



Università di Foggia
Clinical and Experimental Medicine

PhD Course
“Neuroscience and Education”
XXXVII Cicle

Approcci integrati nella depressione: analisi degli esiti clinici e cognitivi di arTMS e rimedio cognitivo

Tutor e relatore: Prof. Antonello Bellomo

Firmato digitalmente da

**ANTONELLO
BELLOMO**

C = IT

Correlatore: Prof. Antonio Ventriglio

ANTONIO VENTRIGLIO
13.12.2025
16:40:29
UTC



PhD Student: Dott.ssa Fabiana Ricci

INDICE

1	INTRODUZIONE	4
1.1	IL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE E LA RESISTENZA AL TRATTAMENTO	4
1.2	L'IMPAIRMENT COGNITIVO NELLA DEPRESSIONE MAGGIORE	6
1.3	IL RIMEDIO COGNITIVO.....	9
1.4	IL RIMEDIO COGNITIVO NEL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE	10
1.5	LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA: PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO.....	11
1.6	EFFETTI NEUROBIOLOGICI DELLA TMS NELLA DEPRESSIONE MAGGIORE	16
1.7	TMS NELLA DEPRESSIONE RESISTENTE AL TRATTAMENTO	21
1.8	DAI PROTOCOLLI DI rTMS STANDARD AI PROTOCOLLI ACCELERATI.....	22
1.9	TMS E IMPAIRMENT COGNITIVO NELLA DEPRESSIONE MAGGIORE	24
2	BACKGROUND ED OBIETTIVI.....	25
3	MATERIALI E METODI	27
3.1	Disegno dello studio.....	27
3.2	Descrizione del protocollo	27
3.1	VALUTAZIONE PSICOMETRICA.....	29
3.2.1	SCALE DI TRATTO.....	33
3.2.2	SCALE DI STATO.....	34
3.2	INTERVENTO DI RIMEDIO COGNITIVO: COGPACK	37
3.3	PROTOCOLLO DI STIMOLAZIONE CON rTMS ACCELERATA.....	39
3.4	SICUREZZA ED EFFICACIA DEI PROTOCOLLI DI STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA.....	42
3.5	GESTIONE DEI DATI.....	42
3.6	ANALISI STATISTICHE	42
4	RISULTATI	45
4.1	PROTOCOLLO arTMS	45
4.1.1	Caratteristiche della popolazione in studio	45
4.1.2	Cambiamenti clinici, psicometrici e cognitivi al T1 e T2: analisi longitudinale dettagliata.....	47
4.1.3	Esiti dell'Analisi Statistica a Misure Ripetute su Parametri Clinici e Cognitivi	50
4.2	PROTOCOLLO COGPACK.....	53
4.1.4	Caratteristiche della popolazione in studio	53
4.1.5	Cambiamenti clinici, psicometrici e cognitivi al T1 e T2: analisi longitudinale dettagliata.....	54
4.1.6	Esiti dell'Analisi Statistica a Misure Ripetute su Parametri Clinici e Cognitivi	58
4.3	ar TMS vs COGPACK	60
5	DISCUSSIONE	62
5.1	Protocollo ar TMS.....	62

5.2	<i>PROTOCOLLO COGPACK</i>	64
5.3	<i>ar TMS VS COGPACK</i>	66
5.4	<i>LIMITI DELLO STUDIO</i>	66
6	CONCLUSIONI.....	68
7	BIBLIOGRAFIA.....	70

1 INTRODUZIONE

1.1 IL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE E LA RESISTENZA AL TRATTAMENTO

Il Disturbo Depressivo Maggiore (Major Depressive Disorder, MDD) rappresenta il più diffuso e invalidante tra i disturbi psichiatrici in termini di prevalenza, disabilità e carico socio- economico. Secondo le stime più recenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (1), il MDD colpisce oltre 350 milioni di individui a livello globale e si configura come una delle principali cause di morbidità e mortalità, con un rilevante onere economico che si estende ben oltre i costi sanitari diretti e con una tendenza in crescita che ne prevede un ruolo predominante nel burden globale di malattia entro il 2030 (2). Le conseguenze economiche sono anch'esse considerevoli: nel solo 2016, la riduzione della produttività lavorativa e l'impairment occupazionale legati al MDD hanno determinato perdite stimate in 32,3 miliardi di dollari in Canada e 201,5 miliardi di dollari negli Stati Uniti (3). L'impatto del MDD e dei sintomi clinici ad esso associati influenza, quindi, in modo sostanziale il funzionamento sociale, lavorativo e cognitivo degli individui affetti.

Nonostante l'accesso a trattamenti farmacologici di prima linea (terapia farmacologica antidepressiva e psicoterapia cognitivo-comportamentale) solo una percentuale limitata di pazienti depressi (30–40%) raggiunge una remissione sintomatica completa con il primo intervento terapeutico (4). La presenza di sintomi depressivi residui rappresenta un aspetto critico, costituendo un fattore predittivo del rischio di riesacerbazione e cronicizzazione della malattia. In particolare, sintomi neurocognitivi, alterazioni del pattern ipnico e astenia si configurano come elementi centrali e stabilmente presenti nel decorso della depressione, riscontrabili in una percentuale variabile tra l'85% e il 94% della durata degli episodi depressivi, indicando, quindi, una presenza quasi costante nelle fasi acute. Ancora più rilevante è la loro persistenza durante le fasi di remissione della malattia: anche quando i criteri sindromici dell'episodio depressivo non sono più soddisfatti, difficoltà cognitive, astenia e alterazioni del sonno permangono nel 39–44% del tempo (5). Le alternative di trattamento sequenziato per alleviare la depressione (STAR*D) hanno evidenziato che, dopo 4 fasi del trattamento, la remissione è solo del 60% e un numero consistente di soggetti non recupera i livelli pre-morbose di funzionamento, continuando a manifestare sintomi residui clinicamente rilevanti e configurando una condizione di resistenza al trattamento antidepressivo (6).

Operativamente, la depressione resistente al trattamento (TRD) viene generalmente definita come la condizione in cui non si osserva un miglioramento clinicamente rilevante nonostante l'impiego di

almeno due protocolli antidepressivi considerati appropriati sia per dosaggio sia per durata del trattamento (≥ 6 settimane) (7). Tale definizione è quella maggiormente adoperata da clinici e studiosi seppur nel corso degli anni siano stati introdotti diversi modelli di stadiazione, con l'obiettivo di classificare i livelli di resistenza al trattamento:

1. *Antidepressant Treatment History Form* (8), valuta l'appropriatezza di un trattamento antidepressivo individuando cinque diversi livelli da 0 (nessun trattamento o farmaco con azione psicotropa nota) a 5 (terapia farmacologica potenziata con litio e/o tiroxina).
2. Il *Modello di stadiazione di Thase and Rush* (9), individua cinque possibili diversi livelli di resistenza in relazione al numero e alla tipologia di trattamenti antidepressivi non efficaci (I livello, fallimento di almeno una terapia adeguata condotta con una delle principali classi di antidepressivi; II livello, fallimento di almeno due classi diverse di AD, III livello: resistenza al trattamento con due AD di classi diverse e fallimento di terapia adeguata con triciclici, IV livello: resistenza al trattamento con TCA e fallimento di terapia adeguata con IMAO, V livello: resistenza al trattamento con IMAO e fallimento di un ciclo di TEC).
3. Il *Modello di stadiazione europeo* (10), definizione attualmente in uso per la TRD, valuta la mancata risposta a due successivi trattamenti antidepressivi di diversa classe, adeguati per dosaggio e con durata minima di 6-8 settimane. Vengono inoltre individuati cinque diversi livelli di resistenza in base all'esatta durata del trattamento.
4. Il *Modello di stadiazione del Massachusetts General Hospital* (11), che definisce il grado di resistenza al trattamento attraverso un punteggio che si ottiene sommando i punti associati a numero di trattamenti antidepressivi inefficaci, strategie di ottimizzazione, combinazione e potenziamento e TEC.
5. il *Modello di Maudsley Staging Model* (12), si basa sul calcolo di un punteggio che consente di individuare i diversi livelli di gravità di resistenza al trattamento (lieve, moderato, grave). Il punteggio viene calcolato considerando il numero di trattamenti farmacologici non efficaci, la durata dell'episodio e la gravità del quadro clinico.

Come osservabile, nessuno dei modelli proposti considera l'utilizzo di interventi non farmacologici che potrebbero migliorare la risposta clinica al trattamento. Le opzioni terapeutiche tradizionalmente adottate per gestire la mancata risposta, quali incremento posologico fino alla massima dose raccomandata e/o il prolungamento del trattamento oltre le 6-8 settimane, lo *switch* farmacologico verso un diverso antidepressivo (*intra-classe* o *inter-classe*), l'aggiunta di un secondo farmaco antidepressivo oppure strategie di *augmentation*, si rivelano frequentemente insufficienti nel produrre un recupero clinico significativo (13).

La recente letteratura evidenzia l'efficacia di terapie fisiche (terapia elettroconvulsivante, la stimolazione del nervo vago, la stimolazione cerebrale profonda, la stimolazione magnetica transcranica) in associazione ad un trattamento antidepressivo (14) oltre a dedicare ampio spazio all'utilizzo di nuove molecole con efficacia antidepressiva, tra cui psicostimolanti (ad esempio lisdexamfetamina), farmaci anti-infiammatori (celecoxib), anticorpi monoclonali (infliximab), nutraceutici (S-adenosil metionina, L-metilfolato), attività fisica aerobica, interventi psicosociali, farmaci ad azione glutammatergica (esketamina nasale) e sostanze psichedeliche (psilocibina)(15). L'esketamina, enantiomero S della ketamina racemica, approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense e dall'European Medicines Agency (EMA) per il trattamento della depressione resistente al trattamento è un antagonista del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) e agisce sui circuiti cerebrali del glutammato (16). La psilocibina, un alcaloide di origine naturale, attraverso il suo metabolita attivo psilocina, mostra una marcata affinità per i recettori serotoninergici, in particolare 5-HT1A, 5-HT2A e 5-HT2C, con un buon potenziale terapeutico, rappresentando una valida alternativa ai tradizionali farmaci antidepressivi (17).

Attualmente la TRD rappresenta una delle sfide più rilevanti in psichiatria. La complessità del MDD e la significativa incidenza di sintomi residui, specialmente nei casi resistenti ai trattamenti convenzionali, confermano la necessità di un intervento personalizzato di tipo integrato che ponga maggiore attenzione all'identificazione e monitoraggio di tali sintomi, target centrale nella definizione del programma terapeutico, con l'obiettivo di recuperare il funzionamento globale del paziente. Tra i domini psicopatologici maggiormente coinvolti, il deficit cognitivo si configura come un marker transdiagnostico e un potenziale endofenotipo del disturbo, con rilevanti implicazioni dal punto di vista prognostico e terapeutico, rappresentando una delle principali cause di disabilità nel paziente depresso (18, 19).

1.2 L'IMPAIRMENT COGNITIVO NELLA DEPRESSIONE MAGGIORE

Il MDD è una sindrome eterogenea che coinvolge vari domini psicopatologici, tra cui l'umore, la motivazione, l'energia, il metabolismo e, in misura crescente riconosciuta, il funzionamento cognitivo. La compromissione cognitiva, in particolare, si configura come un elemento clinico centrale, in grado di predire significativamente il livello di disfunzione sociale e occupazionale. I principali sistemi classificativi internazionali, quali l'ICD-11 (*International Classification of Diseases 11th Revision*) e il DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th*

Edition), includono specifici criteri legati alla sfera cognitiva – rispettivamente "ridotta concentrazione e attenzione" e "diminuita capacità di pensare o concentrarsi" – a conferma della rilevanza diagnostica di tali compromissioni. Numerose evidenze empiriche evidenziano la persistenza delle alterazioni cognitive anche in fase di remissione sintomatica, contribuendo in modo indipendente alla disabilità funzionale e costituendo un ostacolo rilevante al pieno recupero (20,21). I risultati di differenti trial clinici (22,23) hanno dimostrato come la compromissione di molteplici domini cognitivi, in particolare attenzione, funzioni esecutive, memoria verbale, *decision making*, presente anche nelle fasi di remissione della patologia, abbia un impatto negativo sulla cooperazione e sulla produttività in ambito lavorativo.

In questo contesto, l'approccio del "*Research Domain Criteria*" (RDoC), promosso dal *National Institute of Mental Health* (NIMH), propone un inquadramento transdiagnostico del MDD, scomponendolo in domini funzionali distinti per facilitare l'identificazione dei correlati neurobiologici sottostanti. In tale prospettiva, la disfunzione cognitiva viene riconosciuta non soltanto come un epifenomeno secondario alla sintomatologia affettiva, ma come un endofenotipo critico, con valore diagnostico, prognostico e terapeutico.

Dal punto di vista neurobiologico, numerosi studi di *neuroimaging* funzionale e strutturale hanno evidenziato alterazioni significative in diverse regioni cerebrali coinvolte nella regolazione dei processi cognitivi. In particolare, disfunzioni a carico della corteccia prefrontale dorsolaterale e della corteccia cingolata anteriore sono state associate a deficit nelle funzioni esecutive, nella memoria di lavoro e nel controllo cognitivo (24). Inoltre, anomalie nei circuiti della ricompensa, coinvolgenti la corteccia orbitofrontale e il nucleo accumbens, così come una ridotta attivazione dell'ippocampo durante compiti di memoria, sono state riscontrate in pazienti con MDD (25).

Studi meta-analitici confermano che i soggetti con MDD presentano deficit cognitivi di entità moderata rispetto ai controlli sani, in particolare nei domini dell'attenzione sostenuta, della velocità di elaborazione, della memoria episodica e delle funzioni esecutive, già dal primo episodio (26, 27,28). Più nello specifico, lo *standardized effect size* che descrive il deficit cognitivo nel contesto di un primo episodio depressivo maggiore, rispetto ai controlli sani, è stimato attorno a 0,3 (29). Tuttavia, circa il 20% dei pazienti con MDD presenta compromissioni cognitive gravi, con prestazioni inferiori di almeno due deviazioni standard rispetto alla media in due o più domini cognitivi (30). Tali deficit non solo persistono nel tempo, ma risultano aggravati dal numero e dalla durata degli episodi depressivi, nonché dalla severità complessiva della sintomatologia affettiva (19, 21). È stato inoltre osservato che il miglioramento sintomatologico dell'umore non corrisponde necessariamente a un parallelo recupero delle capacità funzionali, in particolare quelle cognitive.

Tra i trattamenti attualmente disponibili, soltanto la duloxetina e la vortioxetina hanno mostrato, in studi randomizzati controllati, effetti diretti e statisticamente significativi sul miglioramento del funzionamento cognitivo nei pazienti con MDD (31).

In contrasto, quindi, con l'ipotesi storica per cui i deficit cognitivi rappresentino una sorta di variabile di stato, correlata alla fase di malattia, la letteratura più attuale, mediante una valutazione longitudinale delle funzioni cognitive, supporta l'assunto per cui alterazioni della memoria, dell'attenzione e delle funzioni esecutive siano presenti anche nelle fasi di remissione della sintomatologia depressiva oltre che nelle fasi inter-episodiche. A supporto di quanto suddetto le evidenze derivanti da uno studio di meta-analisi sui deficit cognitivi nei pazienti con DDM in fase eutimica, che ha incluso 27 studi ($n_{DDM} = 895$; $n_{Controlli} = 997$), ha dimostrato come tutte le funzioni cognitive analizzate (velocità di elaborazione delle informazioni, attenzione, memoria di lavoro, memoria verbale e visiva e funzioni esecutive) fossero deficitarie nei pazienti rispetto ai soggetti sani (ES, $d = 0,4-0,6$) (32).

Le più recenti acquisizioni in ambito scientifico supportano con crescente consenso l'ipotesi secondo cui i deficit cognitivi osservabili nel Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) debbano essere considerati come marker endofenotipici della patologia, parzialmente dissociabili dalle manifestazioni affettive e dalle fluttuazioni sintomatologiche del tono dell'umore oltre che predittori prognostici negativi, associati a un aumentato rischio di recidiva e a una compromissione persistente del funzionamento psicosociale.

Alla luce di quanto suddetto, emerge con chiarezza la necessità di un inquadramento diagnostico e terapeutico del MDD che tenga conto in modo sistematico delle alterazioni cognitive, integrando valutazioni neuropsicologiche nella pratica clinica e promuovendo lo sviluppo di interventi non farmacologici mirati su tali domini. La personalizzazione del trattamento della depressione è comunemente considerata essenziale, seppur nella pratica clinica attuale essa viene spesso percepita come difficile da realizzare. Questi elementi sottolineano l'esigenza di sviluppare strategie di medicina di precisione applicata alla depressione, che prevedano interventi progettati per sottotipi caratterizzati all'interno di un quadro clinico altamente eterogeneo (33). Una proporzione significativa di pazienti con MDD manifesta infatti resistenza ai trattamenti convenzionali e la resistenza può emergere sotto forma di sintomatologia residua persistente o come riduzione dell'efficacia dei trattamenti nel tempo (34).

Le funzioni cognitive, in questo contesto, stanno progressivamente assumendo il ruolo di obiettivo prioritario di trattamento, suscitando interesse crescente in ambito clinico e di ricerca (35). Di fondamentale importanza risulta, pertanto, considerare sistematicamente le alterazioni cognitive nei

soggetti affetti da disturbo depressivo maggiore, alla luce del loro impatto sul rischio di recidiva, sul funzionamento psicosociale e lavorativo, nonché sulla qualità della vita. Tali alterazioni devono essere monitorate longitudinalmente, anche in relazione all'efficacia dei diversi approcci terapeutici adottati. L'obiettivo del trattamento non può più limitarsi alla remissione sintomatologica dell'umore, ma deve necessariamente estendersi a strategie terapeutiche orientate alla riabilitazione delle funzioni cognitive compromesse e alla riduzione del deficit funzionale complessivo. Attualmente, non vi sono interventi approvati o che abbiano una specifica indicazione per il trattamento delle disfunzioni cognitive nella depressione maggiore.

1.3 IL RIMEDIO COGNITIVO

Il rimedio cognitivo o *cognitive remediation* (CR) è un intervento basato su un *training* comportamentale che mira a potenziare i processi cognitivi, tra cui attenzione, memoria e funzioni esecutive, attraverso la modulazione della plasticità neurale, seppur i meccanismi sottesi alla modificazione dell'attività neurale intrinseca non siano ancora stati del tutto chiariti. I dati disponibili in letteratura, derivanti da studi clinici di *neuroimaging* evidenziano modificazioni successive a protocolli di rimedio cognitivo principalmente a livello della corteccia frontale inferiore destra, del lobo parietale inferiore e del nucleo caudato che ben si correlano con i miglioramenti delle performance cognitive suggerendo un ruolo centrale di queste regioni nel mediare gli effetti della CR (36,37).

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi protocolli di intervento cognitivo basati sul principio secondo cui la pratica intensiva delle funzioni compromesse può, nel tempo, determinare un loro potenziamento. Questi si differenziano sia per la modalità di applicazione (possono essere somministrati sia mediante strumenti informatizzati sia con metodi tradizionali, individualmente o in gruppo, presenza più o meno attiva del terapeuta) che per l'impiego di approcci di tipo strategico o *drill and practice*.

In letteratura vengono generalmente distinti due approcci principali: il modello “*compensatorio*”, volto a superare il deficit sfruttando le abilità residue, e il modello “*riparativo*”, che può seguire un approccio *bottom-up*, basato sulla pratica ripetuta e strutturata di compiti mirati a migliorare le aree deficitarie, oppure un approccio *top-down*, che utilizza strategie più complesse e integrative per favorire il recupero cognitivo (38).

Tecniche comuni alla maggior parte degli interventi di rimedio cognitivo, seppur con le dovute differenze, sono:

- l'apprendimento senza errori (*errorless learning*), che consiste nell'adattare i compiti richiesti alle potenzialità del paziente, in modo che questo possa portarli a termine senza commettere errori, evitando la frustrazione e l'implicito apprendimento di errori.
- Lo *scaffolding*, che consiste nel modulare le difficoltà dei *tasks* da svolgere in base alle abilità del paziente, che pertanto svilupperà nuove abilità sfruttando quelle precedentemente apprese.
- L'auto-monitoraggio, che consente di migliorare l'adeguatezza del comportamento messo in atto dal paziente con l'obiettivo di perseguire specifici *outcome*, che verranno verificati ripetutamente nel corso dello svolgimento del compito (39).

I protocolli di *cognitive remediation* (CR) hanno evidenziato un impatto positivo significativo sia sulle capacità cognitive sia sul funzionamento psicosociale di pazienti affetti da disturbi dello spettro schizofrenico, rappresentando un intervento *evidence-based* di comprovata efficacia, supportato dalle principali linee guida internazionali (40, 41, 42).

1.4 IL RIMEDIO COGNITIVO NEL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

Recentemente, la letteratura scientifica si è interessata all'utilizzo degli interventi di rimedio cognitivo nei pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore, con evidenze promettenti e un indice di efficacia non inferiore rispetto ad altri interventi standardizzati per la depressione maggiore (43, 44).

Una meta-analisi che includeva 22 trial clinici per un campione complessivo di 993 partecipanti ha evidenziato l'efficacia degli interventi di rimedio cognitivo, seppur di entità moderata, in diversi domini cognitivi, tra cui attenzione, apprendimento e memoria verbale, memoria di lavoro e funzioni esecutive oltre che nel migliorare significativamente la sintomatologia depressiva (45). Un ulteriore studio di meta-analisi della letteratura sull'argomento che comprendeva trial clinici randomizzati e non condotti su pazienti con depressione unipolare evidenziava gli *outcome* positivi del trattamento non solo sui sintomi cognitivi e affettivi ma pure sul funzionamento globale (46).

Le tecniche di rimedio cognitivo computerizzato (*Computerised Cognitive Training*, CCT) rappresentano un elemento centrale nell'ambito dei programmi di *cognitive remediation*, suscitando un crescente interesse per la loro potenziale efficacia sugli *outcome* cognitivi e funzionali nei pazienti affetti da depressione maggiore e in numerose altre condizioni psichiatriche. A differenza di altri interventi basati sull'apprendimento di strategie di tipo compensatorio, il CCT si basa sull'esercizio sistematico, ripetuto e controllato di task cognitivi progettati per potenziare uno o più domini neurocognitivi specifici (47,48).

Il CCT è adattabile al profilo cognitivo del paziente, fornendo feedback immediati e personalizzati, utilizzabile in contesti clinici o comunitari, anche con risorse economiche limitate, singolarmente o in combinazione con altri interventi riabilitativi, impattando positivamente non solo sulle performance cognitive ma anche sugli esiti psicosociali e funzionali in pazienti affetti da schizofrenia(42,49), disturbi psicotici (50), ADHD (51), disturbo bipolare (52), mild cognitive impairment (MCI)(53) e malattia di Alzheimer (54).

Recenti meta-analisi hanno valutato l'efficacia della CCT nella depressione maggiore, con risultati incoraggianti associati a miglioramenti nella gravità dei sintomi depressivi e nel funzionamento quotidiano, nonché a miglioramenti di entità moderata nelle aree di attenzione, memoria di lavoro e funzionamento cognitivo globale (55,56).

Il potenziale degli interventi di CCT sul recupero dei deficit cognitivi e del funzionamento quotidiano nei soggetti con depressione richiede ancora valutazioni sistematiche e rigorose, in particolare sulle applicazioni dell'intervento nel *real-world*, dove l'impatto sul livello di disabilità risulta assai rilevante. Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire in che misura variabili legate al disegno di ricerca, come le caratteristiche del campione, le strategie di intervento e la qualità metodologica degli studi, possano influenzare gli esiti clinici, con l'obiettivo di stabilire dei criteri di riferimento per la pratica clinica.

1.5 LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA: PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) è una tecnica di neuromodulazione non invasiva basata sulla generazione di una corrente elettrica indotta mediante l'applicazione di un campo magnetico prodotto da una bobina o *coil*, il cui funzionamento si basa sul principio fondamentale dell'induzione elettromagnetica o Legge di Faraday: una corrente elettrica (variabile)

in uno stimolatore produce un campo magnetico variabile nel tempo che induce un flusso di corrente nei conduttori vicini, inclusi i tessuti umani. La strumentazione impiegata consta di un generatore di impulsi ad alta corrente, progettato per erogare scariche elettriche. La corrente elettrica viene convogliata attraverso una bobina di stimolazione, nella quale si genera un impulso magnetico di breve durata. Quando la bobina viene posizionata in corrispondenza del capo del soggetto, il campo magnetico risultante attraversa i tessuti extracerebrali (cuoio capelluto, ossa craniche, meningi e liquido cerebrospinale) subendo un'attenuazione minima. Questo consente di indurre in regioni cerebrali localizzate, un'attività elettrica sufficiente ad alterare l'eccitabilità corticale, mediante depolarizzazione cellulare, inducendo cambiamenti nei circuiti neurali (57) (fig.1).

