2003 Sep;19(3):139-47.
- 240.** Steinholtz L, Reutfors J, Brandt L, Nordanskog P, Thörnblom E, Persson J, Bodén R. Response rate and subjective memory after electroconvulsive therapy in depressive disorders with psychiatric comorbidity. *J Affect Disord.* 2021 Sep 1;292:276-283.
- 241.** Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P. Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1985 Mar;142(3):297-302. doi: 10.1176/ajp.142.3.297.