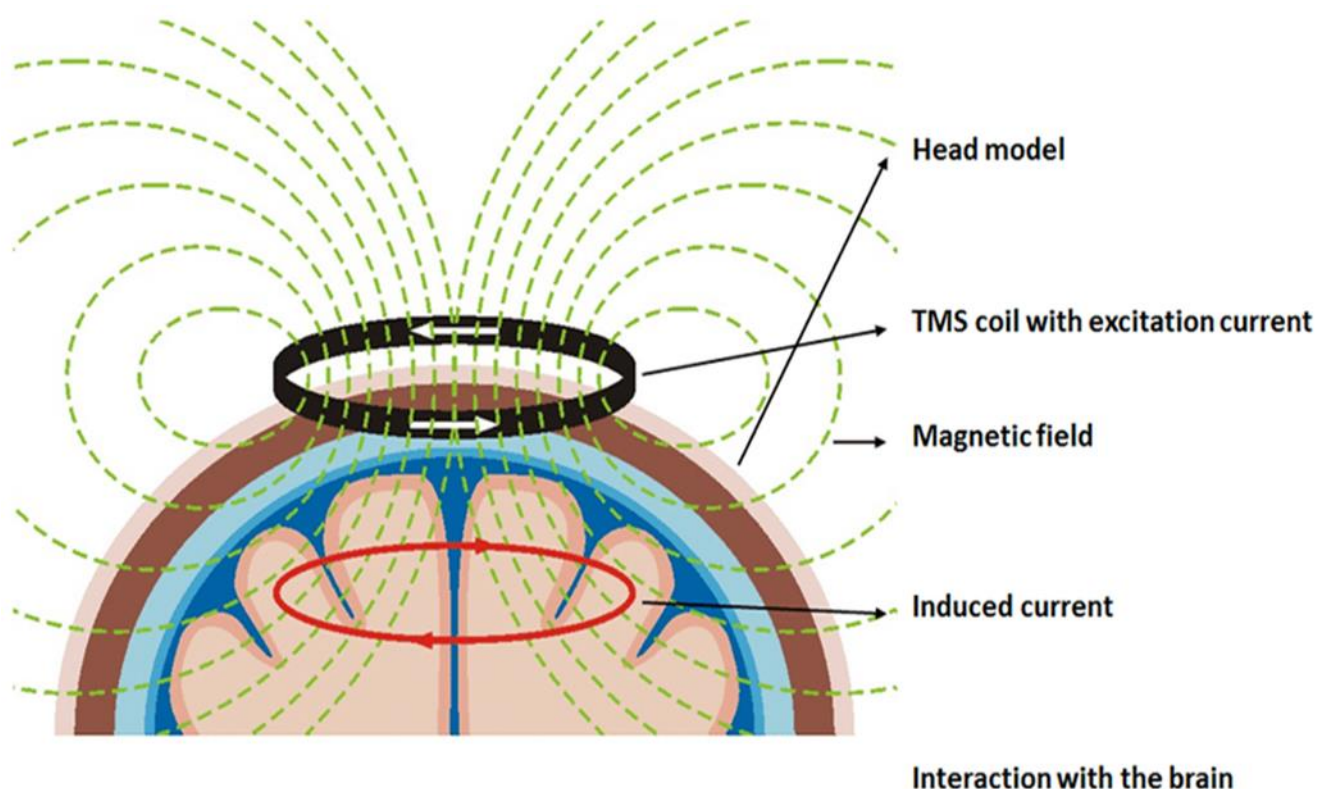
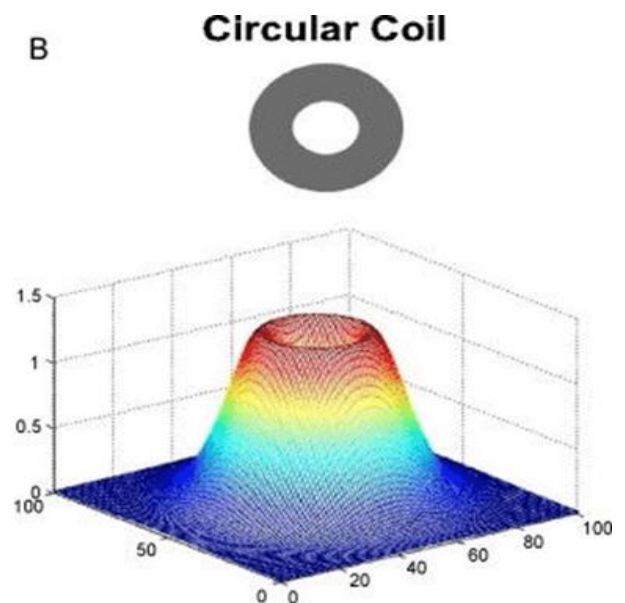
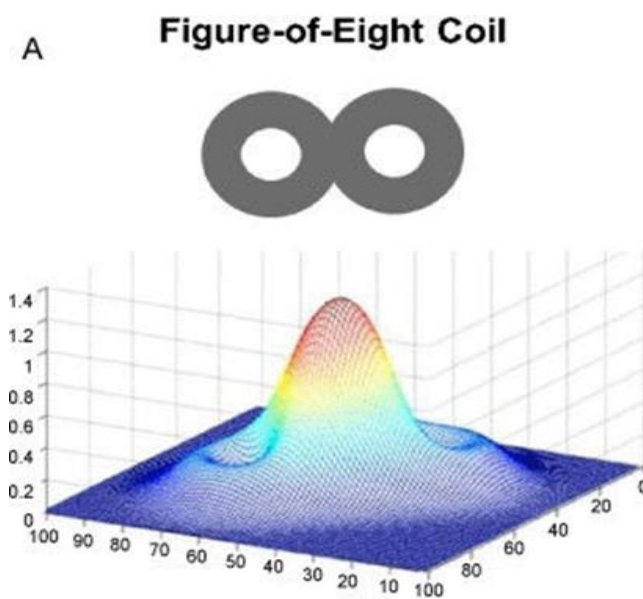


Fig.1 Il campo magnetico generato dalla bobina applicata sul capo induce una corrente elettrica nei tessuti cerebrali, modulandone l'attività (Holvoet, 2015. A DTI-based tractography research exploiting the brain network for object recognition and comparison with a TMS Speech Mapping experiment.)

L'ampiezza dell'area stimolata, la distribuzione spaziale e la direzionalità della densità di corrente indotta dipendono da molteplici fattori fisici e biologici, tra cui la geometria e l'orientamento del coil, la distanza tra il coil e la superficie corticale, la forma d'onda dell'impulso magnetico, l'intensità e la frequenza della stimolazione, nonché il pattern temporale di erogazione. Esistono coil di forma circolare o a otto (anche detto *butterfly-coil*) (Figura 2): nel coil a forma circolare il campo elettrico

indotto raggiunge la massima potenza in corrispondenza del bordo del coil ed è il bordo che deve essere posizionato a livello della regione da stimolare; il *butterfly-coil*, che consiste in due coil circolari posizionati uno accanto all'altro e collegati in modo che in ognuno la direzione della corrente sia opposta all'altro, permette invece una stimolazione più focale e selettiva. Il centro del coil, in questo caso, deve essere posizionato in corrispondenza della zona target poiché la massima densità di corrente viene prodotta nei tessuti sottostanti l'intersezione tra i due coil, creando un campo elettrico orientato parallelamente al punto di congiunzione tra i due coil. Inoltre, l'efficacia della stimolazione è fortemente influenzata dalla relazione tra l'orientamento delle linee di corrente indotta e la disposizione anatomica e funzionale degli elementi neuronali eccitabili. Tale interazione determina in larga misura la selettività e la specificità della risposta neurofisiologica evocata (57).



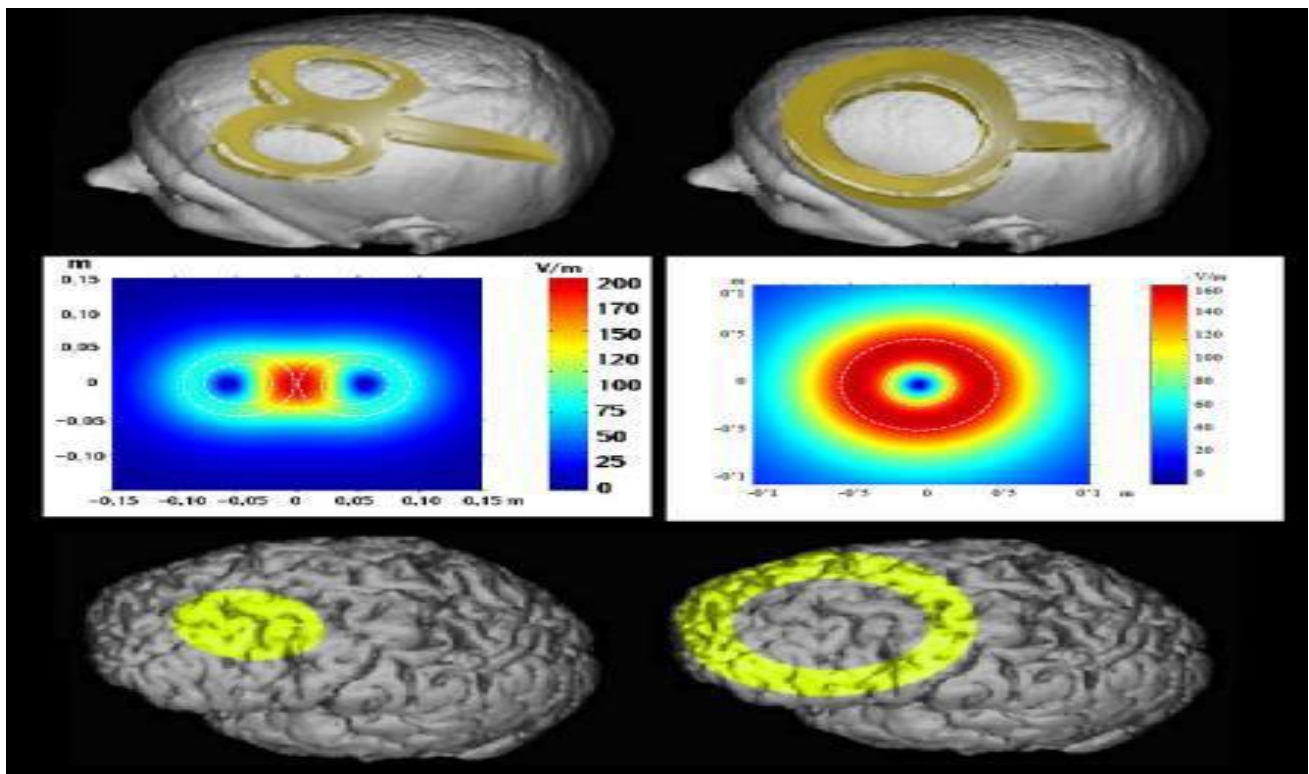


Fig.2 Tipologia di coil utilizzati per la TMS (Giordano D et al. An integrated computer-controlled system for assisting researchers in cortical excitability studies by using transcranial magnetic stimulation. *Comput Methods Programs Biomed.* 2012 Jul;107(1):4-15. doi: 10.1016/j.cmpb.2011.10.008. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22172294.)

I protocolli più frequentemente utilizzati in ambito clinico e di ricerca sono:

- *Single-pulse TMS (spTMS)* consiste nella somministrazione di un singolo impulso magnetico su una determinata area corticale. I singoli impulsi hanno una durata di 250-750 μ s in un intervallo di tempo di almeno 4s tra un impulso e il successivo. A livello della corteccia motoria primaria (M1) lo stimolo induce l'attivazione di una risposta motoria stimolando i neuroni corticospinali, generando così un *motor-evoked potential (MEP)* a livello dei muscoli periferici. La spTMS è ampiamente impiegata nella ricerca neurofisiologica per la valutazione della soglia motoria, ovvero l'intensità minima dello stimolo in grado di generare un MEP rilevabile ($>50 \mu$ V) in un muscolo target in almeno il 50% delle prove (58).
- *Paired-pulse TMS (ppTMS)* stimola la corteccia mediante la somministrazione di due impulsi consecutivi separati da intervalli interstimolo di durata variabile. Il primo stimolo è chiamato "stimolo

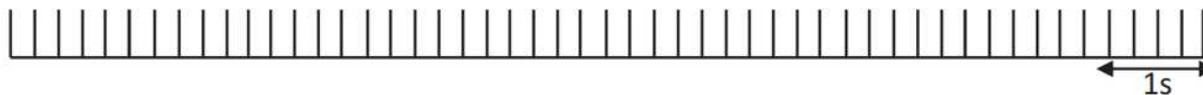
condizionale" (CS), mentre il secondo è chiamato "stimolo di prova" (TS). Modulando l'intervallo interstimolo (ISI) e l'intensità, è possibile ottenere risultati diversi in termini di MEP. La ppTMS offre una misura relativa dell'equilibrio eccitatorio-inibitorio corticale (59).

- *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (r TMS)* consiste nella somministrazione di un treno di impulsi che, a seconda della frequenza e della durata dell'intervallo di interstimolo, possono avere un effetto eccitatorio o inibitorio sulla corteccia cerebrale. Ogni singolo impulso è separato da un ISI identico e i vari impulsi possono essere erogati in maniera continua nel tempo ad una frequenza di 1 Hz o possono essere somministrati in treni di 5-10s con frequenza di più di 5 Hz, separati da 50s di pausa. Treni di impulsi ad alte frequenze (*high-frequency rTMS* o HF-rTMS) ($\geq 5\text{Hz}$) determinano una facilitazione di lunga durata dell'eccitabilità della corteccia motoria con un effetto di *long-term potentiation* (LTP). Al contrario, treni di impulsi a bassa frequenza (*low-frequency rTMS* o LF-rTMS) (1-5 Hz) causano un'inibizione di lunga durata con un effetto di *long-term depression* (LTD) (60).
- *Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (Deep r TMS)*, stimola regioni corticali e sottocorticali attraverso l'uso di *H-coil*, generando campi magnetici di maggior intensità e ampiezza (61).
- *Theta-Burst Stimulation (TBS)*, consiste nell'erogazione di 3 impulsi a bassa intensità e ad alta frequenza (50 Hz) ogni 0,2 secondi o 5 Hz (corrispondenti alla frequenza delle onde theta ippocampali). Possiamo distinguere: *intermittent TBS (iTBS)* e *continuous TBS (cTBS)*. Nell'iTBS, si effettua la stimolazione per 2 secondi con 8 secondi di pausa, somministrando quindi 10 triplette ogni 10 secondi per un tempo di stimolazione totale di circa 3 min, erogando in ciascuna sessione circa 600 impulsi. Gli impulsi vengono erogati in maniera intermittente, producendo effetti eccitatori sui neuroni corticali analoghi a quelli osservati nel *long-term potentiation (LTP)*. Al contrario, nella cTBS gli impulsi vengono erogate in modo continuo per 40 s, inducendo effetti inibitori paragonabili alla *long-term depression (LTD)* (59).

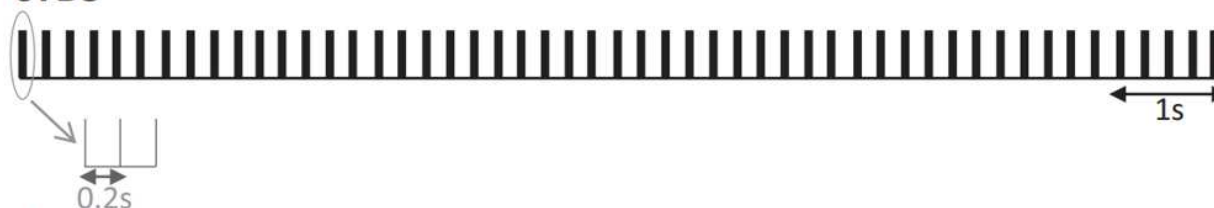
A) LF rTMS



B) HF rTMS



C) cTBS



D) iTBS

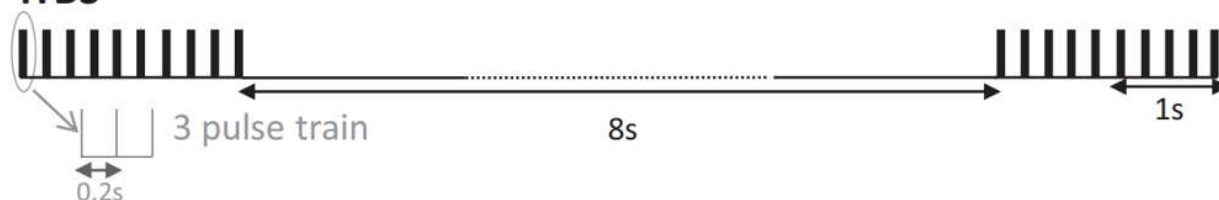


Fig.3 Tipologie di rTMS. A, rTMS a bassa frequenza. B, rTMS ad alta frequenza. C, TBS continua. D, TBS intermittente (Klompaj W et al. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). Ann Phys Rehabil Med. 2015 Sep;58(4):208-213. doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.005. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26319963).

1.6 EFFETTI NEUROBIOLOGICI DELLA TMS NELLA DEPRESSIONE MAGGIORE

Diverse evidenze sperimentali indicano che nei pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore è presente uno squilibrio tra i meccanismi di eccitabilità e inibizione corticale, caratterizzato da un'aumentata eccitabilità neuronale e da una riduzione dell'inibizione intracorticale (62,63), suggerendo, pertanto, una compromissione dell'attività mediata dai recettori GABA e dai recettori glutamatergici di tipo NMDA. Studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno evidenziato una riduzione della connettività funzionale in diverse aree cerebrali, tra cui la corteccia prefrontale (64), insieme a una diminuzione del volume nei soggetti depressi (65).

Tali evidenze supportano l'ipotesi che nei pazienti con MDD la neuroplasticità a livello della corteccia prefrontale risulti ridotta rispetto ai soggetti sani (66). In questo contesto, tecniche di neuromodulazione non invasiva, come la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), si sono dimostrate in grado di rimodulare l'equilibrio tra eccitazione e inibizione corticale, con modificazioni della plasticità sinaptica. Come suddetto, infatti, la stimolazione magnetica può essere erogata come un singolo impulso (causando l'attivazione di una risposta motoria) o come un treno di impulsi ad alte frequenze ($\geq 5\text{Hz}$) con una facilitazione di lunga durata dell'eccitabilità della corteccia motoria (*long-term potentiation, LTP*) o a bassa frequenza (1-5 Hz) (*long-term depression, LTD*) causando un'inibizione di lunga durata.

Più specificatamente gli effetti terapeutici di rTMS consistono nella modulazione dell'attività di *networks* cerebrali funzionali, che coinvolgono regioni cerebrali distali rispetto al sito primario di stimolazione. Tali *networks* mostrano una disregolazione funzionale nei pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore, che risulta associata ai sintomi affettivi, cognitivi e vegetativi caratteristici del disturbo (67). La ricerca contemporanea è diventata sempre più interessata al ruolo della comunicazione aberrante tra *networks* funzionali cerebrali su larga scala nella fisiopatologia del disturbo depressivo maggiore. In particolare, sembrano essere coinvolti nell'eziopatogenesi del disturbo tre principali *networks* di connettività intrinseca (*Intrinsic Connectivity Networks, ICN*): il *default mode network* (DMN), il *central executive network* (CEN) e il *salience network* (SN) (figura 3).

Il *default mode network* (DMN) comprende la corteccia prefrontale mediale ventrale (VMPFC) e dorsale (DMPFC) e la corteccia cingolata posteriore (PCC), il lobo parietale inferiore e la formazione ippocampale (68, 69). Numerose evidenze hanno dimostrato un'aumentata connettività funzionale del DMN in associazione con il disturbo depressivo maggiore (MDD) (70), che si correla a specifiche manifestazioni sintomatologiche della depressione, in particolare alla ruminazione di tipo negativo (71, 72, 73), al pessimismo (74), alle alterazioni nei processi di regolazione emotiva (75) e alla gravità delle manifestazioni cliniche della patologia (76).

Il *central executive network* (CEN) comprende come nodi principali la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), la corteccia parietale posteriore laterale, la corteccia prefrontale ventrolaterale e il talamo (77). L'attività del CEN aumenta durante l'esecuzione di tasks cognitivi, come quelli di *working-memory* o di attenzione sostenuta (77, 78). Diversi studi hanno evidenziato nei pazienti con depressione una riduzione della connettività all'interno del CEN rispetto ai soggetti sani (70, 74, 79).

Il *salience network* (SN) comprende la corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC) e la corteccia frontoinsulare, oltre che regioni sottocorticali quali l'amigdala e l'area tegmentale ventrale (77, 80). Il SN è coinvolto nei processi di rilevazione e valutazione degli stimoli salienti e gratificanti, orientando le risposte comportamentali (77, 80, 81, 82). Numerosi studi hanno evidenziato una riduzione significativa della connettività funzionale all'interno della SN nei soggetti con disturbo depressivo rispetto ai controlli sani e tale alterazione risulta correlata alla gravità della sintomatologia depressiva (83).

Il principale target di neurostimolazione nella depressione maggiore è la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), che rappresenta una regione facilmente identificabile (mediante l'impiego di neuronavigatore o con l'utilizzo di tecniche empiriche), e dunque accessibile, di intervento mediante TMS sulle reti neurali, andando a modulare la connettività funzionale e cerebrale di CEN, SN e DMN, come osservabile in figura 5.

I meccanismi attraverso cui TMS modula l'attività dei networks cerebrali comprendono, come suddetto, modificazioni della plasticità sinaptica, che può manifestarsi sotto forma di long-term potentiation (LTP) o di long-term depression (LTD), sebbene questi, se considerati isolatamente, non appaiono sufficienti a spiegare le modificazioni sinaptiche e neuronali, sia precoci sia durature, che si manifestano in seguito a brevi protocolli di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) (84).

Evidenze sperimentali preliminari suggeriscono effetti neurobiologici assai più complesse, potenzialmente rilevanti per l'interpretazione dei meccanismi alla base degli effetti terapeutici della NIBS (84).

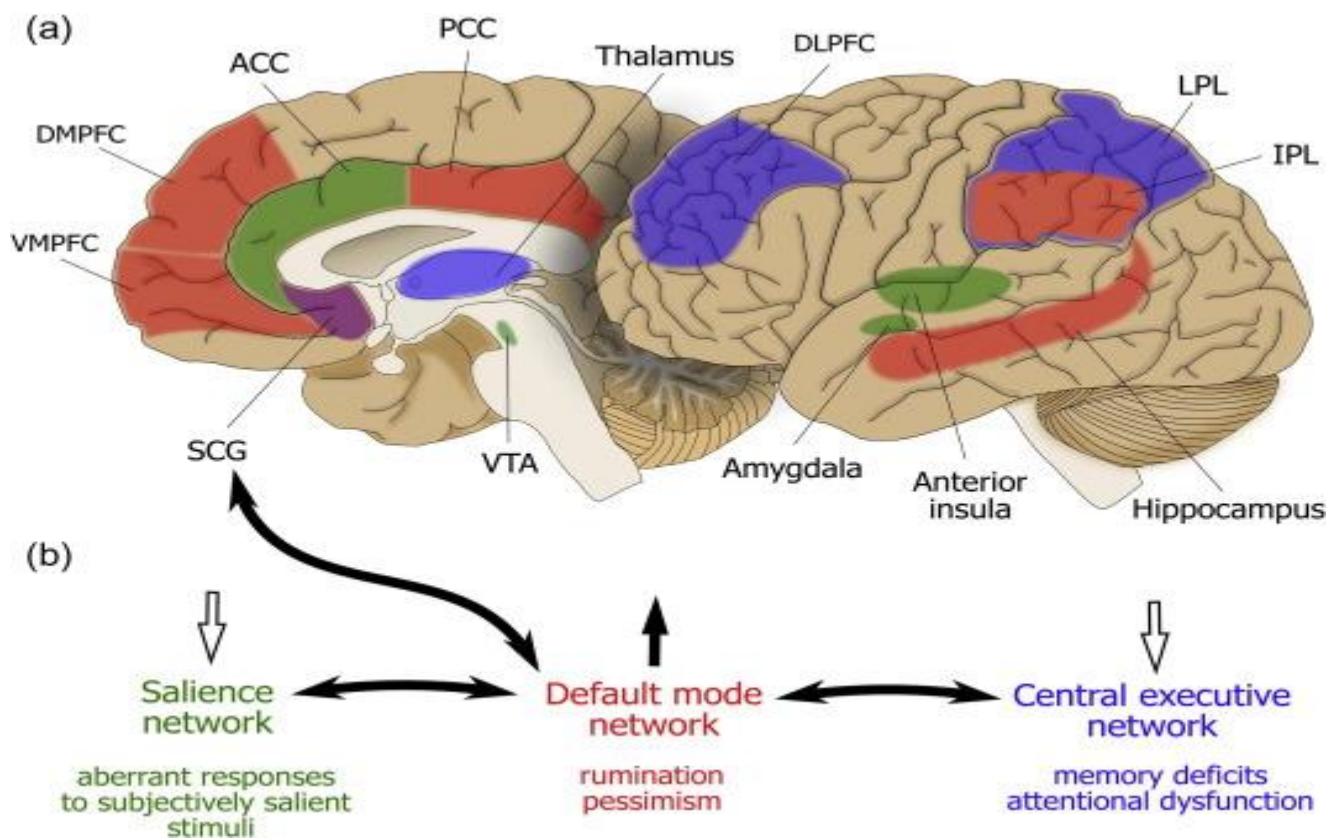


Fig.4 Networks coinvolti nella depressione. Rosso= default mode network. Blu= central executive network. Verde= salience network. b) alterazioni della connettività funzionale tra i tre network e sintomi associati. Le frecce nere indicano iperconnettività, le frecce bianche indicano ipoconnettività (67).

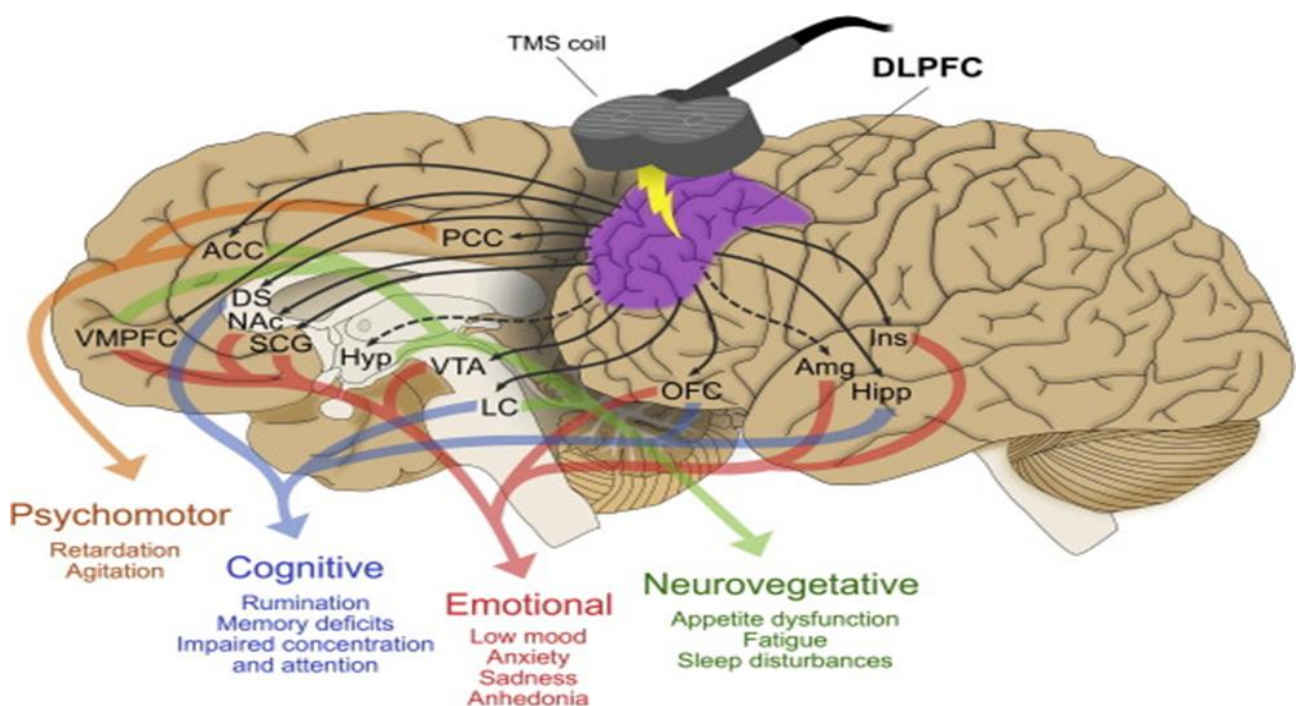


Fig.5. Connettività anatomica della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) (67).

Tali effetti possono essere così sintetizzati:

- processi di attivazione e regolazione dell'espressione genica attraverso l'attivazione del fattore nucleare CREB e l'induzione dell'espressione dei geni precoci immediati (*immediate early genes: IEGs*), una classe di fattori di regolazione genetica attivati transitoriamente in seguito a stimolazione neuronale. Studi preclinici hanno riscontrato, a seguito dell'utilizzo di r TMS, alterazioni nell'espressione di *immediate early genes* c-Fos (un indicatore generale dell'attività delle cellule eccitatorie) ed Egr1 (presumibilmente coinvolto nei processi di induzione di LTP o LTD) (84).
- Modulazione del rilascio e del *reuptake* neurotrasmettitoriale (sistema serotoninergico, dopaminergico e colinergico) (84). Studi clinici hanno dimostrato che la stimolazione della corteccia prefrontale dorsolaterale induce un aumento della dopamina endogena sia nello striato che nell'extrastriato. All'interno di quest'ultima mappano regioni come la corteccia cingolata anteriore e la corteccia orbitofrontale mediale che sono state studiate come bersagli primari di stimolazione nei pazienti con DM (85).
- Sintesi de novo di proteine, le neurotrofine (NTs), che svolgono un ruolo attivo nel regolare i fenomeni legati a modificazioni della plasticità sinaptica. In particolare, numerosi studi condotti su pazienti depressi hanno mostrato un incremento dei livelli di *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) in associazione a una risposta clinica favorevole al trattamento con rTMS (86, 87), spiegando, così, l'azione neuroprotettiva e sulla neuroplasticità del trattamento.
- Meccanismi omeostatici, in particolare inibizione della risposta neuro-infiammatoria a livello delle cellule gliali del SNC, con riduzione dell'espressione delle citochine pro-infiammatorie TNF- α , iNOS, IL-1 β e IL-6 e incremento dell'espressione dell'IL-10, che determina una riduzione dell'apoptosi cellulare (88).
- Effetti neuroendocrini attraverso la modulazione, mediante la stimolazione della DLPFC, dell'attività ippocampale, determinando a sua volta una regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e del rilascio di cortisolo (89).
- Effetti sul buffering del calcio. L'erogazione ripetuta di impulsi determina una rapida attivazione dei recettori AMPA, con conseguente depolarizzazione della membrana postsinaptica e rimozione del blocco da Mg²⁺ dei recettori NMDA. L'apertura di questi ultimi consente a livello cellulare un

ingresso massivo di Ca^{2+} , che funge da secondo messaggero attivando una cascata di vie di segnalazione Ca^{2+} -dipendenti, tra cui CaMKII, ERK/MAPK e processi di fosforilazione di proteine sinaptiche (90, 91). Tali meccanismi sono alla base dei processi di LTP e LTD, considerati i principali correlati neurobiologici della plasticità sinaptica (92).

- Coinvolgimento del network neuro-gliale, nello specifico la stimolazione ad alta frequenza può attivare gli astrociti, determinando il rilascio di neurotrasmettitori, i quali modulano l'attività sinaptica e aumentano l'attivazione assonale. Inoltre, gli astrociti attivati sono in grado di comunicare con altri astrociti, amplificando gli effetti a livello di rete e contribuendo alla sincronizzazione dell'attività neuronale (84).

1.7 TMS NELLA DEPRESSIONE RESISTENTE AL TRATTAMENTO

Le principali linee guida internazionali, tra cui le linee guida APA (American Psychiatric Association) (93), CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) (94), WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) (95) e NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (96) raccomandano la rTMS come intervento di prima linea per MDD dopo il fallimento di un protocollo antidepressivo adeguato, in linea con l'approvazione della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) da parte della U.S. Food and Drug Administration (FDA), concessa per la prima volta il 16 dicembre 2008. Il protocollo rTMS approvato dalla FDA per il trattamento del MDD (97) prevede la stimolazione della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (Left DLPFC) secondo i seguenti parametri di stimolazione:

- frequenza di 10 Hz;
- intensità del 120% della Resting Motor Threshold (RMT);
- 75 treni di 40 impulsi ciascuno (durata circa 4 secondi);
- 26 secondi di pausa fra i diversi treni di impulsi (numero totale di impulsi per sessione=3000);
- durata sessione: 37 minuti.
- 20 - 30 sessioni di trattamento per 4-6 settimane (1 sessione al giorno per 5 giorni).

In genere, i pazienti necessitano di quattro o più settimane di trattamento prima di osservare un miglioramento clinico significativo, e il dosaggio della stimolazione non viene solitamente personalizzato.

Studi multicentrici su larga scala e meta-analisi condotte negli ultimi 20 anni hanno confermato la sicurezza e l'efficacia della rTMS a carico della corteccia prefrontale dorsolaterale di sinistra (IDLPFC) nella depressione farmaco-resistente (98, 99, 100, 101). Più specificatamente, i tassi di risposta clinica riportati in letteratura si collocano tra il 30% e il 64% (98, 102, 103, 104), mentre i tassi di remissione sono compresi tra il 25% e il 30% (105), con un *number needed to treat* (NNT) pari a 8 per ottenere la remissione clinica e 6 per raggiungere una risposta terapeutica (106). Sembrerebbe, quindi, che la rTMS presenti una maggior efficacia in termini di risposta clinica piuttosto che di una vera e propria remissione (107), con una significativa eterogeneità clinica riconducibile alle caratteristiche dei diversi sottotipi di depressione, evidenziando ancora una volta la necessità di personalizzare i protocolli di intervento, al fine di massimizzarne l'efficacia terapeutica (108, 109).

1.8 DAI PROTOCOLLI DI rTMS STANDARD AI PROTOCOLLI ACCELERATI

Recentemente è stata esplorata la possibilità di utilizzare protocolli di stimolazione che prevedano più sessioni nella stessa giornata. Questi protocolli, definiti rTMS accelerata (sia con rTMS tradizionale sia mediante *theta burst stimulation*, TBS), mirano a superare i limiti logistici imposti dalla somministrazione convenzionale, che prevede una singola seduta di stimolazione al giorno (110).

Il razionale alla base dell'impiego di protocolli aTMS deriva dall'assunto che concentrare più sessioni in un breve lasso temporale possa determinare effetti terapeutici paragonabili a quelli della stimolazione con protocolli standard, mantenendo al contempo una durata significativa della risposta clinica. Uno studio randomizzato condotto da Fitzgerald (111) ha confrontato il protocollo rTMS standard con un protocollo di TMS accelerata (aTMS), osservando risultati clinici in tempi più rapidi (nell'arco di pochi giorni) e stabili nelle settimane successive al trattamento. Alla quarta settimana è stata osservata una riduzione media della gravità della sintomatologia depressiva pari al 31% nel gruppo sottoposto al trattamento standard e al 23% nel gruppo aTMS, con tassi di remissione nel complesso più favorevoli per l'a TMS (111).

Da un punto di vista neurofisiologico sembra che una sessione di rTMS se ripetuta entro 24 ore dalla prima abbia un maggior effetto sull'eccitabilità corticale, con una risposta clinica direttamente proporzionale al numero totale di stimoli erogati per sessione (112, 113, 114).

I protocolli di TMS accelerata (aTMS), sia rTMS ad alta frequenza (HF-rTMS) sia *Theta-Burst Stimulation* (iTBS), sono attualmente oggetto di crescente interesse e applicazione clinica (115, 116, 117). Tra questi, il protocollo SAINT (*Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy*) ha ricevuto l'approvazione dalla FDA nel settembre 2022 per il trattamento di pazienti adulti affetti da depressione resistente al trattamento (TRD) (118).

I risultati ottenuti da diversi trial clinici rispetto all'efficacia dei protocolli accelerati risultano estremamente eterogenei. Studi che hanno utilizzato TMS accelerata ad alta frequenza (ar TMS) hanno evidenziato un marcato miglioramento dei punteggi alle scale per la valutazione della sintomatologia depressiva (BDI-II, MADRS, HDRS) in pazienti sottoposti a due sedute giornaliere di HF-rTMS sia rispetto al gruppo *sham* (119, 120, 121), sia rispetto al gruppo trattato con protocollo standard (121). Un solo studio ha previsto l'utilizzo di protocolli di HF- r TMS con più sedute giornaliere, riportando dei risultati significativi in termini di efficacia antidepressiva (122).

Protocolli accelerati di iTBS che prevedevano la somministrazione di due sessioni giornaliere non hanno mostrato un'efficacia antidepressiva superiore ai protocolli standard (123,124) né rispetto al gruppo *sham* (124, 125). Tre trial clinici hanno riportato risultati positivi per protocolli ai TBS con più di due sedute al giorno (126, 127, 128) mentre protocolli accelerati con tre sessioni giornaliere di iTBS presentano un'efficacia comparabile a quella dell'HF-rTMS standard (129).

Le evidenze sull'uso di protocolli accelerati cTBS nel trattamento della depressione risultano limitate: in due studi, la cTBS applicata alla DLPFC destra non ha mostrato un'efficacia superiore al placebo (130,131), mentre un protocollo combinato cTBS + iTBS con target rispettivamente la DLPFC destra e DLPFC sinistra non ha evidenziato benefici maggiori rispetto all'HF-rTMS standard (132).

In conclusione, i protocolli arTMS per la depressione non presentano un aumento significativo degli effetti collaterali legati alla stimolazione, a parità di efficacia, concludendo che le multiple stimolazioni giornaliere hanno un buon livello di sicurezza per i pazienti (133), purché vengano rispettate le raccomandazioni relative al numero di impulsi e agli intervalli di pausa tra le sessioni (134). Accanto al profilo di sicurezza favorevole, i risultati preliminari suggeriscono che queste modalità di trattamento possano indurre un effetto antidepressivo più rapido, con tempi di risposta significativamente ridotti—talvolta già dopo pochi giorni—nei pazienti responsivi alla stimolazione (114,133). Ulteriori studi potrebbero aprire la strada a un approccio più personalizzato alla TMS, con protocolli di stimolazione modulati in base a caratteristiche neurofisiologiche, profili clinici e preferenze individuali.

1.9 TMS E IMPAIRMENT COGNITIVO NELLA DEPRESSIONE MAGGIORE

Nonostante le più recenti evidenze e raccomandazioni, resta ancora da chiarire il ruolo della neurostimolazione sui sintomi cognitivi. Diversi trial clinici e meta-analisi hanno esaminato l'impatto di TMS sull'*impairment* cognitivo nel DDM, con evidenze spesso contrastanti. Una meta-analisi che ha esaminato 30 RCT non ha mostrato differenze significative tra rTMS attiva e *sham* nella maggior parte dei domini cognitivi esaminati — tra cui funzioni esecutive, attenzione e memoria verbale (135), in linea con quanto osservato pure da Fu e colleghi (136). Quest'ultimo ha esaminato per la prima volta gli effetti della neurostimolazione mediante TMS sui singoli domini cognitivi (funzionamento cognitivo globale, attenzione, *working memory*, velocità psicomotoria, linguaggio, abilità visuospatiali, apprendimento, memoria e funzioni esecutive), includendo 15 RCT e 784 pazienti, senza riscontrare risultati rilevanti. Serafini (137) e Xia (138), di contro, evidenziano un trend migliorativo delle performance cognitive, in particolare sulle funzioni di memoria e apprendimento. I differenti risultati potrebbero essere legati alla metodologia dei trial clinici inclusi, al disegno dello studio, alle dimensioni e all'eterogeneità del campione, ai protocolli di stimolazione impiegati.

Gli effetti dei protocolli accelerati di TMS sul funzionamento neurocognitivo sono stati valutati da studi *open-label* e RCT (119,129, 139, 140, 141, 142, 143). Nessuno degli studi *open-label* ha evidenziato un peggioramento delle performance cognitive, considerando domini quali attenzione, memoria, funzioni esecutive, capacità decisionali o controllo degli impulsi. Un singolo studio ha riportato, al follow-up a sei mesi, un miglioramento significativo del punteggio totale della batteria neuropsicologica RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*) che misura diverse funzioni cognitive, tra cui memoria, attenzione, abilità visuospatiali/costruttive e linguaggio (139). In uno degli RCT, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i protocolli standard e quelli accelerati rispetto agli esiti cognitivi al termine del trattamento (129). Un altro RCT ha invece rilevato un miglioramento significativo al Trail Making Test A nel gruppo *sham* e, al contrario, un peggioramento nel gruppo trattato con stimolazione attiva (119).

2 BACKGROUND ED OBIETTIVI

Basandoci sulle evidenze scientifiche disponibili e considerando l'importanza dell'*impairment* cognitivo sul decorso, sugli esiti e sulla prognosi del disturbo depressivo maggiore, tenuto conto dell'esigenza di un trattamento che agisca sui deficit cognitivi della depressione maggiore e sulle compromissioni funzionali ad essa conseguenti e della mancanza di interventi comprovati o che abbiano una specifica indicazione per il trattamento delle disfunzioni cognitive, abbiamo elaborato un'ipotesi di studio per confermare l'efficacia di un trattamento integrato, che preveda la somministrazione di un protocollo di neurostimolazione (arTMS) o di un intervento computerizzato di riabilitazione cognitiva (COGPACK) in aggiunta ad un trattamento farmacologico antidepressivo, nel ridurre i deficit cognitivi presenti nel MDD.

Allo stato attuale la scelta di un trattamento antidepressivo si basa essenzialmente su un ragionamento che va "per tentativi ed errori", senza tener conto della variabilità del singolo caso, con conseguente allungamento dei tempi di risposta e remissione, comparsa di maggiori effetti collaterali, più frequenti ospedalizzazioni, aumento dei costi per il sistema sanitario nazionale. L'eterogeneità del disturbo depressivo costituisce una sfida di natura economica ed organizzativa e impone la necessità di una più precisa caratterizzazione del disturbo. L'*impairment* cognitivo rappresenta uno degli aspetti salienti da considerare nell'impostazione e nell'attuazione di un programma terapeutico (35). Sarebbe auspicabile puntare ad un intervento di tipo personalizzato che combini l'utilizzo della terapia farmacologica con nuove metodiche d'intervento non invasive che consentano di migliorare l'efficacia dei trattamenti e indurre una regressione più rapida della sintomatologia psichica, un completo recupero clinico, cognitivo e funzionale e a minori rischi di recidive e/o ricadute, impattando positivamente sulla qualità di vita e sul benessere del paziente.

Il progetto ha previsto la creazione di un'unità operativa ambulatoriale nel contesto di un Policlinico Universitario Provinciale (Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Riuniti di Foggia) con lo scopo di:

- 1) valutare l'efficacia sui deficit cognitivi a breve e medio termine di un protocollo di arTMS in aggiunta ad un trattamento farmacologico antidepressivo su un campione di pazienti affetti da depressione maggiore.
- 2) Verificare l'efficacia sui deficit cognitivi a breve e medio termine di un intervento informatizzato di rimedio cognitivo (COGPACK) in aggiunta ad un trattamento antidepressivo in un campione di pazienti affetti da depressione maggiore.

3) Sviluppare un intervento personalizzato nel paziente con disturbo depressivo maggiore che conduca ad una più rapida regressione della sintomatologia.

ENDPOINT SECONDARI

- 1) Valutare se il trattamento integrato (antidepressivo + riabilitazione cognitiva/ ar TMS) possa consentire una migliore risposta sintomatologica e del funzionamento psicosociale (misurati mediante scale cliniche e di funzionamento).
- 2) Identificare possibili fattori socio-demografici, clinici, cognitivi e funzionali associati alla risposta clinica ai fini prognostici e della personalizzazione del trattamento.

3 MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Il nostro studio mira essenzialmente a verificare la fattibilità del disegno, la validità delle misure cliniche e cognitive adoperate e l'eventuale presenza di pattern preliminari di miglioramento associati ai due interventi, con la prospettiva di futuri trial clinici.

L'assegnazione dei soggetti ai gruppi di trattamento non ha seguito una procedura di randomizzazione in quanto non metodologicamente appropriata. I due trattamenti confrontati (ar TMS e COGPACK) differiscono tra loro per modalità di somministrazione, setting operativo, meccanismi neurobiologici e non risultano, pertanto, equivalenti. La neuromodulazione rappresenta un trattamento più intensivo, destinato a pazienti con sintomatologia più severa mentre il rimedio cognitivo risulta più appropriato per pazienti in condizioni cliniche stabilizzate. L'assegnazione è avvenuta, pertanto, secondo criteri clinici, coerentemente con il profilo del paziente e la metodica d'intervento prevista.

3.2 DESCRIZIONE DEL PROTOCOLLO

Previa sottomissione del progetto e approvazione di questo da parte del comitato etico del Policlinico Riuniti di Foggia, lo studio ha previsto l'istituzione di un ambulatorio universitario allocato presso la "Struttura Complessa di Psichiatria a Direzione Universitaria", gestito da un'équipe medico-psichiatrica e da medici Specialisti in formazione presso la Scuola di Specializzazione in Psichiatria dell'Università degli Studi di Foggia. Il personale è stato formato in maniera specifica nella somministrazione della arTMS e del protocollo COGPACK.

Sono stati reclutati soggetti di età compresa tra i 18 e i 65 anni, con diagnosi di Depressione Maggiore secondo i criteri del DSM-V, confermata con l'Intervista Clinica Strutturata per i Disturbi per il DSM-5 Clinical Version (SCID-5-CV). L'arruolamento è avvenuto presso la U.O.C di Psichiatria Universitaria di Foggia ed i servizi afferenti (CSM di Foggia, ambulatorio SPDC di San Severo), con valutazioni ambulatoriali o in regime di ricovero.

Ogni paziente è stato adeguatamente informato delle finalità e delle modalità di indagine previste dallo studio, ricevendo una brochure contenente una descrizione dettagliata del disegno di ricerca ed

il consenso alla partecipazione è risultato subordinato alla sottoscrizione di un modulo di consenso informato.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- I. età compresa tra 18 e 65 anni;
- II. diagnosi clinica di Depressione Maggiore secondo i criteri del DSM-V;
- III. trattamento farmacologico antidepressivo stabile da almeno un mese;
- IV. adesione al progetto di ricerca con firma del consenso informato.

I criteri di esclusione dall'arruolamento sono stati i seguenti:

- I. presenza di patologie organiche di rilievo;
- II. presenza di patologie organiche o neurologiche in comorbidità;
- III. anamnesi positiva per epilessia o crisi epilettiche nel paziente o in un parente di primo grado;
- IV. utilizzo di alcolici e/o sostanze stupefacenti nella settimana precedente il trattamento;
- V. Diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze o Disturbo da Uso di Alcool nei sei mesi precedenti l'arruolamento;
- VI. gravidanza o allattamento.
- VII. Mancanza del consenso informato.

Durante la visita di arruolamento i soggetti reclutati per lo studio sono stati sottoposti ad un primo screening per escludere eventuali condizioni che controindichino l'impiego dell'intervento di neuromodulazione (patologie organiche, patologie neurologiche, tossicodipendenza, gravidanza, allattamento). Sono stati eseguiti prelievi ematici per esami di routine, tossicologico su matrice urinaria, elettrocardiogramma. Le informazioni clinico-anamnestiche sono state raccolte in un'apposita scheda di contatto ed è stata compilata una cartella clinica comprensiva di dati anamnestici, sociodemografici e clinici per ciascun paziente. La valutazione diagnostica ha tenuto conto dell'anamnesi, del colloquio clinico ed è stata formulata all'arruolamento in accordo coi criteri DSM-5.

Sono state somministrate scale psicometriche per l'*assessment* della sintomatologia, della gravità della malattia e del funzionamento cognitivo a tutti i pazienti partecipanti al progetto al *baseline* (T0), al termine dell'intervento di neurostimolazione o di rimedio cognitivo (T1), ad un mese dalla conclusione del protocollo di neurostimolazione o a tre mesi dalla conclusione del protocollo di rimedio cognitivo (T2).

Le valutazioni cliniche, cognitive e funzionali al T0, T1 e T2 per gli **endpoint primari** sono state effettuate con i seguenti strumenti:

1) valutazione cognitiva: *California Verbal Learning Test (CVLT)*; *Digit Symbol Substitution Test (DSST)*; *Trail Making Test A (TMT-A)* e *B (TMT-B)*;

2) valutazione clinica: *CGI-Severity scale*; *Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)*; *Beck Depression Inventory (BDI)*, *Short Form 12 Quality of Life (SF-12)*.

In aggiunta, per l'*assessment* degli **endpoint secondari** nei pazienti sottoposti ad intervento di rimedio cognitivo abbiamo utilizzato: la *Personal and Social Performance Scale (PSP)* per la valutazione del funzionamento globale e la *Perceived Deficits Questionnaire – Depression 5 items (PDQ-D)*, per la valutazione dei deficit cognitivi soggettivi.

Nei pazienti sottoposti ad intervento di neurostimolazione abbiamo utilizzato una batteria di test psicometrici che comprendono **scale di tratto**, per lo studio di aspetti stabili della personalità o della storia clinica del paziente, e **scale di stato**, che considerano aspetti psicopatologici e clinici suscettibili di cambiamento nel tempo.

3.1 VALUTAZIONE PSICOMETRICA

California Verbal Learning Test

Il *California Verbal Learning Test* rappresenta uno strumento di frequente impiego in ambito neuropsicologico per la valutazione della memoria verbale episodica e dell'apprendimento (144). Il test prevede prove multiple di richiamo e riconoscimento di liste di parole. L'esaminatore legge ad alta voce una lista di 16 sostantivi appartenenti a quattro differenti categorie semantiche, a intervalli di un secondo, seguendo un ordine fisso per cinque prove di apprendimento consecutive. Al termine di ciascuna prova, al soggetto viene chiesto di ricordare e riferire liberamente quante più parole possibile, indipendentemente dall'ordine di presentazione (*free recall*). Quando il soggetto tende a raggruppare le parole secondo tali categorie (*semantic clustering*), si presume che stia utilizzando strategie di organizzazione semantica per facilitare il richiamo. Successivamente viene presentata una lista di interferenza (Lista B), che condivide due categorie con la Lista A e ne introduce due nuove. Il richiamo libero e con indizi (*cued recall*) della Lista A viene valutato immediatamente (ritardo breve) e dopo 20 minuti (ritardo lungo). Nelle prove con indizi, l'esaminatore fornisce la categoria

semantica e il soggetto deve ricordare le parole corrispondenti. Il test si conclude con una prova di riconoscimento: una lista di 44 parole viene letta ad alta voce e il soggetto deve indicare se ciascun termine appartiene alla lista o se è un distrattore. Alcuni distrattori condividono categorie semantiche con le parole della lista, mentre altri hanno somiglianze fonetiche (145).

Trail Making Test A e B

Il *Trail Making Test A (TMT-A)* e *B (TMT-B)*, e *B-A (TMT-B-A)* è impiegato per la valutazione della velocità di elaborazione, della memoria di lavoro e delle funzioni esecutive/flessibilità cognitiva (146).

Il test è articolato in due prove: TMT-A e TMT-B. Nella prima prova (TMT-A) gli stimoli sono costituiti una serie di numeri da 1 a 25, cerchiati e stampati casualmente su un foglio che al soggetto si chiede di collegare in ordine crescente. Questa prova misura principalmente la velocità di elaborazione, l'attenzione visiva sostenuta e le abilità visuo-motorie. Nella seconda (TMT-B) gli stimoli sono formati sia da numeri che da lettere e prevede che il soggetto alterni numeri e lettere in ordine crescente (1-A-2-B-3-C, ecc.), valutando così la flessibilità cognitiva, la capacità di alternanza attentiva e le funzioni esecutive superiori. Il punteggio di ciascuna prova corrisponde al tempo totale di completamento (in secondi), misurato dal momento in cui il soggetto inizia il tracciato fino al completamento corretto dell'ultima connessione. Gli errori vengono immediatamente segnalati dall'esaminatore e il tempo continua a essere registrato fino alla correzione. La sottrazione della prova A da quella B (TMT B-A) rileva delle informazioni fondamentali sulla natura del deficit attentivo del paziente, sulla flessibilità cognitive e sulle abilità di *shifting*. Per ogni parte il punteggio grezzo ottenuto deve essere corretto in base all'età e alla scolarità del soggetto.

Digit Symbol Substitution Test

La velocità di elaborazione è stata valutata mediante il *Digit Symbol Substitution Test (DSST)* incluso nella *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)* (147). Il compito richiede al soggetto di associare simboli a numeri in base a una chiave di corrispondenza presentata nella parte superiore del foglio. All'interno di un limite di tempo prestabilito (90 secondi), il partecipante deve riempire il maggior numero possibile di caselle, inserendo il simbolo corretto sotto ciascun numero corrispondente. Il punteggio corrisponde al numero totale di associazioni corrette completate entro il tempo limite. Il

test rappresenta una misura sensibile della velocità di elaborazione, dell'attenzione sostenuta e della coordinazione visuo-motoria.

Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale

La *Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)* valuta la gravità clinica dei sintomi depressivi (148), mediante un'intervista clinica semi-strutturata etero-somministrata. La scala è composta da 10 item, valutati su una scala a 7 punti (da 0 = assenza del sintomo a 6 = gravità massima), generando un punteggio totale compreso tra 0 e 60, dove valori più elevati indicano una maggiore gravità della sintomatologia. Gli item esplorano aree fondamentali del quadro depressivo, tra cui tristezza apparente e soggettiva, tensione interna, ridotta capacità di concentrazione, disturbi del sonno e dell'appetito, perdita di interesse e piacere (anedonia), rallentamento psico-motorio, pessimismo e ideazione suicidaria. Etero-somministrata.

Beck Depression Inventory, Second Edition

La *Beck Depression Inventory, Second Edition (BDI-II)* (149) rappresenta uno degli strumenti clinici di maggior utilizzo per la valutazione soggettiva della sintomatologia depressiva. Il questionario è composto da 21 item, ciascuno corrispondente a un sintomo specifico della depressione (ad es. tristezza, pessimismo, senso di fallimento, perdita di piacere, colpa, disturbi del sonno, affaticamento, perdita di appetito). Ogni item è valutato su una scala da 0 a 3, in base alla gravità percepita del sintomo nell'ultima settimana. Il punteggio totale varia da 0 a 63, con valori più elevati indicativi di maggiore gravità del disturbo depressivo. In generale, punteggi da 0 a 13 indicano assenza o minima depressione, 14–19 depressione lieve, 20–28 depressione moderata e 29–63 depressione grave. Autosomministrata.

Clinical Global Impression – Versione Italiana (CGI)

La valutazione globale della gravità clinica e della risposta al trattamento è stata effettuata mediante la *Clinical Global Impression (CGI)*, nella versione italiana (150). La scala consente di formulare un giudizio clinico globale articolato in tre dimensioni principali: gravità della malattia, miglioramento globale, indice di efficacia terapeutica. La scala di gravità valuta il livello complessivo di compromissione clinica su un range a 7 punti, da 1 = nella norma, non malato a 7 = estremamente malato. La scala di miglioramento globale misura il cambiamento rispetto alla condizione basale,

anch'essa su un range a 7 punti, da 1 = molto migliorato a 7 = molto peggiorato. Infine, la scala relativa all'indice di efficacia terapeutica integra il giudizio clinico sugli effetti terapeutici e sugli effetti collaterali, con punteggi che variano da 0 = miglioramento marcato in assenza di effetti collaterali a 4 = nessun miglioramento o peggioramento con comparsa di effetti collaterali. Etero-somministrata.

Personal and Social Performance Scale

Il funzionamento psicosociale nella vita reale è stato valutato mediante la *Personal and Social Performance Scale (PSP)* (151), uno strumento clinico sviluppato per quantificare il livello di funzionamento personale e sociale nei pazienti affetti da disturbi psichiatrici. La scala valuta quattro aree principali del funzionamento quotidiano: attività sociali e utili (inclusi lavoro e studio); relazioni interpersonali e sociali (inclusi rapporti con i familiari); cura dell'aspetto e dell'igiene; comportamenti disturbanti e aggressivi. Il punteggio complessivo varia da 1 a 100, dove valori più alti indicano un miglior livello di funzionamento globale. L'attribuzione del punteggio si basa sul giudizio clinico dell'esaminatore, ottenuto tramite intervista e osservazione diretta del soggetto. Etero-somministrata.

Short Form-12 Health Survey (SF-12)

La qualità della vita percepita è stata valutata mediante lo *Short Form-12 Health Survey (SF-12)* (152). Il questionario autosomministrato è composto da 12 item che indagano otto domini fondamentali del benessere fisico e mentale. Dalle risposte vengono ricavati due punteggi riassuntivi: *Physical Component Summary (PCS)* – indicatore dello stato di salute fisica; *Mental Component Summary (MCS)* – indicatore della salute psicologica e del benessere emotivo. Autosomministrata.

Perceived Deficits Questionnaire – Depression, 5 items (PDQ-D)

Il *Perceived Deficits Questionnaire – Depression, 5 items (PDQ-D)* è uno strumento di autovalutazione che valuta i deficit cognitivi soggettivi nei pazienti affetti da depressione. La scala è composta da 5 item, ciascuno valutato con un sistema di risposta Likert che indaga la frequenza con cui il soggetto sperimenta difficoltà cognitive nelle ultime due settimane. Autosomministrata

3.2.1 SCALE DI TRATTO

Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego Autoquestionnaire – Brief Version

La *Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego Autoquestionnaire brief version (TEMPS-A-brief Italian Version)* (153) è una scala autosomministrata composta da 39 item a risposta dicotomica (SI/NO) volti a esplorare i tratti temperamentali affettivi stabili lungo l'arco di vita del soggetto. In particolare, il questionario indaga cinque dimensioni fondamentali del temperamento: depressivo, ciclotimico, ipertimico, irritabile, ansioso. Autosomministrata.

Impulsiveness Scale, Version 11

La *Impulsiveness Scale, Version 11 (BIS-11)* (154), è una scala autosomministrata, tra le più diffuse per la valutazione dei tratti impulsivi. La scala è composta da 30 item che indagano: l'Impulsività Motoria, l'Impulsività senza Pianificazione e l'Impulsività Attentiva. Ogni item viene valutato su una scala Likert a 4 punti (da 1 = “mai/raramente” a 4 = “quasi sempre/sempre”), permettendo di calcolare un punteggio totale di impulsività e punteggi specifici per ciascuna sottoscala. Autosomministrata.

Connor–Davidson Resilience Scale

La *Connor–Davidson Resilience Scale (CD-RISC, 25 item)* (155) misura la capacità dell'individuo di far fronte allo stress e alle avversità. La scala comprende 25 item, ciascuno valutato su una scala Likert a 5 punti (0 = “per nulla vero” a 4 = “quasi sempre vero”), con punteggi più elevati indicanti una maggiore resilienza. Autosomministrata.

Childhood Trauma Questionnaire

Il *Childhood Trauma Questionnaire (CTQ-28 items)* (156) è uno strumento utilizzato per la valutazione dei maltrattamenti subiti in età infantile e adolescenziale. Il questionario comprende 28 item, suddivisi in cinque sottoscale: abuso fisico, abuso sessuale, abuso emotivo, trascuratezza fisica, trascuratezza emotiva. Ogni item viene valutato su una scala Likert a 5 punti (da 1 = “mai vero” a 5 = “molto spesso vero”), consentendo di calcolare punteggi totali e sottoscale specifiche. Autosomministrata.

Toronto Alexithymia Scale

La *Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)* (157) è uno strumento di autovalutazione progettato per rilevare il costrutto dell'alessitimia. Il questionario comprende 20 item, valutati su una scala Likert a 5 punti (da 1 = “per niente vero” a 5 = “molto vero”). Autosomministrata.

Big Five Questionnaire

Il *Big Five Questionnaire – Revised (BFQ-R)* (158), è uno strumento di autovalutazione progettato per misurare le cinque principali dimensioni della personalità, ognuna delle quali suddivisa al suo interno da due ulteriori sotto-dimensioni: E- Energia [Dinasmismo (Di) e Dominanza (Do)]; A- Amicalità [Cooperatività (Cp) e Cordialità (Co)]; C-Coscienziosità [Scrupolosità (Sc) e Perseveranza (Pe)]; S-Stabilità Emotiva [Controllo delle emozioni (Ce) e Controllo degli Impulsi (Ci)]; M-Apertura Mentale [Apertura alla Cultura (Ac) e Apertura all'esperienza (Ae)]. Ogni item viene valutato su una scala Likert a 5 punti (da 1 = “per nulla vero” a 5 = “molto vero”), consentendo di calcolare punteggi totali e sottoscale specifiche per ciascuna dimensione. Auto-somministrata.

3.2.2 SCALE DI STATO

Young Mania Rating Scale

La *Young Mania Rating Scale (YMRS – 11 item)* (159) impiegata per l'identificazione della sintomatologia maniacale, basandosi su ciò che il paziente riferisce circa le proprie condizioni nelle ultime 48 ore e sull'osservazione del comportamento del paziente durante l'intervista. La scala è composta da 11 item che esplorano l'umore, l'attività motoria, i disturbi quantitativi e formali del pensiero, la capacità critica, l'aggressività, la libido, il sonno e l'atteggiamento generale. Etero-somministrata.

Hamilton Anxiety Scale

La *Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)* (160), è stata utilizzata per la valutazione della sintomatologia ansiosa. Si compone di 21 item che indagano aspetti quali tensione, insonnia, difficoltà di concentrazione, umore depresso, sintomi somatici cardiovascolari, respiratori, gastrointestinali e genitourinari, oltre a manifestazioni di comportamento ansioso. Ogni item è

valutato su una scala a 5 punti (da 0 = assente a 4 = molto grave), con un punteggio totale massimo di 84. Etero-somministrata.

Brief Psychiatric Rating Scale

La *Brief Psychiatric Rating Scale – Versione Italiana (BPRS)* (161) è scala di eterovalutazione composta da 18 item che valutano il quadro psicopatologico globale. Gli item esplorano un ampio spettro di domini psicopatologici, tra cui ansia, depressione, ritiro emotivo, pensiero disorganizzato, comportamento ostile, grandiosità, sospettosità, allucinazioni, e disturbi dell'umore. Ciascun item è valutato su una scala a 7 punti (da “assente” a “molto grave”); il punteggio totale della scala può essere assunto come espressione della gravità della malattia. Il punteggio va da 24 a 168 e più alto è il punteggio maggiore è la severità. Etero-somministrata.

Snaith–Hamilton Pleasure Scale

La capacità edonica e la presenza di anedonia sono state valutate mediante la *Snaith–Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)* (162). La scala è composta da 14 item, ogni item viene valutato su una scala Likert a 4 punti (da “fortemente d'accordo” a “fortemente in disaccordo”). Punteggi più alti indicano un maggiore livello di anedonia, ossia una ridotta capacità di provare piacere. Autosomministrata.

Ruminative Response Scale

La tendenza alla ruminazione è stata valutata tramite la *Ruminative Response Scale (RRS)* (163), una delle misure più utilizzate per quantificare i pensieri ripetitivi e auto-focalizzati tipici della ruminazione depressiva. La scala è composta da 22 item, valutati su una scala Likert a 4 punti (da mai a sempre) e considera due sottodimensioni principali della ruminazione: *Brooding* (ruminazione passiva e maladattiva) e *Reflection* (riflessione più orientata alla soluzione dei problemi). Autosomministrata.

Bech-Rafaelsen Melancholia Scale

La *Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES)* (164) è stata utilizzata per valutare la gravità della sintomatologia melanconica in pazienti con disturbo depressivo. La MES è composta da 11 item,

ciascuno valutato su una scala Likert a 5 punti (0–4), con punteggi più elevati indicanti una maggiore gravità. Gli item indagano sia aspetti affettivi sia alterazioni psicomotorie, garantendo una valutazione sensibile alle variazioni cliniche nel corso del trattamento. Etero-somministrata.

Structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale with Atypical Depression Supplement

La *Structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale with Atypical Depression Supplement (SIGH-ADS)* (165) rappresenta l'evoluzione delle versioni precedenti dello strumento, denominate *Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale – Seasonal Affective Disorder Version (SIGH-SAD)*, sviluppate tra il 1988 e il 2002. Lo strumento prevede una intervista clinica strutturata, della durata di circa 15–25 minuti, che include istruzioni standardizzate, domande guida e criteri operativi per il punteggio di ciascun item. La SIGH-ADS costituisce uno degli standard più affidabili e utilizzati nella ricerca clinica per la valutazione integrata della sintomatologia depressiva e ansiosa. La versione del 2003 integra gli item (17) della *Hamilton depression rating scale* che valutano la gravità della sintomatologia depressiva con item (8) dedicati alla valutazione dei sintomi neurovegetativi atipici (es. ipersonnia, iperfagia). Etero-somministrata.

Columbia–Suicide Severity Rating Scale

La presenza e la gravità dell'ideazione e del comportamento suicidario sono state valutate mediante la *Columbia–Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)* (166), uno strumento clinico strutturato ampiamente utilizzato. La scala è somministrata da un clinico e consente di distinguere tra: ideazione suicidaria, valutata su una scala a 5 livelli di gravità (da pensieri di morte passivi a ideazione con piano, intenzione e preparazione); comportamento suicidario, che include tentativi di suicidio, atti preparatori, e comportamenti autolesivi con o senza intento suicidario. Etero-somministrata.

Beck Hopelessness Scale

La *Beck Hopelessness Scale (BHS-20 item)* (167), è uno strumento utilizzato per valutare la gravità degli atteggiamenti negativi nei confronti del futuro (pessimismo). La scala è composta da 20 item a risposta dicotomica (vero/falso). Il punteggio totale varia da 0 a 20, con valori più elevati indicanti maggiore disperazione e peggiori prospettive future. La BHS valuta tre principali componenti: sentimenti riguardo al futuro, perdita di motivazione, aspettative negative. Autosomministrata.

Insomnia Severity Index

La gravità dell'insonnia è stata valutata mediante l'*Insomnia Severity Index (ISI)* (168), uno strumento di autovalutazione ampiamente utilizzato per misurare la gravità dell'insonnia e il suo impatto sul funzionamento quotidiano. Ogni item viene valutato su una scala Likert a 5 punti (da 0 = assente a 4 = molto grave), per un punteggio totale compreso tra 0 e 28. Autosomministrata.

Sheehan Disability Scale

Il grado di compromissione funzionale è stato valutato mediante la *Sheehan Disability Scale (SDS)* (169), uno strumento di autovalutazione ampiamente utilizzato per quantificare l'impatto percepito dal paziente dei disturbi psichici sul funzionamento personale, sociale e lavorativo. La scala è composta da 5 item, che indagano tre aree principali di funzionamento: lavoro/attività scolastica, relazioni sociali, vita familiare. Ogni area viene valutata su una scala di punteggi da 0 a 10 (dove 0 = nessuna compromissione e 10 = compromissione estremamente grave), con un punteggio totale che varia da 0 a 30 per le tre aree principali. Punteggi più elevati indicano un maggiore livello di disabilità funzionale. Autosomministrata.

3.2 INTERVENTO DI RIMEDIO COGNITIVO: COGPACK

L'intervento di Rimedio Cognitivo (CR) è stato erogato attraverso una piattaforma computerizzata, utilizzando il *software* Cogpack, versione 6.0 (Marker Software®, Mannheim, Germania). Il *software* del programma comprende un'ampia gamma di esercizi cognitivi, sia mirati a specifici domini cognitivi sia trasversali, cioè progettati per stimolare contemporaneamente più funzioni. Sono inoltre presenti esercizi dedicati alle abilità linguistiche, alla velocità visuomotoria, alla vigilanza, al calcolo, alla memoria e ad altre funzioni cognitive. Le diverse abilità mentali vengono allenate attraverso procedure di *drill and practice* e pratiche intensive e ripetute. Gli esercizi possono essere somministrati in ordine casuale con un livello di difficoltà che si calibra automaticamente alle competenze del partecipante, evitando sia compiti eccessivamente semplici sia livelli di complessità tali da generare frustrazione, e vengono raggruppati a seconda del dominio cognitivo. Al termine di ciascuna sessione, il programma fornisce un riscontro immediato sulle prestazioni dell'utente, valutando accuratezza e rapidità nell'esecuzione, con l'obiettivo di sostenere il miglioramento

progressivo dei risultati (39). Numerosi studi hanno evidenziato come l'utilizzo del Cogpack favorisca il potenziamento delle funzioni esecutive, della velocità di elaborazione delle informazioni, dell'apprendimento e della fluenza verbale, oltre a migliorare l'efficacia degli interventi di supporto occupazionale. La letteratura indica inoltre un impatto positivo su vari aspetti psicopatologici, neurocognitivi e del funzionamento quotidiano (170, 171).

Il training cognitivo viene svolto in sessioni individuali con la supervisione di un terapeuta, che ha il compito di assicurare la corretta comprensione delle consegne, mantenere la motivazione tramite strategie di rinforzo positivo e monitorare l'andamento delle performance senza tuttavia suggerire soluzioni o strategie facilitanti. Il terapeuta introduce ogni esercizio con brevi prove preliminari e applica i principi dell'*errorless learning*. Il *software* permette inoltre di programmare cicli di esercizi standardizzati in modo strutturato.

I terapeuti sono stati appositamente formati per questa ricerca. La formazione è avvenuta tramite seminari centralizzati, che includevano lezioni frontali ed esercitazioni pratiche.

Il nostro protocollo ha previsto che per ciascuna sessione gli esercizi venissero presentati in ordine variabile, in modo da consentire ai partecipanti di sperimentare tutti gli esercizi scelti. Abbiamo impiegato la modalità adattativa del *software*. Ciascuna sessione proposta ha previsto l'esercizio di diversi domini cognitivi, in particolare le funzioni esecutive, l'attenzione e la memoria. Il Cogpack è stato somministrato 2 volte a settimana, con sessioni di 45 minuti ciascuna, per un totale di 24 sessioni (3 mesi; da T0 a T1). Le sedute eventualmente saltate, purché non associate al ritiro dallo studio, venivano riprogrammate individualmente. Venivano considerati drop-out i pazienti che non si sottoponevano a tre sedute consecutive (fig.6).

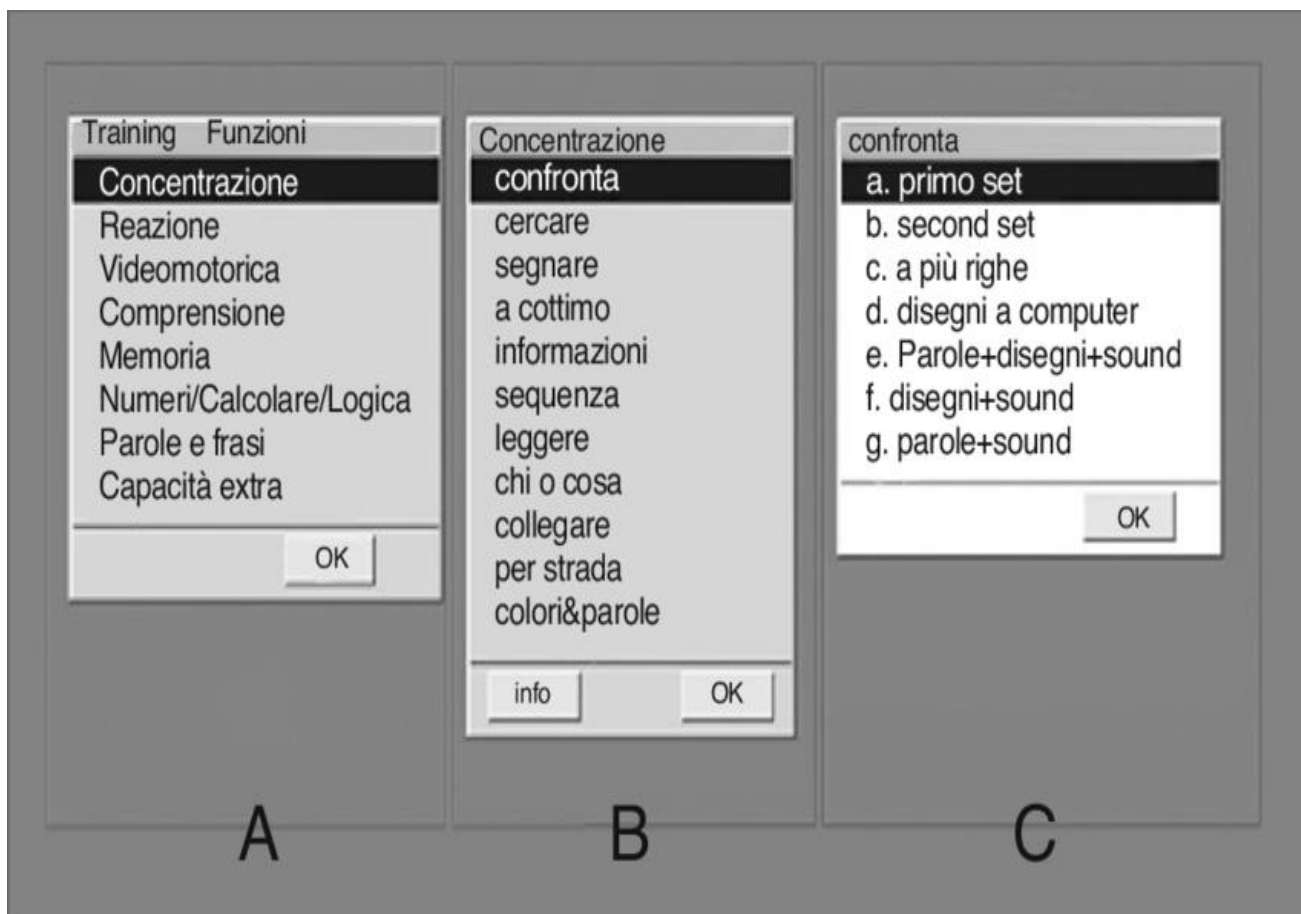


Fig.6 Esempio della struttura del Cogpack ® per un esercizio tipo (Vita A, Barlati S et al. Tecniche di rimedio cognitivo nella schizofrenia: ambiti di intervento ed evidenze di efficacia. 2013/01/01. 10.1007/978-88-470-2802-9_11).

3.3 PROTOCOLLO DI STIMOLAZIONE CON rTMS ACCELERATA

Per la stimolazione arTMS è stata usata una macchina MagPro R30 con coil B-70 o Coil a 8, o Butterfly coil che, per la sua configurazione consente di ottenere un campo magnetico localizzato puntiforme e più profondo, con una stimolazione precisa delle aree corticali target. I parametri utilizzati per il protocollo arTMS, prevedono la stimolazione della DLPFC sinistra secondo lo standard approvato dalla FDA:

- frequenza: 10 Hz;
- intensità: 120% della Resting Motor Threshold (RMT);
- 75 treni di 40 impulsi/treno (durata 4 secondi);
- durata dell'inter-treno di 26 secondi;

- numero totale di 3000 impulsi/sessione;
- durata totale di ciascuna sessione: 35min.

Questa sessione è stata ripetuta nell'arco di una stessa giornata per 4 volte con una pausa fra le sessioni di 55 minuti (durata complessiva del ciclo sessione-pausa di 90 minuti) ottenendo, così, un protocollo di stimolazione rTMS accelerato. Il tempo totale di somministrazione dell'intero protocollo così ottenuto sarà di 5 ore e 5 minuti. Durante le pause tra le stimolazioni il paziente è stato monitorato da un'equipe di medici formata a gestire l'eventuale insorgenza di effetti collaterali indotti dal trattamento. I partecipanti hanno continuato ad assumere durante tutto il periodo dello studio la terapia psicofarmacologica in atto.

La DLPFC sinistra è stata individuata tramite l'utilizzo di una metodica cross-validata denominata Beam_F3 basata su misure antropometriche per la localizzazione della DLPFC (presso il centro satellite; metodo clinico mediante software Beam_F3) (fig.7).

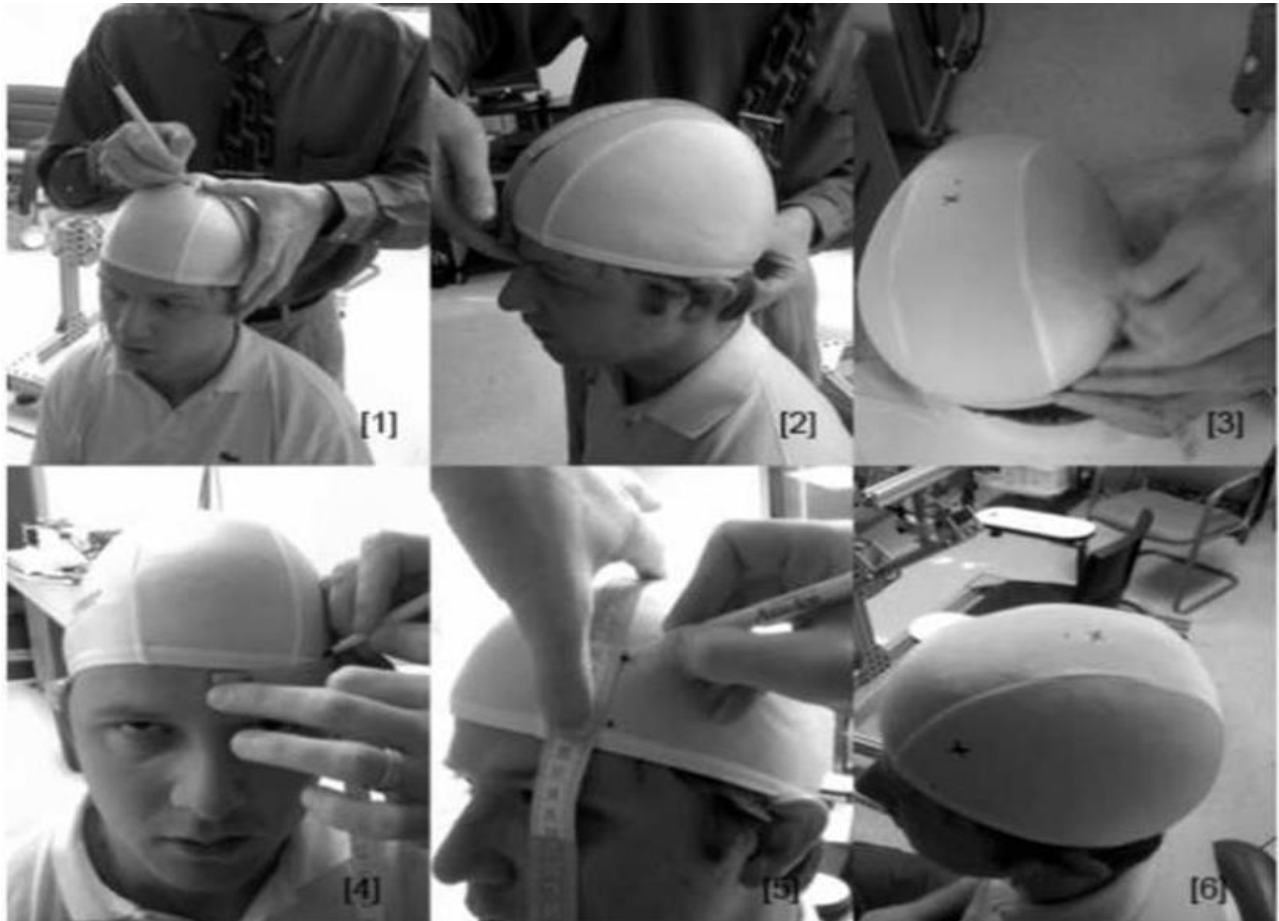


Fig. 7 Illustrazione pratica del sistema Beam F3: 1. Misurazione della distanza tra trago e trago e marcatura del punto medio. 2. Misurazione della distanza tra nasion e inion (anche qui viene marcato il punto medio e il vertice è il punto in cui si incontrano le due linee che contengono i punti medi). 3. Misurazione della circonferenza cranica. Una volta ottenute queste tre misurazioni, queste vengono inserite nel software che fornisce due valori di output (valori X e Y). 4. Un punto lungo la circonferenza viene marcato a X cm dalla linea mediana. 5. F3 viene marcato come un punto lungo la linea che va dal vertice attraverso il punto creato nel passaggio precedente a Y cm dal vertice. 6. La "x" in cima alla testa è il vertice, l'altra "x" è la posizione F3 (Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul.* 2009 Jan;2(1):50-4. doi: 10.1016/j.brs.2008.09.006. PMID: 20539835; PMCID: PMC2882797).

La soglia motoria a riposo (RMT) è stata individuata utilizzando la metodica dei Potenziali Motori Evocati (*Motor Evoked Potential* o MEP) sull'area motoria 1 (M1), precisamente della zona deputata al movimento del pollice. Per la rilevazione dell'area M1 sono stati utilizzati due metodi:

- Metodo 20-10: partendo dal vertex, ci si sposta lateralmente del 20% della distanza vertex-trago e, in seguito, del 10% in avanti;
- Metodo dei 5 cm: partendo dal vertex, ci si sposta 5 cm diagonalmente e 1-2 cm in avanti.

Identificato il punto, è stata utilizzata la TMS a singolo impulso per rilevare il “*motor hotspot*”, ovvero la contrazione del muscolo abduktore breve del pollice, e la RMT, variando l'intensità dello stimolo fino a identificare il livello più basso in grado di generare una contrazione visibile in almeno 5 prove consecutive su 10 (fig.8).

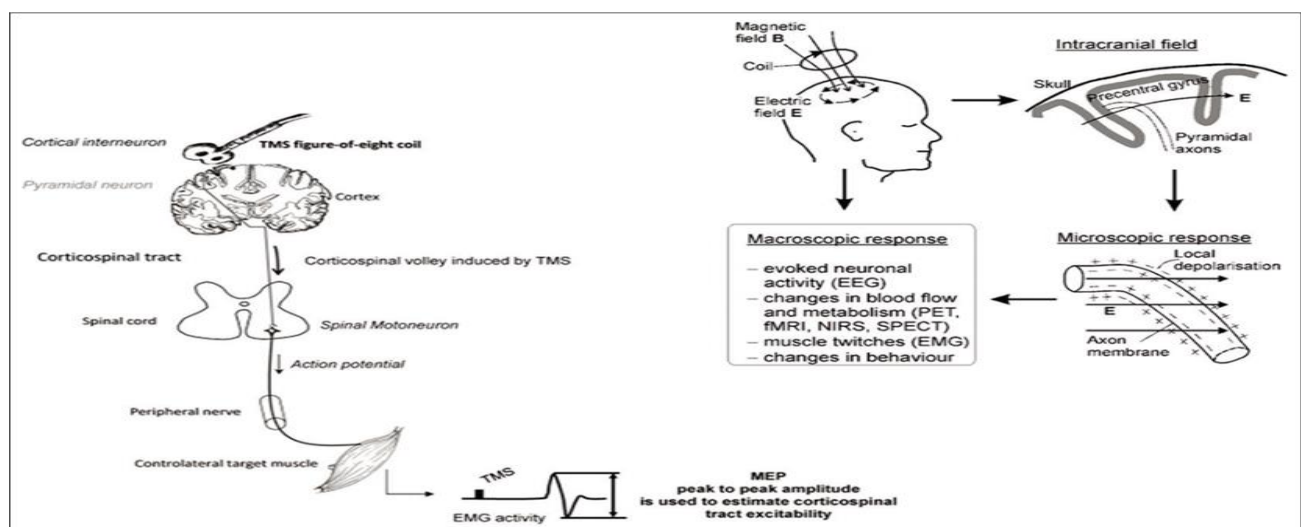


Fig 8. Rappresentazione schematica dei percorsi di stimolazione magnetica transcranica sulla corteccia motoria controlaterale e della conduzione lungo il tratto corticospinale per evocare la risposta elettromiografica in termini di

3.4 SICUREZZA ED EFFICACIA DEI PROTOCOLLI DI STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

La TMS è una tecnica di neuromodulazione sicura e con un buon profilo di tollerabilità. Gli effetti avversi riscontrati sono perlopiù lievi e transitori e comprendono: cefalea, dolore e fastidio in corrispondenza del sito di applicazione del coil, vertigini, insonnia, ansia, tinnitus, contrazioni muscolari involontarie. L'incidenza di gravi effetti avversi, purché vengano rispettate le linee guida di sicurezza e i parametri di stimolazione raccomandati, è estremamente bassa: le crisi epilettiche hanno un'incidenza pari a circa lo 0,001%; switch maniacali o ipomaniacali presentano un'incidenza dello 0,002% (172).

Al termine di ogni seduta di stimolazione giornaliera (4 stimolazioni/die) al paziente sono state somministrate scale per la valutazione di un eventuale switch maniacale indotto dalla stimolazione, nonché per la valutazione di potenziali effetti collaterali da arTMS, tramite l'utilizzo di una apposita scala validata a livello internazionale (134).

3.5 GESTIONE DEI DATI

I dati raccolti, in maniera anonima e confidenziale, verranno archiviati all'interno di un database costruito ad hoc per lo studio e saranno statisticamente analizzati. Tutte le informazioni raccolte nel presente studio verranno utilizzate a fini scientifici, in modo indipendente, dai ricercatori coinvolti nello studio. Ad ogni soggetto verrà assegnato un codice progressivo per garantirne l'anonimato.

3.6 ANALISI STATISTICHE

I dati demografici, clinici e cognitivi del campione sono stati inizialmente descritti mediante statistiche descrittive, riportando medie $\pm$ deviazione standard (d.s.) per variabili continue e frequenze

assolute e percentuali [n (%)] per variabili categoriali. La distribuzione delle variabili continue è stata preliminarmente valutata per normalità mediante test di Shapiro-Wilk. In presenza di deviazioni significative dalla normalità, sono state considerate statistiche non parametriche.

Per valutare i cambiamenti nei punteggi delle scale psicometriche tra baseline (T0) e i successivi tempi di osservazione (T1 e T2) all'interno di ciascun gruppo, sono stati applicati t-test per campioni appaiati. Questo test confronta le medie di due misure correlate e verifica se la variazione osservata tra due punti temporali sia significativamente diversa da zero. L'utilizzo del test appaiato è appropriato in quanto le misurazioni derivano dagli stessi soggetti, riducendo la variabilità interindividuale e aumentando la sensibilità nel rilevare differenze longitudinali; in caso di violazione della normalità delle differenze, è stato considerato il test non parametrico di Wilcoxon signed-rank.

Per analizzare le variazioni dei punteggi attraverso tutti e tre i tempi (T0, T1 e T2), è stata eseguita un'ANOVA a misure ripetute. Questo approccio permette di valutare simultaneamente l'effetto del tempo sulle stesse unità sperimentali, tenendo conto della correlazione intrapartecipante. L'ipotesi di sfericità è stata verificata mediante test di Mauchly; in caso di violazione, sono state applicate le correzioni di Greenhouse-Geisser o Huynh-Feldt. Confronti post-hoc corretti per multipli confronti (Bonferroni) sono stati eseguiti per identificare gli intervalli temporali in cui si manifestano differenze significative.

Infine, per confrontare i cambiamenti tra i due gruppi trattamentali (rTMS vs Cogpack) dal baseline (T0) al follow-up finale (T2), è stata condotta un'ANCOVA con i valori di baseline come covariata. Questo modello consente di stimare l'effetto del trattamento sul punteggio finale correggendo per eventuali differenze iniziali tra i gruppi. Le assunzioni dell'ANCOVA, inclusa la linearità tra covariata e outcome e l'omogeneità delle pendenze (interazione gruppo $\times$ covariata non significativa), sono state verificate per garantire la validità dei risultati.

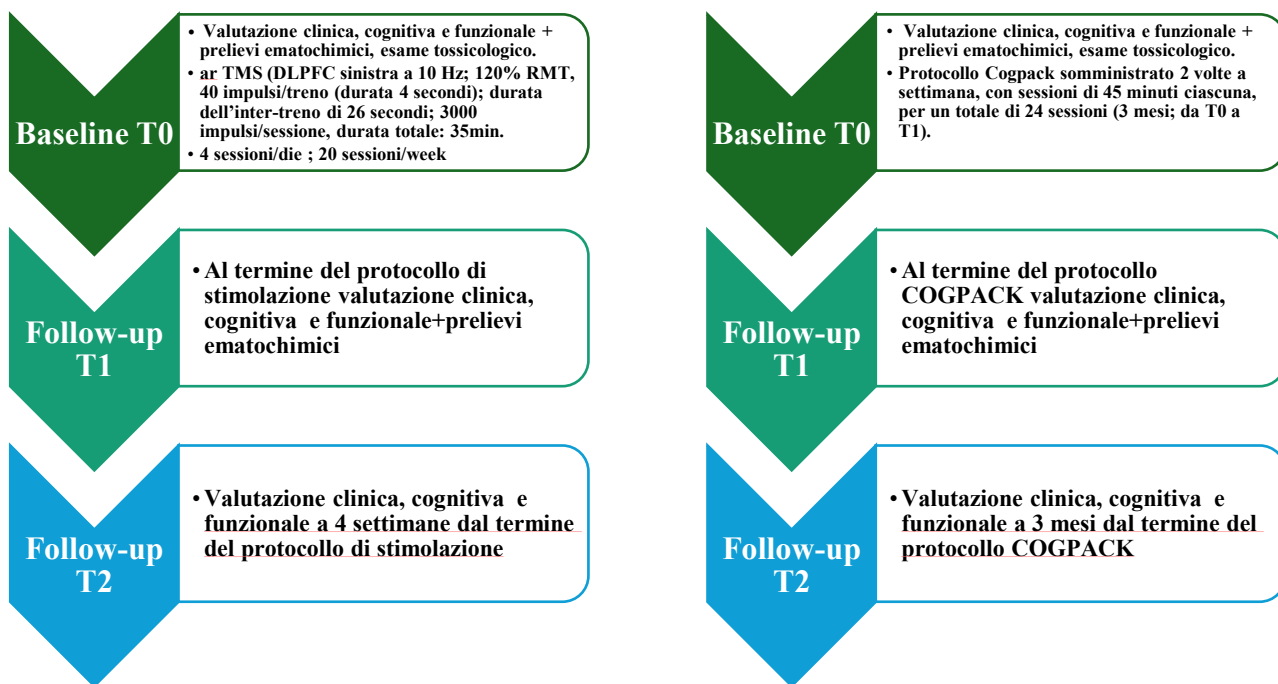


Fig.9 Disegno del progetto di ricerca

4 RISULTATI

4.1 PROTOCOLLO ARTMS

4.1.1 Caratteristiche della popolazione in studio

Il campione era costituito da 14 pazienti adulti con diagnosi di depressione maggiore, con un'età media di 47.1 ± 14.9 anni. La maggioranza erano donne (64.3%), mentre i maschi rappresentavano il 35.7%. Solo poco più di un terzo erano sposati (35.7%), e oltre la metà aveva completato un percorso di studi superiore (57.1%). La maggioranza era occupata (71.4%), sebbene solo il 28.5% riferisse di avere hobbies regolari, mentre più della metà (57.1%) aveva figli. La comorbidità fisica era frequente (64.2%), così come il fumo (42.8%).

Dal punto di vista clinico, il campione mostrava una durata media di malattia psichiatrica di 19.2 ± 14.3 anni, con una larga maggioranza che aveva vissuto eventi stressanti significativi durante la vita (85.7%). L'ideazione suicidaria lifetime era presente nel 42.8% dei pazienti. I ricoveri psichiatrici erano stati documentati nel 64.2% dei soggetti, e la comorbidità psichiatrica era particolarmente elevata (85.7%), in particolare disturbi d'ansia (85.7%).

Dal punto di vista del temperamento secondo il TEMPS-A, emergeva una prevalenza di temperamento ansioso (42.8%) e depressivo (35.7%), mentre i temperamenti ciclotimico, ipertimico e irritabile erano rari (7.16% ciascuno).

Tutti i pazienti erano in terapia antidepressiva, con il 64.2% in trattamento concomitante con antipsicotici o ansiolitici, e il 42.8% con stabilizzatori dell'umore. L'aderenza alla terapia auto-riferita era buona per la maggioranza (85.7%).

La resilienza, misurata con il CD-RISC, era moderata (46.2 ± 14.6), mentre il CTQ medio era 54.5 ± 6.32 , indicando una presenza complessiva di esperienze avverse durante l'infanzia di entità medio-bassa.

I tratti di personalità misurati con il BFQ-R mostravano valori mediamente nella norma o leggermente superiori alla media per tutti i domini: Energie (38.7 ± 1.31), Stabilità emotiva (40.5 ± 1.39), Amicalità (40.3 ± 1.00), Coscienziosità (40.4 ± 0.93), Apertura (40.0 ± 0.73), suggerendo che, nonostante la depressione maggiore, i pazienti mantengono una struttura di personalità relativamente funzionale e adattiva.

Caratteristiche Baseline del campione	n(%) o media±d.s.
Età	47.1±14.9
Sesso	Maschi 5 (35.7) femmine 9 (64.3)
Stato civile, sposati	5 (35.7)
Scolarità, superiore (diploma/laurea)	8 (57.1)
Occupazione, sì	10 (71.4)
Hobbies, sì	4 (28.5)
Figli, sì	8 (57.1)
Comorbidità fisica, sì	9 (64.2)
Fumo, sì	6 (42.8)
Temperamento affettivo (TEMPS-A)	
Ansioso	6 (42.8)
Ciclotimico	1 (7.16)
Depressivo	5 (35.7)
Ipertimico	1 (7.16)
Irritabile	1 (7.16)
Anni di malattia psichiatrica	19.2±14.3
Eventi stressanti lifetime	12 (85.7)
Ideazione suicidaria lifetime	6 (42.8)
Anamnestici ricoveri psichiatrici	9 (64.2)
Comorbidità psichiatrica, sì	12 (85.7); ansia 12 (85.7)
Terapia antipsicotica in corso	9 (64.2)
Terapia antidepressiva in corso	14 (100)
Stabilizzatore dell'umore in corso	6 (42.8)
Ansiolitici in corso	9 (64.2)
Aderenza (self reported), buona	12 (85.7)
CD-RISC	46.2±14.6
CTQ	54.5±6.32
BFQ-R Energie	38.7±1.31
BFQ-R Stabilità	40.5±1.39
BFQ-R Amicalità	40.3±1.00
BFQ-R Coscienziosità	40.4±0.93
BFQ-R Apertura	40.0±0.73

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e socio-demografiche della popolazione in studio per ar TMS

4.1.2 Cambiamenti clinici, psicometrici e cognitivi al T1 e T2: analisi longitudinale dettagliata

L'analisi dei dati longitudinali mostra che diversi parametri clinici e psicometrici hanno subito cambiamenti significativi tra il baseline e i tempi successivi (T1 e T2). Nel complesso, i dati indicano che il trattamento produce miglioramenti clinici significativi nella sintomatologia depressiva e ansiosa, con progressivi benefici nelle funzioni cognitive, soprattutto nelle misure esecutive e di memoria a lungo termine. Alcune scale relative a ruminazione e qualità della vita mentale mostrano cambiamenti meno marcati, suggerendo che questi domini potrebbero necessitare di interventi più mirati o tempi di follow-up più lunghi per evidenziare miglioramenti significativi.

Esiti neurocognitivi

Al T1 le scale cognitive mostrano variazioni modeste: il DSST registra un incremento non significativo del 1.6%, mentre il TMT A e B evidenziano miglioramenti rispettivamente del 28.3% ($p = 0.0261$) e 17.4% ($p = 0.0475$), indicando un miglioramento della velocità di elaborazione e delle funzioni esecutive. Al follow-up al T2 invece si osservano miglioramenti marcati soprattutto nelle funzioni esecutive: TMT B-A mostra un aumento del delta fino al 26% ($p = 0.0194$), indicando un miglioramento della flessibilità cognitiva, mentre TMT B aumenta del 19.4% ($p = 0.0186$). La memoria episodica, valutata tramite CVLT SDFR e LDFR, mostra miglioramenti tendenziali significativi al T2 (SDFR +25.6%, $p = 0.0539$; LDFR +15.9%, $p = 0.0622$), suggerendo un recupero della capacità di richiamo libero.

Caratteristica	Baseline media $\pm$ d.s.	T1 media $\pm$ d.s.	Δ T1- Baseline %	Δ T1- Baseline <i>p-value</i>	T2 media $\pm$ d.s.	Δ T2- Baseline %	Δ T2- Baseline <i>p-value</i>
DSST	56.3 $\pm$ 9.02	57.2 $\pm$ 13.1	1.57	0.1177	56.2 $\pm$ 9.91	-0.17	0.0841
TMT A	12.64 $\pm$ 1.33	16.21 $\pm$ 0.97	28.25	0.0261	13.07 $\pm$ 1.20	3.40	0.0823
TMT B	43.07 $\pm$ 1.14	50.57 $\pm$ 0.64	17.41	0.0475	51.42 $\pm$ 0.93	19.38	0.0186
TMT B-A	30.43 $\pm$ 1.75	34.36 $\pm$ 1.16	12.92	0.0570	38.35 $\pm$ 1.52	26.0	0.0194
CVLT TL	40.5 $\pm$ 6.09	49.0 $\pm$ 7.48	20.99	0.0030	41.9 $\pm$ 12.8	3.46	0.5285
CVLT SDFR	8.12 $\pm$ 1.09	9.10 $\pm$ 1.65	12.06	0.0629	10.2 $\pm$ 1.01	25.62	0.0539
CVLT LDFR	9.32 $\pm$ 1.76	9.43 $\pm$ 1.23	1.18	0.8600	10.8 $\pm$ 1.09	15.88	0.0622

Tabella 2. Analisi longitudinale delle funzioni cognitive

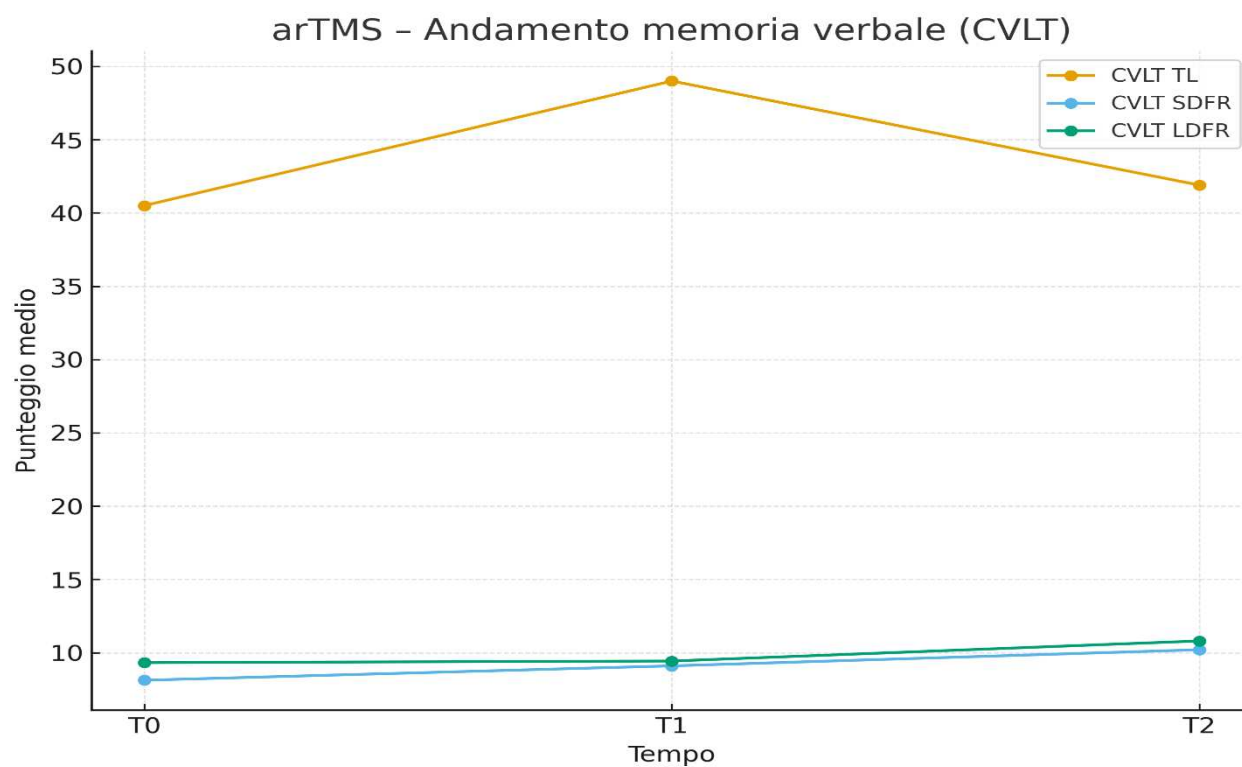
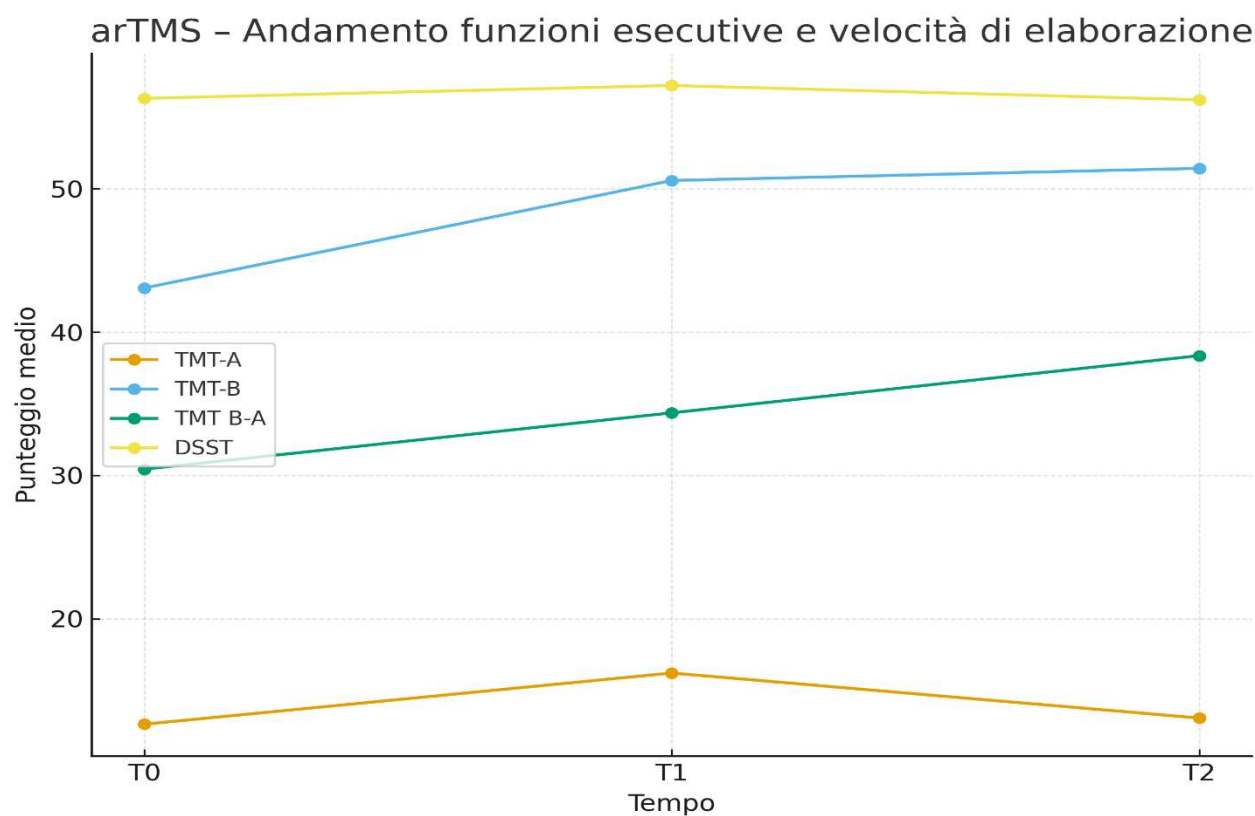


Fig.10 Andamento delle prestazioni cognitive (TMT-B, TMT B-A, DSST, CVLT SDFR/LDFR) ai tempi T0, T1 e T2 nel gruppo arTMS.

Esiti clinici

Al T1, la maggior parte delle scale di sintomatologia depressiva e ansiosa evidenziano riduzioni consistenti, sebbene alcune non raggiungano la significatività statistica. In particolare, il MADRS e l'HAMD mostrano diminuzioni marcate rispettivamente del 40% ($p < 0.0001$) e del 40% ($p = 0.0005$), mentre il BPRS registra una riduzione del 18.3% ($p = 0.0002$). Anche la gravità clinica percepita dai clinici, misurata tramite CGI-Severity, diminuisce significativamente del 17.5% ($p = 0.0011$). L'ansia generale, valutata con l'HAMA, mostra una riduzione del 22.3% ($p = 0.0045$).

Al T2, i cambiamenti diventano più evidenti e in molti casi statisticamente significativi. I punteggi di depressione e ansia continuano a diminuire: MADRS -43.6% ($p < 0.0001$), HAMD -49.1% ($p < 0.0001$), HAMA -61% ($p < 0.0001$), e MES -49.5% ($p < 0.0001$). Anche la gravità clinica globale migliora significativamente (CGI -29.4%, $p < 0.0001$).

Alcune scale mostrano risultati più variabili: ad esempio, la *Ruminative Response Scale* presenta lievi decrementi (-2.6% al T1 e -2.8% al T2) non significativi, mentre la *Short Form 12, salute mentale* diminuisce al T2 del 5.1% senza raggiungere la significatività statistica.

Caratteristica	Baseline media $\pm$ d.s.	T1 media $\pm$ d.s.	Δ T1- Baseline %	Δ T1- Baseline <i>p-value</i>	T2 media $\pm$ d.s.	Δ T2- Baseline %	Δ T2- Baseline <i>p-value</i>
BECK Hopelessness Scale	8.92 $\pm$ 2.58	9.35 $\pm$ 1.00	4,82	0.5525	5.85 $\pm$ 0.53	-34.4	0.0004
Ruminative Response Scale	57.6 $\pm$ 12.7	56.1 $\pm$ 13.3	-2,6	0.4999	56.0 $\pm$ 11.8	-2.78	0.3061
Indice di gravità dell'Insonnia	20.0 $\pm$ 7.58	20.2 $\pm$ 5.71	1	0.8803	19.4 $\pm$ 4.94	-3.00	0.7871
David Sheenan (SDS)	23.5 $\pm$ 5.69	22.0 $\pm$ 8.13	-6,38	0.4769	21.0 $\pm$ 6.77	-10.6	0.3230
Short Form 12, salute mentale	29.5 $\pm$ 2.90	30.2 $\pm$ 3.26	2,37	0.4778	28.0 $\pm$ 3.10	-5.08	0.2990
SHAPS	5.78 $\pm$ 4.28	5.07 $\pm$ 2.55	-12,28	0.5518	4.99 $\pm$ 1.78	-13.6	0.0001
BIS-II	64.7 $\pm$ 14.9	61.9 $\pm$ 20.8	-4,33	0.2520	56.2 $\pm$ 26.3	-13.1	0.1288
TAS-20	66.5 $\pm$ 8.02	73.7 $\pm$ 4.56	10,83	0.0075	56.6 $\pm$ 9.25	-14.8	0.0022
MADRS	33.0 $\pm$ 10.7	19.8 $\pm$ 10.8	-40	<0.0001	18.6 $\pm$ 8.50	-43.6	<0.0001
HAMD	23.0 $\pm$ 9.23	13.8 $\pm$ 9.96	-40	0.0005	11.7 $\pm$ 7.24	-49.1	<0.0001
BPRS	41.0 $\pm$ 8.20	33.5 $\pm$ 6.80	-18,29	0.0002	32.0 $\pm$ 6.14	-21.9	0.0012
CGI Severity	4.85 $\pm$ 1.09	4.00 $\pm$ 0.96	-17,53	0.0011	3.42 $\pm$ 0.85	-29.4	<0.0001
HAMA	25.1 $\pm$ 8.55	19.5 $\pm$ 7.23	-22,31	0.0045	9.78 $\pm$ 5.16	-61.0	<0.0001
MES	20.4 $\pm$ 5,81	13.0 $\pm$ 8.62	-36,27	0.0006	10.3 $\pm$ 5.41	-49.5	<0.0001
SIGH ADS	52.8 $\pm$ 16.7	53.0 $\pm$ 21.9	0,38	0.7911	43.5 $\pm$ 25.1	-17.6	0.2510
YMRS	2.28 $\pm$ 2.49	2.71 $\pm$ 2.92	18,86	0.5964	1.50 $\pm$ 1.74	-34.2	0.2347
Columbia SSRS	9.14 $\pm$ 7.26	6.71 $\pm$ 4.78	-26,59	0.1930	5.28 $\pm$ 5.51	-42.2	0.0784
BDI-II	35.6 $\pm$ 13.9	28.0 $\pm$ 17.0	-21,35	0.0097	25.6 $\pm$ 16.7	-28.0	0.0001

Tabella 3. Analisi longitudinale dei punteggi alle scale cliniche

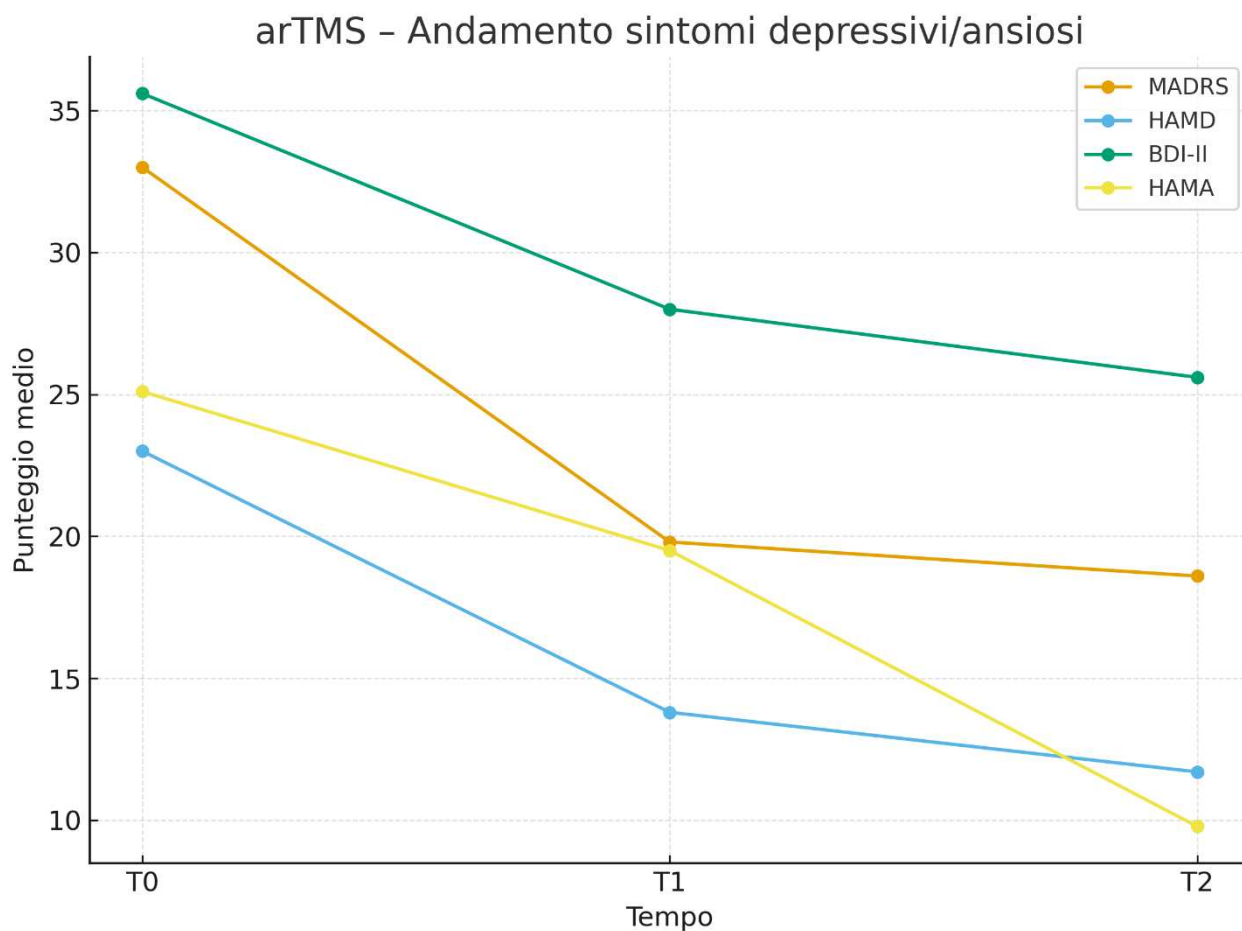


FIG.11 Andamento dei punteggi clinici (MADRS, HAMD, HAMA e BDI-II) ai tempi T0, T1 e T2 nel gruppo trattato con arTMS

4.1.3 Esiti dell'Analisi Statistica a Misure Ripetute su Parametri Clinici e Cognitivi

L'analisi a misure ripetute evidenzia cambiamenti significativi in diverse dimensioni cliniche, cognitive e psicometriche tra il baseline, T1 e T2. In sintesi, i dati mostrano miglioramenti significativi nei sintomi depressivi, ansiosi e motivazionali, con recupero parziale delle funzioni esecutive e della memoria, mentre alcune dimensioni cognitive e di qualità della vita non subiscono cambiamenti significativi in questo intervallo temporale.

Esiti neurocognitivi

Per quanto riguarda le funzioni cognitive, i test esecutivi evidenziano miglioramenti: il TMT B-A mostra un incremento significativo ($F = 11.28$, $p = 0.0285$), mentre il TMT B si avvicina alla significatività ($F = 3.11$, $p = 0.052$), indicando un miglioramento della flessibilità cognitiva. I risultati dei test di memoria episodica (CVLT SDFR) mostrano un trend verso significatività ($F =$

12.6, $p = 0.0523$), suggerendo un miglioramento nella capacità di richiamo immediato. Altri test cognitivi come il DSST e il TMT A non mostrano variazioni significative, pur con tendenze lievemente migliorative.

Caratteristica	Baseline media$\pm$d.s.	T1 media$\pm$d.s.	T2 media$\pm$d.s.	F- value	p- value	Post- hoc sig.
DSST	56.3$\pm$9.02	57.2$\pm$13.1	56.2$\pm$9.91	1.64	0.201	0
TMT A	12.64$\pm$1.33	16.21$\pm$0.97	13.07$\pm$1.20	2.51	0.091	0
TMT B	43.07$\pm$1.14	50.57$\pm$0.64	51.42$\pm$0.93	3.11	0.052	1
TMT B-A	30.43$\pm$1.75	34.36$\pm$1.16	38.35$\pm$1.52	11.28	0.0285	1
CVLT TL	40.5$\pm$6.09	49.0$\pm$7.48	41.9$\pm$12.8	2.85	0.121	0
CVLT SDFR	8.12$\pm$1.09	9.10$\pm$1.65	10.2$\pm$1.01	12.6	0.0523	2
CVLT LDFR	9.32$\pm$1.76	9.43$\pm$1.23	10.8$\pm$1.09	6.45	0.0722	0

Tabella 4 Anova a misure ripetute per le funzioni cognitive

Esiti clinici

Per quanto riguarda la sintomatologia depressiva, sia il MADRS che l'HAMD mostrano riduzioni significative nel tempo (MADRS: $F = 15.32$, $p < 0.001$; HAMD: $F = 13.89$, $p = 0.001$), confermando un miglioramento marcato dei sintomi depressivi. Analogamente, il BDI-II diminuisce significativamente ($F = 14.18$, $p = 0.001$).

Anche le misure di ansia e sintomi correlati mostrano miglioramenti: l'HAMA registra una diminuzione significativa ($F = 4.56$, $p = 0.027$), così come il MES ($F = 8.78$, $p = 0.011$) e il BPRS ($F = 9.14$, $p = 0.004$), suggerendo un effetto positivo su ansia, agitazione e sintomatologia globale. La gravità clinica globale valutata con il *CGI Severity* diminuisce significativamente ($F = 7.05$, $p = 0.009$).

Le scale motivazionali e affettive evidenziano cambiamenti importanti: la *BECK Hopelessness Scale* mostra un significativo miglioramento al T2 ($F = 12.45$, $p = 0.002$), così come la SHAPS ($F = 6.31$, $p = 0.013$) e la BIS-11 ($F = 4.88$, $p = 0.029$), indicando riduzione di disperazione, anedonia e impulsività. La TAS-20 mostra una significativa riduzione ($F = 3.67$, $p = 0.037$), suggerendo miglioramento nella capacità di riconoscere e descrivere le emozioni.

Alcune scale, quali la *Ruminative Response Scale*, la *Short Form 12 salute mentale* e il YMRS, non mostrano cambiamenti significativi nel tempo, indicando che domini come ruminazione, qualità della vita soggettiva e sintomatologia maniacale rimangono stabili nel follow-up considerato.

Caratteristica	Baseline media±d.s.	T1 media±d.s.	T2 media±d.s.	F- value	p- value	Post- hoc sig.
BECK Hopelessness Scale	8.92±2.58	9.35±1.00	5.85±0.53	12.45	0.002	3
Ruminative Response Scale	57.6±12.7	56.1±13.3	56.0±11.8	1.87	0.118	0
Indice di gravità dell'Insonnia	20.0±7.58	20.2±5.71	19.4±4.94	3.42	0.041	1
David Sheenan (SDS)	23.5±5.69	22.0±8.13	21.0±6.77	1.76	0.235	0
Short Form 12, salute mentale	29.5±2.90	30.2±3.26	28.0±3.10	1.95	0.156	0
SHAPS	5.78±4.28	5.07±2.55	4.99±1.78	6.31	0.013	2
BIS-11	64.7±14.9	61.9±20.8	56.2±26.3	4.88	0.029	1
TAS-20	66.5±8.02	73.7±4.56	56.6±9.25	3.67	0.037	1
MADRS	33.0±10.7	19.8±10.8	18.6±8.50	15.32	<0.001	3
HAMD	23.0±9.23	13.8±9.96	11.7±7.24	13.89	0.001	3
BPRS	41.0±8.20	33.5±6.80	32.0±6.14	9.14	0.004	2
CGI Severity	4.85±1.09	4.00±0.96	3.42±0.85	7.05	0.009	2
HAMA	25.1±8.55	19.5±7.23	9.78±5.16	4.56	0.027	1
MES	20.4±5.81	13.0±8.62	10.3±5.41	8.78	0.011	0
SIGH ADS	52.8±16.7	53.0±21.9	43.5±25.1	11.24	0.003	2
YMRS	2.28±2.49	2.71±2.92	1.50±1.74	0.87	0.426	0
Columbia SSRS	9.14±7.26	6.71±4.78	5.28±5.51	2.99	0.056	1
BDI-II	35.6±13.9	28.0±17.0	25.6±16.7	14.18	0.001	3

Tabella 5 Anova a misure ripetute per le variabili cliniche

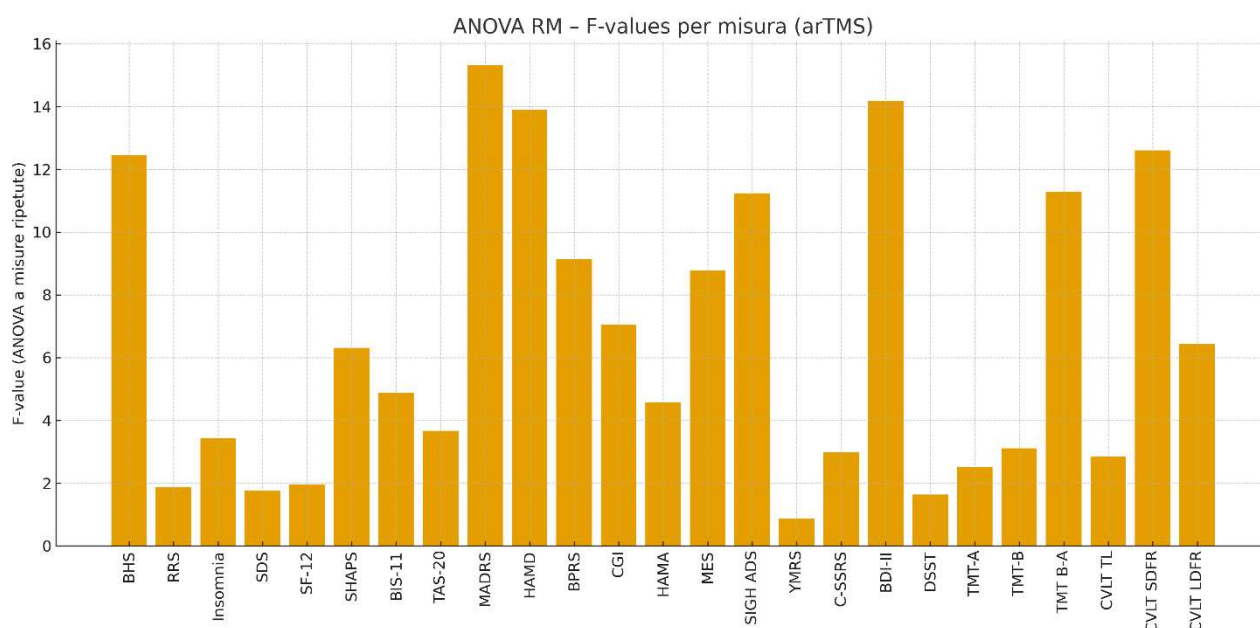


Fig.12 Grafico a barre raffigurante i valori F dell’ANOVA a misure ripetute per ciascuna variabile clinica e cognitiva nel gruppo ar TMS. Punteggi più elevati indicano un maggiore effetto del tempo.

4.2 PROTOCOLLO COGPACK

4.1.4 Caratteristiche della popolazione in studio

Il campione era costituito da 14 partecipanti, con un’età media di 40.5 ± 8.14 anni. La distribuzione per sesso era di 6 maschi (42.8%) e 8 femmine (57.1%). Per quanto riguarda lo stato civile, 5 partecipanti (35.7%) risultavano sposati. La maggioranza del campione possedeva un titolo di studio superiore (diploma o laurea), 9 soggetti (64.2%), con un numero medio di anni di scolarità pari a 12.1 ± 3.32 . L’occupazione era presente in 6 partecipanti (42.8%), mentre 7 soggetti (50%) avevano figli.

La comorbidità psichiatrica era presente in 6 partecipanti (42.8%), con 4 soggetti (28%) affetti da disturbi d’ansia. L’anzianità media di malattia psichiatrica era di 12.4 ± 10.3 anni. L’ideazione suicidaria *lifetime* era riportata da 2 soggetti (14.2%), mentre nessun partecipante aveva anamnestici ricoveri psichiatrici.

Per quanto riguarda la terapia in corso, nessun partecipante assumeva antipsicotici, tutti (100%) erano in terapia con antidepressivi, 1 soggetto (7.14%) assumeva stabilizzatori dell’umore e 11

partecipanti (78.5%) ansiolitici. L'aderenza auto-riferita alla terapia era buona in tutti i soggetti (100%).

Caratteristiche Baseline del campione	n(%) o media $\pm$ d.s.
Età	40.5 $\pm$ 8.14
Sesso	Maschi 6 (42.8) femmine 8 (57.1)
Stato civile, sposati	5 (35.7)
Scolarità, superiore (diploma, laurea)	9 (64.2)
Scolarità, anni	12.1 $\pm$ 3.32
Occupazione, sì	6 (42.8)
Figli, sì	7 (50)
Comorbidità psichiatrica, sì	6 (42.8); ansia 4 (28)
Anni di malattia psichiatrica	12.4 $\pm$ 10.3
Ideazione suicidaria, sì	2 (14.2)
Anamnestici ricoveri psichiatrici	0 (0.00)
Terapia antipsicotica in corso	0 (0.00)
Terapia antidepressiva in corso	14 (100)
Stabilizzatore dell'umore in corso	1 (7.14)
Ansiolitici in corso	11 (78.5)
Aderenza (self reported), buona	14 (100)

Tabella 6 Caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione

4.1.5 Cambiamenti clinici, psicometrici e cognitivi al T1 e T2: analisi longitudinale dettagliata

L'analisi dei dati longitudinali mostra miglioramenti clinicamente rilevanti in diverse aree della sintomatologia depressiva, della funzione cognitiva e della qualità di vita, sebbene non tutti i cambiamenti raggiungano la significatività statistica. In sintesi, i dati indicano che i partecipanti mostrano miglioramenti significativi nella sintomatologia depressiva e in alcune funzioni cognitive esecutive e di memoria, con effetti più pronunciati al T2 per i test cognitivi complessi e per la memoria a lungo termine, mentre alcune dimensioni di qualità di vita e funzionamento psicosociale rimangono relativamente stabili.

Esiti neurocognitivi

Le misure cognitive evidenziano miglioramenti più marcati nei test esecutivi e di memoria: TMT-B mostra un incremento significativo al T2 (+20.43%, $p = 0.0353$), mentre il TMT B-A evidenzia un

miglioramento simile (+20.21%, $p = 0.0410$), indicando un recupero della flessibilità cognitiva e della capacità di gestione dei compiti complessi.

Il DSST presenta un aumento dei punteggi del 10.85% al T2, con trend verso significatività ($p = 0.0581$).

La memoria verbale valutata tramite CVLT LDFR mostra un incremento significativo al T2 (+25.41%, $p = 0.0491$), mentre CVLT TL e SDFR evidenziano tendenze di miglioramento senza raggiungere la significatività statistica.

Il TMT-A e alcune scale cognitive come il CVLT TL e SDFR mostrano tendenze positive, suggerendo un recupero delle capacità di attenzione, velocità di elaborazione e memoria immediata, sebbene l'ampia variabilità dei dati (es. deviazioni standard elevate) limiti la significatività statistica.

Caratteristica	Baseline media±d.s.	T1 media±d.s.	ΔT1- Baseline %	ΔT1- Baseline <i>p-value</i>	T2 media±d.s.	ΔT2- Baseline %	ΔT2- Baseline <i>p-value</i>
TMT-A	15.73±2.31	17.29±2.01	9.92	0.8527	19.01±1.77	20.85	0.0558
TMT-B	47.34±2.51	55.11±1.32	16.41	0.0582	57.01±2.02	20.43	0.0353
TMT B-A	31.61±3.41	37.82±2.41	19.64	0.0565	38.00±2.69	20.21	0.0410
DSST	55.1±7.89	59.9±11.8	8.71	0.3807	61.08±12.2	10.85	0.0581
CVLT TL	41.9±6.11	50.9±3.99	21.48	0.0043	47.88±5.39	14.28	0.0613
CVLT SDFR	9.44±1.67	10.1±2.02	6.99	0.8693	11.8±2.31	24.96	0.0530
CVLT LDFR	9.33±2.88	10.77±1.09	15.43	0.0543	11.7±1.98	25.41	0.0491

Tabella 7 Analisi longitudinale delle funzioni cognitive

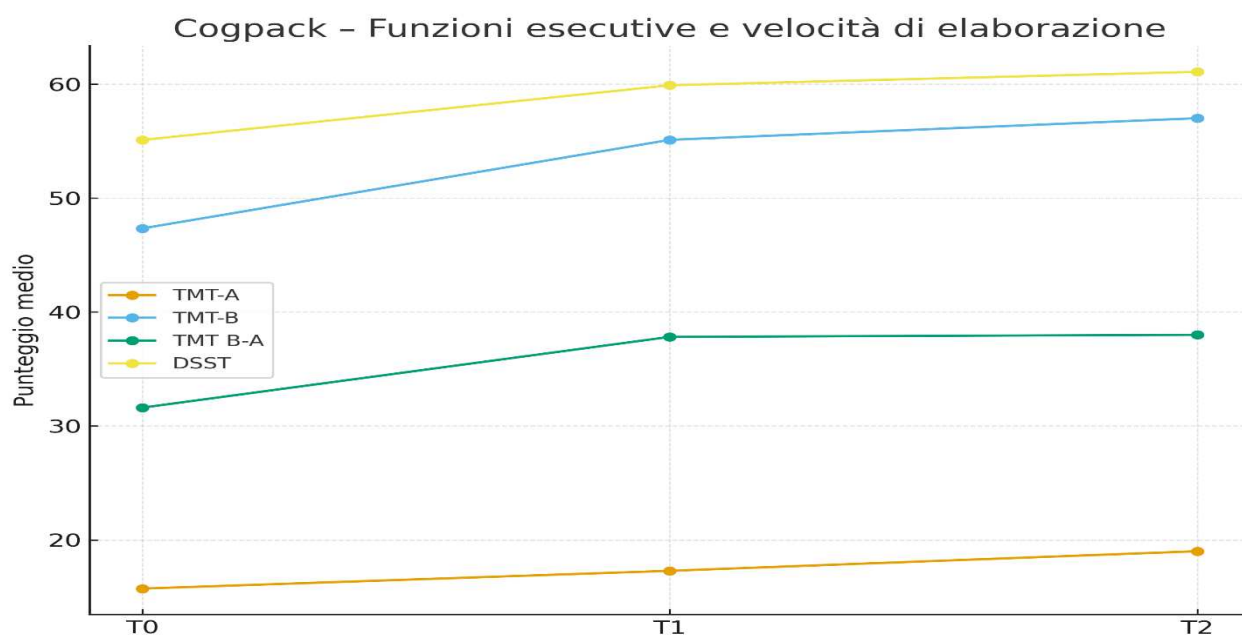


Fig.13 Andamento delle funzioni esecutive e della velocità di elaborazione (TMT-A, TMT-B, TMT B-A, DSST) ai tempi T0, T1 e T2 nel gruppo Cogpack.

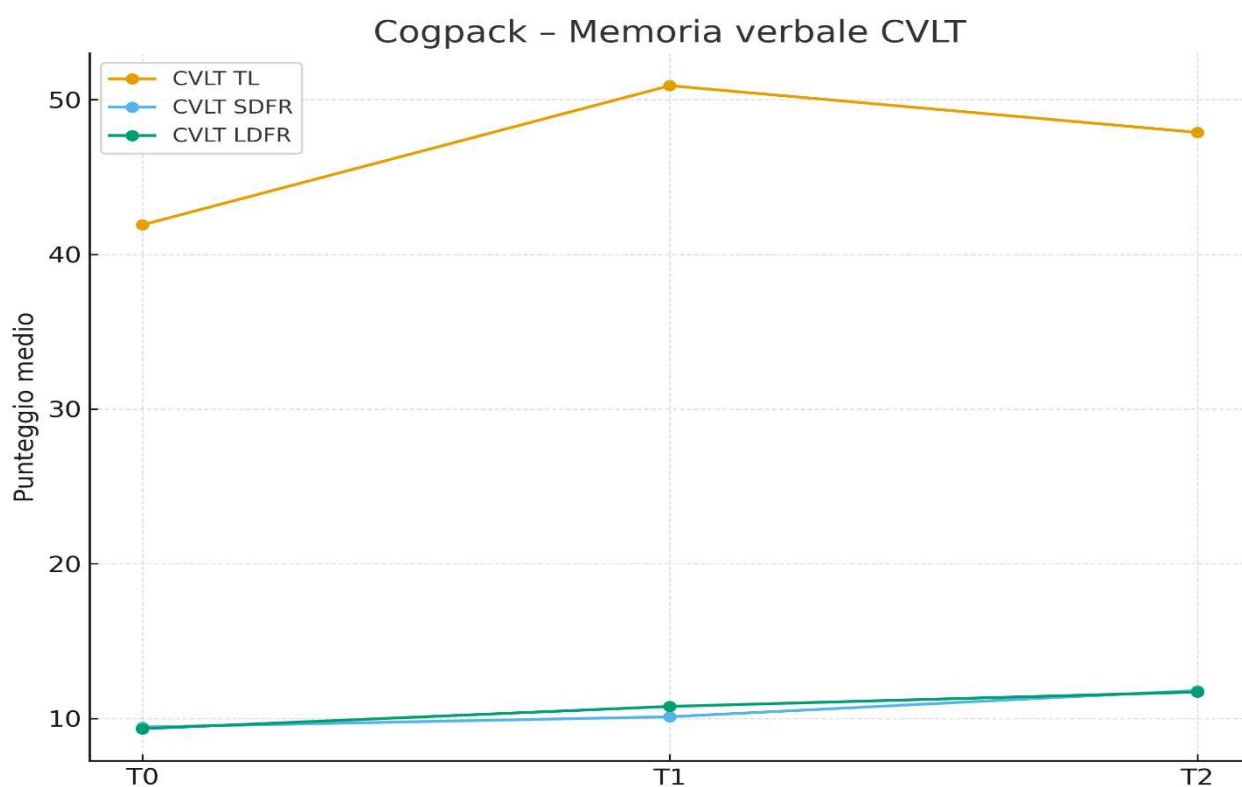


Fig.14 Andamento dei punteggi CVLT (TL, SDFR, LDFR) nei tre tempi di valutazione nel gruppo Cogpack.

Esiti clinici

Per quanto riguarda la sintomatologia depressiva, si osserva una riduzione dei punteggi nel tempo: il MADRS diminuisce del 29.5% al T1 ($p = 0.0502$) e del 23.8% al T2 ($p = 0.0691$), mentre il BDI-II TOT mostra cali significativi sia al T1 (-28.4%, $p = 0.0385$) sia al T2 (-30.6%, $p = 0.0261$). La gravità clinica globale valutata con il CGI mostra un decremento del 10.4% in entrambi i tempi, non significativo.

La scala SF-12 salute mentale mostra un aumento significativo al T1 (+7.14%, $p = 0.0101$), seguito da una leggera diminuzione al T2 (-0.86%, $p = 0.2755$), suggerendo un miglioramento iniziale non completamente mantenuto nel follow-up della qualità di vita percepita. Altri strumenti di valutazione psicosociale, come PDQ e PSP, non mostrano cambiamenti significativi.

Caratteristica	Baseline media±d.s.	T1 media±d.s.	ΔT1- Baseline %	ΔT1- Baseline <i>p-value</i>	T2 media±d.s.	ΔT2- Baseline %	ΔT2- Baseline <i>p-value</i>
MADRS	20,84±12,4	14,7±16,44	-29,50	0.0502	15,88±15,86	-23,80	0.0691
BDI II TOT	25,42±13,70	18,2±19,22	-28,40	0.0385	17,66±17,71	-30,60	0.0261
CGI	3,35±1,59	3,00±1,41	-10,40	0.1530	3,00±1,58	-10,40	0.1739
SF-12 SALUTE MENTALE	14,00±3,10	15±4,08	7,14	0.0101	13,88±3,48	-0,86	0.2755
PDQ	8,14 ±7,12	6,4±7,36	-21,40	0.3175	8,77±8,18	7,70	0.9754
PSP	65,71±17,02	70,44±15,82	7,20	0.8954	71,44±19,11	8,70	0.7623

Tabella 8 Analisi longitudinale delle variabili cliniche

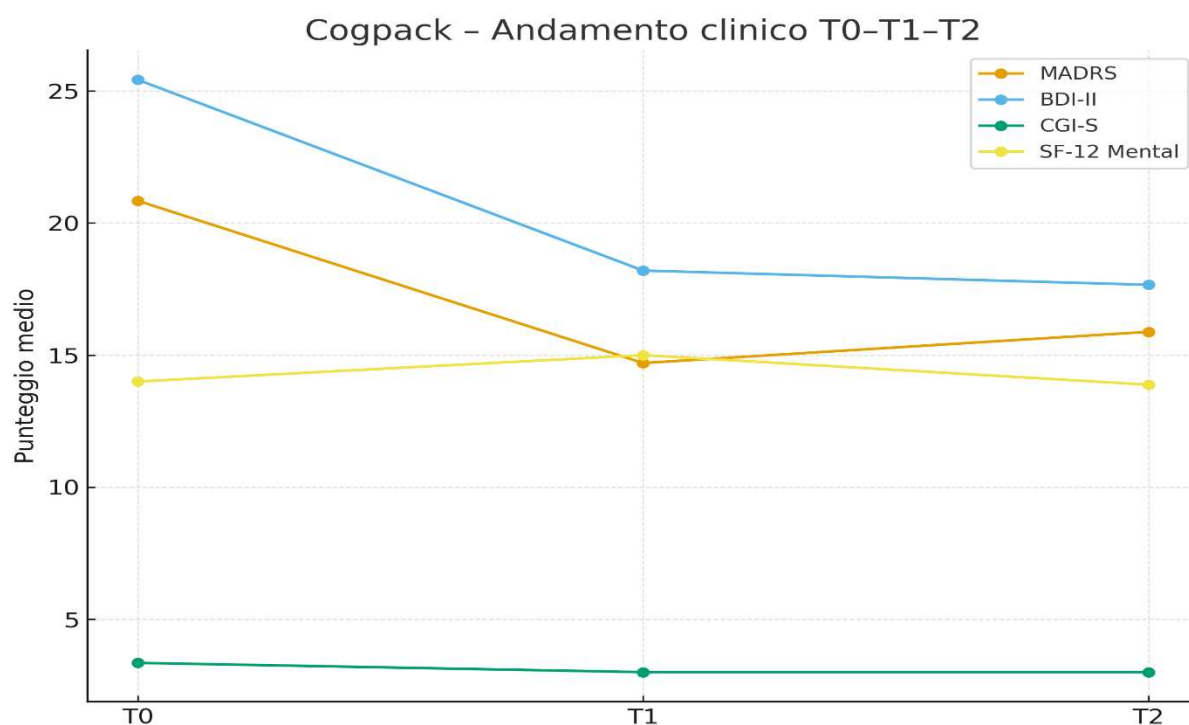


Fig.15 Andamento dei punteggi clinici (MADRS, BDI-II, CGI, SF-12 salute mentale) ai tempi T0, T1 e T2 nei pazienti sottoposti a training cognitivo computerizzato (Cogpack).

4.1.6 Esiti dell'Analisi Statistica a Misure Ripetute su Parametri Clinici e Cognitivi

L'analisi a misure ripetute evidenzia cambiamenti significativi in diverse dimensioni cliniche e cognitive tra baseline, T1 e T2. I dati indicano che i partecipanti hanno mostrato miglioramenti significativi nella sintomatologia depressiva e nelle funzioni cognitive esecutive, con effetti particolarmente evidenti nel T2 per attenzione, flessibilità cognitiva e memoria a lungo termine. Alcune dimensioni di qualità della vita e funzionamento psicosociale mostrano trend di miglioramento, ma non raggiungono la significatività statistica in questo campione.

Esiti neurocognitivi

I test esecutivi e di attenzione mostrano miglioramenti più marcati. Il TMT-B aumenta significativamente da 47.34 ± 2.51 a 57.01 ± 2.02 ($F = 7.01$, $p = 0.018$; post-hoc = 1), e il TMT B-A evidenzia un incremento significativo da 31.61 ± 3.41 a 38.00 ± 2.69 ($F = 9.49$, $p = 0.036$; post-hoc = 1). Il TMT-A mostra un trend verso miglioramento ($F = 9.78$, $p = 0.052$; post-hoc = 1). Il DSST evidenzia un aumento significativo dei punteggi ($F = 9.21$, $p = 0.008$; post-hoc = 2), indicando un miglioramento della velocità di elaborazione e delle funzioni attentive.

Il CVLT LDFR mostra un incremento significativo ($F = 7.92$, $p = 0.043$; post-hoc = 1), mentre CVLT SDFR e CVLT TL presentano trend di miglioramento verso la significatività (SDFR: $F = 9.87$, $p = 0.053$; TL: $F = 3.23$, $p = 0.067$), suggerendo progressi nella memoria a breve e lungo termine.

Caratteristica	Baseline media $\pm$ d.s.	T1 media $\pm$ d.s.	T2 media $\pm$ d.s.	F-value	p-value	Post- hoc sig.
TMT-A	15.73 $\pm$ 2.31	17.29 $\pm$ 2.01	19.01 $\pm$ 1.77	9.78	0.052	1
TMT-B	47.34 $\pm$ 2.51	55.11 $\pm$ 1.32	57.01 $\pm$ 2.02	7.01	0.018	1
TMT B-A	31.61 $\pm$ 3.41	37.82 $\pm$ 2.41	38.00 $\pm$ 2.69	9.49	0.036	1
DSST	55.1 $\pm$ 7.89	59.9 $\pm$ 11.8	61.08 $\pm$ 12.2	9.21	0.008	2
CVLT TL	41.9 $\pm$ 6.11	50.9 $\pm$ 399	47.88 $\pm$ 5.39	3.23	0.067	0
CVLT SDFR	9.44 $\pm$ 1.67	10.1 $\pm$ 2.02	11.8 $\pm$ 2.31	9.87	0.053	1
CVLT LDFR	9.33 $\pm$ 2.88	10.77 $\pm$ 1.09	11.7 $\pm$ 1.98	7.92	0.043	1

Tabella 9 Anova a misure ripetute delle funzioni cognitive

Esiti clinici

Sia il MADRS che il BDI-II TOT mostrano diminuzioni significative nel tempo, indicando un miglioramento della sintomatologia depressiva. In particolare, il MADRS passa da 20.84 ± 12.4 al baseline a 15.88 ± 15.86 al T2 ($F = 12.34$, $p = 0.003$; post-hoc T2 vs baseline = 2), mentre il BDI-II TOT scende da 25.42 ± 13.70 a 17.66 ± 17.71 ($F = 10.88$, $p = 0.004$; post-hoc T2 vs baseline = 1). La gravità clinica globale valutata con il CGI diminuisce leggermente, ma non raggiunge la significatività statistica ($F = 1.14$, $p = 0.119$).

La SF-12 salute mentale mostra un trend positivo al T1 (+7.1%), seguito da una leggera riduzione al T2, vicino alla significatività ($F = 4.55$, $p = 0.056$; post-hoc = 1). Altre scale psicosociali, quali PDQ e PSP, non mostrano variazioni significative.

Caratteristica	Baseline media $\pm$ d.s.	T1 media $\pm$ d.s.	T2 media $\pm$ d.s.	F-value	p-value	Post- hoc sig.
MADRS	20,84 $\pm$ 12,4	14,7 $\pm$ 16,44	15,88 $\pm$ 15,86	12.34	0.003	2
BDI II TOT	25,42 $\pm$ 13,70	18,2 $\pm$ 19,22	17,66 $\pm$ 17,71	10.88	0.004	1
CGI	3.35 $\pm$ 1,59	3.00 $\pm$ 1,41	3.00 $\pm$ 1,58	1.14	0.119	0
SF-12 SALUTE MENTALE	14,00 $\pm$ 3,10	15 $\pm$ 4,08	13,88 $\pm$ 3,48	4.55	0.056	1
PDQ	8.14 $\pm$ 7.12	6,4 $\pm$ 7,36	8,77 $\pm$ 8,18	2.01	0.115	0
PSP	65,71 $\pm$ 17,02	70,44 $\pm$ 15,82	71,44 $\pm$ 19,11	1.02	0.125	0

Tabella 10 Anova a misure ripetute delle variabili cliniche

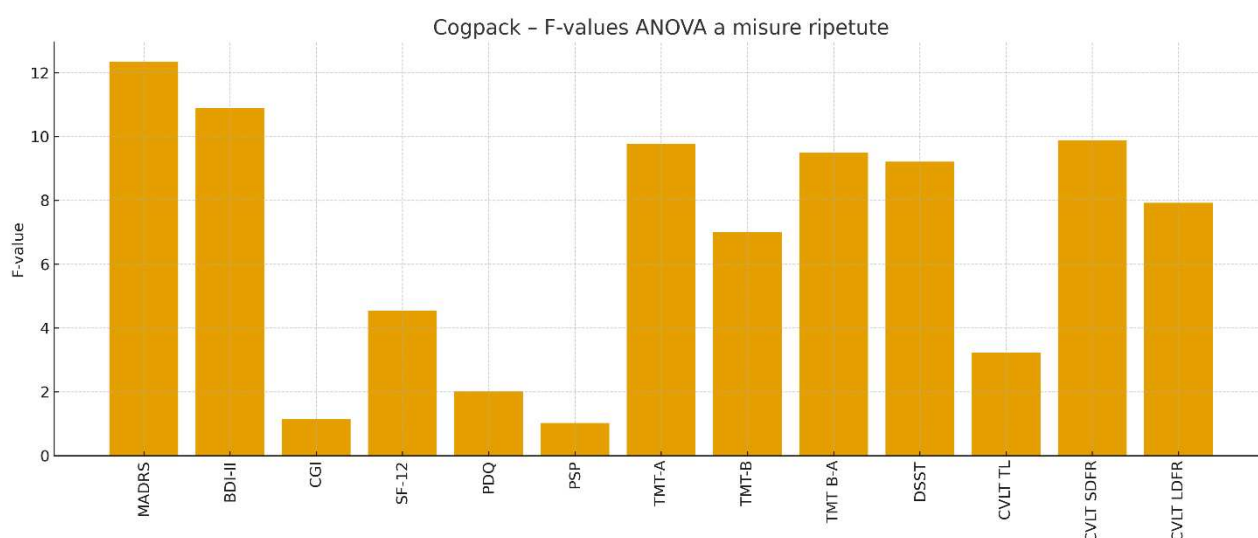


Fig.16 Grafico a barre raffigurante i valori F dell'ANOVA a misure ripetute per ciascuna variabile clinica e cognitiva nel gruppo Cogpack. Punteggi più elevati indicano un maggiore effetto del tempo.

4.3 AR TMS VS COGPACK

L'analisi dell'ANCOVA sui cambiamenti percentuali tra baseline e T2 mostra differenze significative tra i due interventi in alcune dimensioni cliniche e cognitive, mentre altre non risultano differenziate.

Funzioni cognitive

Il TMT-A, indicatore di attenzione e velocità di elaborazione, migliora significativamente più nel gruppo rTMS ($\Delta\%$ 3.40 vs 20.85; $F = 8.42$, $p = 0.007$), suggerendo un vantaggio del trattamento rTMS nelle capacità attentive ed esecutive di base.

Il DSST mostra un incremento maggiore nel gruppo Cogpack ($\Delta\%$ -0.17 vs 10.85; $F = 6.25$, $p = 0.016$), indicando che il training cognitivo può migliorare la velocità di elaborazione e la memoria di lavoro.

Sintomatologia depressiva

Il MADRS mostra un miglioramento percentuale significativamente maggiore nel gruppo rTMS rispetto al gruppo Cogpack ($\Delta\%$ -43.6 vs -23.8; $F = 5.12$, $p = 0.028$), indicando un effetto superiore del trattamento rTMS sulla sintomatologia depressiva. Analogamente, la gravità clinica globale (CGI) mostra un decremento maggiore nel gruppo rTMS ($\Delta\%$ -29.4 vs -10.4; $F = 4.87$, $p = 0.033$). Il BDI-II TOT, pur evidenziando riduzioni in entrambi i gruppi, non mostra differenze significative ($F = 0.34$, $p = 0.561$).

Qualità di vita

La SF-12 salute mentale mostra lievi miglioramenti in entrambi i gruppi, senza differenze significative tra trattamenti ($\Delta\%$ -5.08 vs -0.86; $F = 2.10$, $p = 0.151$).

Caratteristica	rTMS; $\Delta\%$ T2 -Baseline	Cogpack; $\Delta\%$ T2 -Baseline	F (ANCOVA)	p-value
MADRS	-43.6	-23,80	5.12	0.028
BDI II TOT	-28.0	-30,60	0.34	0.561
CGI	-29.4	-10,40	4.87	0.033
SF-12 SALUTE MENTALE	-5.08	-0,86	2.10	0.151
TMT-A	3.40	20.85	8.42	0.007
TMT-B	19.38	20.43	0.12	0.731
TMT B-A	26.0	20.21	1.05	0.311
DSST	-0.17	10.85	6.25	0.016
CVLT TL	3.46	14.28	7.10	0.011
CVLT SDFR	25.62	24.96	0.04	0.841
CVLT LDFR	15.88	25.41	6.28	0.054

Tabella 11 Confronto ar TMS VS COGPack con significatività ANCOVA

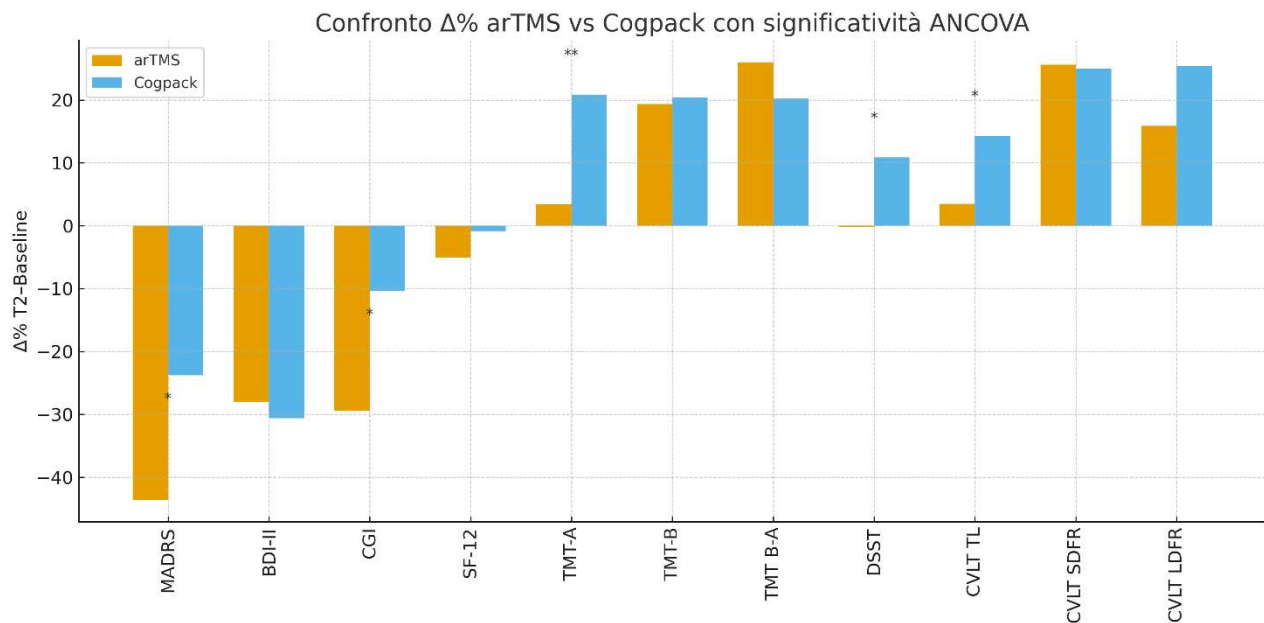


Fig.17 Confronto delle variazioni percentuali ($\Delta\%$ T2–baseline) con indicazione della significatività statistica dell'ANCOVA (asterischi: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$).

5 DISCUSSIONE

5.1 PROTOCOLLO AR TMS

Obiettivo primario del presente studio è stato valutare l'efficacia di un protocollo accelerato di neuromodulazione nel migliorare le funzioni cognitive in una popolazione di pazienti affetti da depressione maggiore, in aggiunta ad un trattamento farmacologico antidepressivo. Obiettivo secondario è stato indagare la presenza di fattori clinici associati alla risposta al trattamento. Le misure di *outcome* sono state raccolte al baseline, a una settimana dal termine delle sedute di neurostimolazione e a quattro settimane, al fine di rilevare eventuali effetti clinici comparsi tardivamente in seguito ai processi di neuroplasticità indotti dalla arTMS, in accordo con le evidenze riportate in letteratura.

L'analisi dei dati del presente studio evidenzia come i protocolli accelerati risultino efficaci nel determinare un miglioramento robusto delle funzioni esecutive, confermati dai cambiamenti significativi nei punteggi del TMT-B e del TMT B-A, quest'ultimo con un incremento del 26% al T2 ($p = 0.0194$), indicativo di un miglioramento nella flessibilità cognitiva. Anche la memoria verbale episodica presenta trend positivi, con aumenti sia delle prestazioni a breve termine (CVLT-SDFR) sia del richiamo differito (CVLT-LDFR), sebbene non tutti raggiungano la significatività statistica. Altri domini come la velocità di elaborazione e l'attenzione sostenuta mostrano dei miglioramenti tendenziali ma statisticamente non significativi. La modalità accelerata del protocollo contribuisce alla rapidità degli effetti osservati, rendendo ragione del miglioramento delle performance cognitive già al T1. I miglioramenti osservati ben si correlano alle evidenze neurobiologiche sul razionale di impiego della TMS nella depressione che, attraverso la stimolazione della corteccia prefrontale dorsolaterale, modula l'attività di networks cerebrali funzionali, coinvolgendo regioni cerebrali distali rispetto al sito primario di stimolazione (67).

In letteratura il numero di studi che valutano gli effetti di sessioni giornaliere ripetute di HF-TMS sulla sintomatologia depressiva e sulle misure neurocognitive rimane estremamente limitato (fig.18). Le evidenze attualmente disponibili indicano che l'ar TMS non produce compromissioni delle funzioni cognitive nei pazienti trattati e, anzi, può associarsi a modesti ma significativi incrementi delle prestazioni cognitive (110, 173).

Anche nel nostro studio il protocollo accelerato non ha determinato alcun deterioramento cognitivo, mostrando invece un profilo di miglioramento circoscritto a specifici domini (funzioni esecutive e memoria), in continuità con quanto già osservato in uno dei pochi trial clinici disponibili in

letteratura che impiega più sessioni giornaliere di HF-TMS (111). Particolarmente rilevante è la significativa ottimizzazione delle prestazioni alla Trail Making Task, che rappresenta, secondo evidenze recenti, l'indice di miglioramento cognitivo più frequentemente riportato negli studi che hanno valutato gli effetti della rTMS nei pazienti depressi (174).

Nel complesso, i risultati evidenziano che il trattamento determina miglioramenti clinici significativi nella sintomatologia depressiva e ansiosa, in concordanza con quanto precedentemente documentato in letteratura (110, 173). La riduzione dei sintomi depressivi è stata osservata sia dai clinici mediante scale etero-somministrate che dai pazienti attraverso scale auto-somministrate, indicando una percezione soggettiva del dato di efficacia della tecnica.

Di particolare rilevanza è stato il marcato miglioramento osservato nel sottotipo melanconico della depressione, valutato tramite la *Bech–Rafaelsen Melancholia Scale* (MES), che costituisce la prima evidenza empirica specifica dell'efficacia dell'arTMS su questa dimensione clinica, finora scarsamente esplorata.

Ulteriori domini psicometrici, valutati con scale motivazionali e affettive utilizzate nel nostro protocollo, mostrano variazioni di rilievo: la *Beck Hopelessness Scale* (BHS), la *Snaith–Hamilton Pleasure Scale* (SHAPS) e la *Impulsiveness Scale, Version 11* (BIS-11), indicano rispettivamente una riduzione dei livelli di disperazione, anedonia e impulsività. La *Toronto Alexithymia Scale* (TAS-20) mostra una significativa riduzione, suggerendo un miglioramento nella capacità di identificare e descrivere le emozioni. È, altresì, ben noto da tempo che la perdita di speranza, misurata mediante la scala BHS, è fortemente correlata con la suicidalità (175). Di conseguenza, il miglioramento del vissuto di disperazione rappresenterebbe un fattore protettivo rilevante rispetto al rischio suicidario e potrebbe sostenere l'impiego di protocolli accelerati in setting emergenziali, nei quali è fondamentale una risposta nel breve termine sui comportamenti anticonservativi.

Per quanto concerne la ruminazione depressiva, misurata con la *Ruminative Response Scale* (RRS), si osserva una riduzione modesta ma significativa, suggerendo un possibile effetto dell'arTMS su questo elemento psicopatologico, sebbene di entità inferiore rispetto a protocolli di rTMS standard (176). Tale differenza potrebbe essere attribuita sia alla tipologia di protocollo sia alle tempistiche ravvicinate di valutazione, suggerendo che questi aspetti sintomatologici possano necessitare di interventi più mirati o tempi di follow-up di maggiore durata per evidenziare miglioramenti clinicamente significativi.

Quanto suddetto suggerisce un impatto di ar TMS non solo sull'umore ma anche su alcuni aspetti della disregolazione emotiva e motivazionale, come anedonia (SHAPS) e impulsività (BIS-11),

frequentemente resistenti ai trattamenti convenzionali. Si tratta, tuttavia, di dimensioni cliniche ancora poco investigate in tale ambito, per le quali non sono disponibili dati riguardanti l'utilizzo di protocolli accelerati. Proprio per questo i risultati ottenuti assumono particolare rilevanza, soprattutto in termini di predittività nella risposta al trattamento, contribuendo a delineare specifici cluster sintomatologici che potrebbero trarre maggior beneficio dall'intervento. Tali indicazioni rappresentano un passo significativo verso la personalizzazione delle strategie di cura.

Nonostante la somministrazione di sessioni ripetute (75 treni di stimolazione e 3000 impulsi erogati per singola sessione), il trattamento accelerato non è stato associato ad alcun evento avverso grave. Si è registrato un tasso più elevato di effetti collaterali, in particolare cefalea, sensazione di fastidio e calore al sito di applicazione e movimenti muscolari involontari, dimostrando un buon livello di sicurezza e tollerabilità.

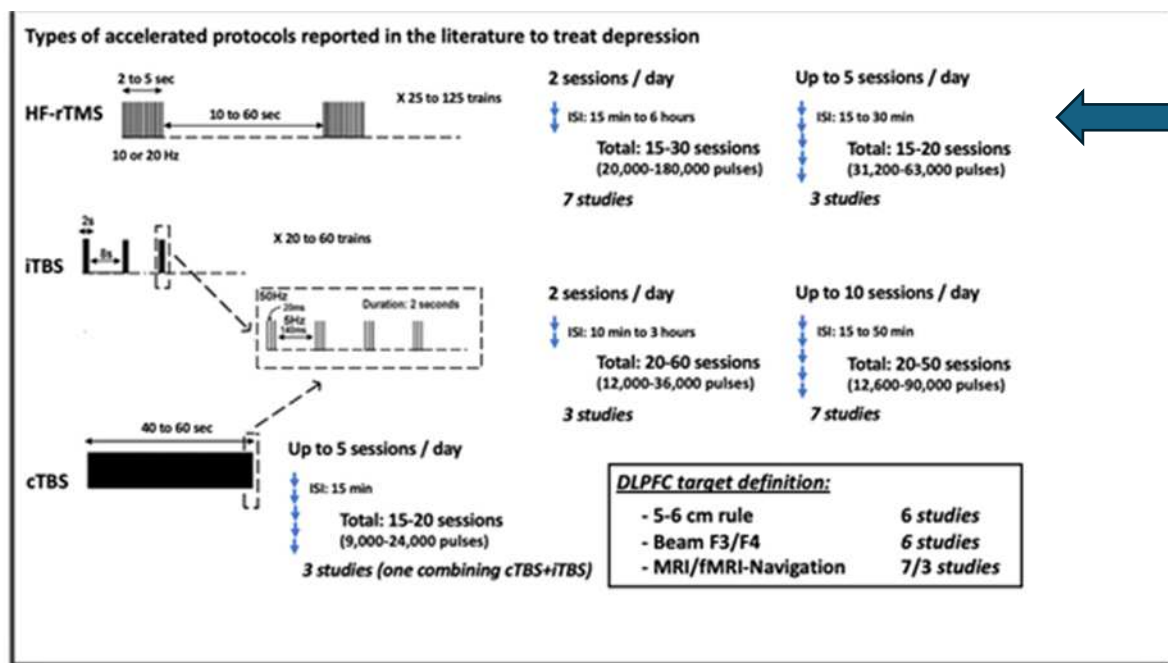


Fig. 18. Sintesi dei protocolli accelerati di rTMS per la depressione (173)

5.2 PROTOCOLLO COGPACK

Con il presente studio ci siamo proposti di valutare l'efficacia, nel breve e nel medio termine, di un intervento informatizzato di rimedio cognitivo (COGPACK) in aggiunta ad un trattamento antidepressivo in un campione di pazienti affetti da depressione maggiore. Obiettivo secondario ha riguardato la valutazione dell'impatto di tale intervento psicosociale sul funzionamento globale dei

partecipanti. Le valutazioni sono state raccolte al baseline, al termine del protocollo di sedute di rimedio cognitivo e a tre mesi dalla sua conclusione.

I risultati mostrano che i partecipanti hanno raggiunto miglioramenti significativi nelle funzioni cognitive esecutive, con effetti particolarmente marcati nel T2, come dimostrato dall'incremento significativo nei punteggi del TMT-B (+20.43%, $p = 0.0353$) e del TMT B-A (+20.21%, $p = 0.0410$), indice di un recupero della flessibilità cognitiva, della capacità di *shifting* attentivo, dell'efficacia nei processi di pianificazione e *problem-solving*. Un altro miglioramento rilevante riguarda la memoria episodica a lungo termine, con un incremento significativo del CVLT-LDFR (+25.41%, $p = 0.0491$). Ugualmente, il DSST presenta un aumento dei punteggi del 10.85% al T2, con trend verso significatività ($p = 0.0581$), suggerendo una maggiore efficienza nei processi di velocità di elaborazione e attenzione sostenuta. I pattern di miglioramento sono in linea con l'approccio *bottom-up*, basato sulla pratica ripetuta e strutturata di compiti mirati a migliorare le aree cognitive deficitarie (38).

Quanto riportato suggerisce un effetto positivo rilevante sulle prestazioni cognitive, in linea con le più recenti evidenze di letteratura disponibili (45, 46). Considerata l'eterogeneità e l'elevata prevalenza delle compromissioni cognitive nella depressione, nonché il loro impatto negativo sul funzionamento quotidiano, anche miglioramenti modesti in domini cognitivi selezionati possono tradursi in benefici clinicamente significativi.

Non è stato invece riscontrato un miglioramento statisticamente significativo nei deficit cognitivi soggettivi, valutati con la *Perceived Deficits Questionnaire – Depression 5 items (PDQD-5)*, contrariamente a quanto evidenziato da una recente meta-analisi, che aveva riportato un piccolo effetto positivo su tale *outcome*, pur senza raggiungere la significatività statistica, probabilmente a causa della scarsità di studi disponibili (45). È stato tuttavia osservato un miglioramento al T1 della *Short Form-12 Health Survey (SF-12)*, seppur non raggiunga un trend di significatività statistica.

L'intervento di rimedio cognitivo ha inoltre prodotto miglioramenti rilevanti nei domini psicopatologici esaminati. In particolare è stata osservata una riduzione importante dei sintomi depressivi nel corso del tempo, coerente con quanto riportato in letteratura (45, 46). Tali miglioramenti sono stati riconosciuti anche dai partecipanti stessi, come indicato dai punteggi degli strumenti auto-somministrati: un dato particolarmente incoraggiante, che conferma ulteriormente l'efficacia di tale intervento nel trattamento di questo specifico dominio psicopatologico.

Il Cogpack rappresenta, dunque, un intervento utile nel potenziare specifiche abilità cognitive nel favorire il recupero funzionale.

5.3 AR TMS VS COGPACK

Il confronto tra i due interventi mostra profili d'efficacia distinti, riconducibili sia alle differenze tra le due metodiche sia alle caratteristiche cliniche dei pazienti che hanno ricevuto l'uno o l'altro trattamento.

Da un punto di vista clinico entrambi gli interventi hanno mostrato una riduzione significativa della sintomatologia ansioso-depressiva, seppur il gruppo trattato con protocolli accelerati di TMS presenti un miglioramento più marcato. Questo è da ricondursi, verosimilmente, al meccanismo d'azione della TMS, che modula direttamente l'attività della corteccia prefrontale dorsolaterale e le sue connessioni.

Per quanto concerne le funzioni cognitive, il Cogpack presenta un vantaggio più specifico sulla velocità di elaborazione (DSST) e sulla memoria di lavoro. Il protocollo di ar TMS ha mostrato incrementi significativi nella capacità attentive ed esecutive di base (TMT-A).

Un ulteriore elemento distintivo riguarda la temporalità degli effetti: l'arTMS determina un miglioramento rapido, evidente già al T1 e consolidato al T2, mentre il Cogpack mostra una traiettoria più graduale, che potrebbe beneficiare di un numero maggiore di sessioni o di un follow-up più lungo. È possibile che i pazienti trattati con training cognitivo necessitino di un periodo prolungato per tradurre gli apprendimenti in cambiamenti funzionali, soprattutto in presenza di sintomi residui.

In questa prospettiva, sarebbe particolarmente interessante valutare l'efficacia di un approccio integrato, che combini interventi di neuromodulazione e training cognitivo, al fine di potenziare gli esiti clinici e cognitivi derivanti da tale combinazione. I due interventi non vanno, difatti, considerati come alternativi ma, piuttosto, come complementari tra loro. Numerose evidenze indicano che la rTMS può favorire un potenziamento delle prestazioni in diversi compiti cognitivi (177, 178), suggerendo un possibile ruolo della neuromodulazione nel miglioramento dei processi di apprendimento (179), mentre il rimedio cognitivo può contribuire a consolidare e mantenere nel tempo le competenze acquisite.

5.4 LIMITI DELLO STUDIO

Un elemento di debolezza del presente studio è rappresentato anzitutto dalle dimensioni ridotte del campione ($n=28$), che limitano la possibilità di generalizzare i dati statistici riscontrati e riducono la potenza statistica nell'individuare effetti di piccola entità. Tale criticità è ulteriormente accentuata dalla suddivisione, esistente nel campione, per tipologia di intervento.

L'assenza di randomizzazione rappresenta un limite metodologico seppur coerente con la natura pragmatica del protocollo che assegnava i pazienti ai due interventi a seconda delle caratteristiche cliniche: l'ar TMS nella pratica clinica è indirizzata a pazienti con forme di depressione severa o resistente al trattamento, mentre il rimedio cognitivo è destinato a pazienti clinicamente stabilizzati o con depressioni moderate. Per ridurre il rischio di incappare in un potenziale bias di selezione sono stati applicati criteri di inclusione ed esclusione uniformi e sono state condotte analisi statistiche correttive (ANCOVA), al fine di controllare l'impatto delle differenze iniziali ed ottenere un indice affidabile dell'efficacia dei due trattamenti. Difatti la disparità tra i due gruppi, che differivano in modo significativo al baseline per gravità psicopatologica e cognitiva, ha reso il confronto tra le due metodiche d'intervento inevitabilmente speculativo. Va rimarcato che l'obiettivo principale del nostro studio non è un confronto tra le due tecniche, bensì una valutazione dei pattern preliminari di miglioramento clinico e cognitivo ad esse associati, nell'ottica di futuri trial clinici da condurre su campioni più ampi e con una metodologia più appropriata che preveda un'assegnazione randomizzata e una stratificazione per gravità clinica.

Un'ulteriore limitazione riguarda la durata dell'osservazione (un mese per ar TMS e tre mesi per Cogpack). Un periodo di follow-up più prolungato avrebbe consentito una valutazione più accurata dell'impatto dei trattamenti sugli esiti clinici, cognitivi e funzionali, oltre a permettere di stimare meglio la stabilità e la durata dei benefici osservati. Non solo, la durata degli effetti del trattamento con TMS nei pazienti *responder* è stata stimata attorno ai cinque mesi, periodo dopo il quale il tasso di ricaduta raggiunge il 20% (180). Considerata l'elevata frequenza degli episodi depressivi ricorrenti nella storia naturale del disturbo e la quota significativa di pazienti che presentano una ricaduta dopo il trattamento acuto con TMS, un follow-up a lungo termine potrebbe dare indicazioni sull'eventuale impiego di protocolli di mantenimento riducendo così il rischio di recidiva nei disturbi depressivi.

Infine, l'assenza di un gruppo di controllo per entrambi gli interventi, limite che riduce la possibilità di attribuire con certezza gli effetti correlati esclusivamente ai trattamenti somministrati.

6 CONCLUSIONI

Il presente studio si propone di affrontare un tema centrale e ancora oggetto di dibattito nella pratica clinica: l'identificazione di strategie terapeutiche efficaci nel trattamento dei sintomi cognitivi associati alla depressione maggiore, fornendo evidenze preliminari utili a definire quali domini cognitivi risultino più responsivi ai diversi interventi. Tra gli obiettivi secondari vi è il trasferimento delle competenze acquisite al contesto di vita quotidiana, con la finalità di favorire una piena recovery dalla malattia mentale, processo questo dispendioso e assai complesso, che mira a ridurre l'impatto della disabilità sul funzionamento quotidiano del paziente. Inoltre è stata indagata la presenza di fattori associati alla risposta clinica che potessero fungere da indicatori per orientare la scelta del trattamento più appropriato nell'ottica di una personalizzazione delle cure.

Sebbene la depressione sia definita da criteri diagnostici ben definiti e consolidati, l'analisi dei cluster sintomatologici consente di identificare sottotipi depressivi che mostrano una notevole eterogeneità in termini di manifestazioni cliniche, durata degli episodi e livello di compromissione funzionale. Questa variabilità può non essere adeguatamente rilevata dagli strumenti di screening tradizionali né adeguatamente trattata dagli interventi standard, contribuendo così alla cronicizzazione della malattia e allo sviluppo di forme resistenti o pseudoresistenti ai trattamenti. Queste considerazioni supportano la necessità di utilizzare approcci integrati multidisciplinari.

I risultati ottenuti nel nostro studio confermano l'utilità del rimedio cognitivo nella pratica clinica, evidenziando miglioramenti sia nelle prestazioni cognitive sia negli esiti clinici nel paziente affetto da depressione maggiore. Ciò suggerisce l'opportunità di una più ampia diffusione e implementazione dell'intervento nei servizi di salute mentale, anche attraverso l'utilizzo di tecnologie innovative come la telemedicina o la realtà virtuale, che potrebbero facilitare l'accesso al trattamento e contribuire ad intervenire su uno degli elementi chiave di disabilità della MDD, ovvero il deficit cognitivo.

Nonostante l'efficacia antidepressiva della rTMS sia ormai ben documentata, questo trattamento presenta alcune limitazioni di natura pratica. La procedura richiede infatti un numero elevato di sedute, un considerevole impiego di risorse umane e numerosi accessi del paziente presso il centro clinico. Tali caratteristiche possono ridurre la fruibilità per persone con limitazioni logistiche o lavorative. Inoltre, sebbene molti pazienti che rispondono alla rTMS inizino a percepire un miglioramento dell'umore dopo alcune settimane di sedute quotidiane, il raggiungimento di una risposta stabile e clinicamente significativa richiede generalmente trattamenti più prolungati. Per

questo motivo, la procedura tradizionale risulta poco indicata per pazienti che necessitano di un intervento tempestivo, come coloro che presentano ideazione suicidaria acuta, elevati livelli d'ansia o altre condizioni che richiedono una rapida azione terapeutica. In tale contesto, protocolli di durata più breve ma con un numero maggiore di sessioni giornaliere potrebbero risultare più efficaci e maggiormente sostenibili.

I risultati della nostra ricerca confermano una buona efficacia dei protocolli accelerati in termini di risposta al trattamento sui deficit cognitivi e nel modulare diversi domini psicopatologici che caratterizzano il disturbo depressivo, con un profilo favorevole di tollerabilità, sicurezza e applicabilità nella pratica clinica quotidiana. Quanto suddetto supporta l'opportunità di implementare la stimolazione magnetica transcranica all'interno del Sistema Sanitario Nazionale, promuovendo lo sviluppo di piani per la formazione di servizi dedicati alla neuromodulazione in ambito psichiatrico.

In conclusione, le evidenze ottenute suggeriscono l'integrazione nella pratica clinica di interventi di neuromodulazione e rimedio cognitivo in un approccio di tipo complementare, in grado di potenziare gli esiti terapeutici e di promuovere dei percorsi di cura basati sulla psichiatria di precisione.

7 BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO). Depressive disorder. 2023 [cited 2024 Sep 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>.
2. Greenberg P, Chitnis A, Louie D, Suthoff E, Chen SY, Maitland J, Gagnon-Sanschagrin P, Fournier AA, Kessler RC. The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2019). *Adv Ther*. 2023 Oct;40(10):4460-4479. doi: 10.1007/s12325-023-02622-x. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37518849; PMCID: PMC10499687.
3. Cha DS, Carmona NE, Subramaniapillai M, Mansur RB, Lee Y, Hon Lee J, Lee J, Rosenblat JD, Shekotikhina M, Park C, Rong C, Greer TL, Lam R, Baune BT, Harrison J, McIntyre RS. Cognitive impairment as measured by the THINC-integrated tool (THINC-it): Association with psychosocial function in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017 Nov;222:14-20. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.036. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28667888.
4. Rush AJ. STAR*D: what have we learned? *Am J Psychiatry*. 2007 Feb;164(2):201-4. doi: 10.1176/ajp.2007.164.2.201. PMID: 17267779.
5. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011 Jun;41(6):1165-74. doi: 10.1017/S0033291710001911. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20932356.
6. Pigott HE. The STAR*D Trial: It Is Time to Reexamine the Clinical Beliefs That Guide the Treatment of Major Depression. *Can J Psychiatry*. 2015 Jan;60(1):9-13. doi: 10.1177/070674371506000104. PMID: 25886544; PMCID: PMC4314062.
7. Demyttenaere K, Van Duppen Z. The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Feb 1;22(2):85-92. doi: 10.1093/ijnp/pyy052. PMID: 29961822; PMCID: PMC6368367.
8. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1990 Apr;10(2):96-104. doi: 10.1097/00004714-199004000-00004. PMID: 2341598.
9. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13:23-9. PMID: 9402916.
10. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999 Jan;9(1-2):83-91. doi: 10.1016/s0924-977x(98)00004-2. PMID: 10082232.
11. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Apr 15;53(8):649-59. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00231-2. PMID: 12706951.
12. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, Cleare AJ. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*. 2009 Feb;70(2):177-84. doi: 10.4088/jcp.08m04309. Epub 2009 Jan 27. PMID: 19192471.

13. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:369-88. doi: 10.2147/PPA.S29716. Epub 2012 May 1. PMID: 22654508; PMCID: PMC3363299.
14. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Porter R, Singh AB, Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021 Jan;55(1):7-117. doi: 10.1177/0004867420979353. PMID: 33353391.
15. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, Barakat M, Miguelez M. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. 2014 Mar;156:1-7. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.043. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24314926.
16. Swainson J, Thomas RK, Archer S, Chrenek C, MacKay MA, Baker G, Dursun S, Klassen LJ, Chokka P, Demas ML. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2019 Oct;19(10):899-911. doi: 10.1080/14737175.2019.1640604. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31282772.
17. Daniel J, Haberman M. Clinical potential of psilocybin as a treatment for mental health conditions. *Ment Health Clin*. 2018 Mar 23;7(1):24-28. doi: 10.9740/mhc.2017.01.024. PMID: 29955494; PMCID: PMC6007659.
18. Al-Sukhni M, Maruschak NA, McIntyre RS. Vortioxetine : a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Aug;14(8):1291-304. doi: 10.1517/14740338.2015.1046836. Epub 2015 May 28. PMID: 26022537.
19. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2011 Nov;134(1-3):20-31. doi: 10.1016/j.jad.2010.11.011. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21163534.
20. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2029-40. doi: 10.1017/S0033291713002535. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24168753.
21. Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, Knittle H, Ahern E, Gload T. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019 Oct;6(10):851-861. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30291-3. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31422920.
22. Godard J, Grondin S, Baruch P, Lafleur MF. Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2011 Dec 30;190(2-3):244-52. doi: 10.1016/j.psychres.2011.06.014. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21764461.
23. Wang Y, Zhou Y, Li S, Wang P, Wu GW, Liu ZN. Impaired social decision making in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2014 Jan 23;14:18. doi: 10.1186/1471-244X-14-18. PMID: 24450703; PMCID: PMC3904421.
24. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jul 6;12(8):467-77. doi: 10.1038/nrn3027. PMID: 21731066.
25. Zhang WN, Chang SH, Guo LY, Zhang KL, Wang J. The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. 2013 Nov;151(2):531-539. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.039. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23856280.

26. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull.* 2013 Jan;139(1):81-132. doi: 10.1037/a0028727. Epub 2012 May 28. PMID: 22642228; PMCID: PMC3436964.
27. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2012 Oct;140(2):113-24. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.023. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22088608.
28. Varghese S, Frey BN, Schneider MA, Kapczynski F, de Azevedo Cardoso T. Functional and cognitive impairment in the first episode of depression: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2022 Feb;145(2):156-185. doi: 10.1111/acps.13385. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34758106.
29. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2012 Oct;140(2):113-24. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.023. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22088608.
30. Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry.* 2008 Jul;69(7):1122-30. doi: 10.4088/jcp.v69n0712. PMID: 18572982.
31. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015 Jul 25;19(2):pyv082. doi: 10.1093/ijnp/pyv082. Erratum in: *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Apr 27;19(10):pyw031. doi: 10.1093/ijnp/pyw031. PMID: 26209859; PMCID: PMC4772818.
32. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2013 Oct;43(10):2017-26. doi: 10.1017/S0033291712002085. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23098294.
33. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, Fetcho RN, Zebley B, Oathes DJ, Etkin A, Schatzberg AF, Sudheimer K, Keller J, Mayberg HS, Gunning FM, Alexopoulos GS, Fox MD, Pascual-Leone A, Voss HU, Casey BJ, Dubin MJ, Liston C. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med.* 2017 Jan;23(1):28-38. doi: 10.1038/nm.4246. Epub 2016 Dec 5. Erratum in: *Nat Med.* 2017 Feb 7;23(2):264. doi: 10.1038/nm0217-264d. PMID: 27918562; PMCID: PMC5624035.
34. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, Meaney MJ, Nestler EJ. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jan;84:272-288. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.019. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28859997; PMCID: PMC5729118.
35. Maj M, Stein DJ, Parker G, Zimmerman M, Fava GA, De Hert M, Demyttenaere K, McIntyre RS, Wittchen HU. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry.* 2020 Oct;19(3):269-293. doi: 10.1002/wps.20771. PMID: 32931110; PMCID: PMC7491646.
36. Schneider I, Schmitgen MM, Bach C, Listunova L, Kienzle J, Sambataro F, Depping MS, Kubera KM, Roesch-Ely D, Wolf RC. Cognitive remediation therapy modulates intrinsic neural activity in patients with major depression. *Psychol Med.* 2020 Oct;50(14):2335-2345. doi: 10.1017/S003329171900240X. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31524112.
37. Semkovska M, Ahern E. Online neurocognitive remediation therapy to improve cognition in community-living individuals with a history of depression: A pilot study. *Internet Interv.* 2017 Apr 29;9:7-14. doi: 10.1016/j.invent.2017.04.003. PMID: 30135832; PMCID: PMC6096308.

38. Medalia A, Choi J. Cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2009 Sep;19(3):353-64. doi: 10.1007/s11065-009-9097-y. Epub 2009 May 15. PMID: 19444614.
39. Antonio Vita, Liliana Dell'Osso, Armida Mucci. *Manuale di clinica e riabilitazione psichiatrica. Dalle conoscenze teoriche alla pratica dei servizi di salute mentale.* Giovanni Fioriti Editore, 2018. ISBN 8898991797, 9788898991792
40. Barlati S, Nibbio G, Vita A. Evidence-based psychosocial interventions in schizophrenia: a critical review. *Curr Opin Psychiatry.* 2024 May 1;37(3):131-139. doi: 10.1097/YCO.0000000000000925. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38410981; PMCID: PMC10990032.
41. Lejeune JA, Northrop A, Kurtz MM. A Meta-analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Efficacy and the Role of Participant and Treatment Factors. *Schizophr Bull.* 2021 Jul 8;47(4):997-1006. doi: 10.1093/schbul/sbab022. PMID: 33772310; PMCID: PMC8266668.
42. Vita A, Barlati S, Ceraso A, Nibbio G, Ariu C, Deste G, Wykes T. Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry.* 2021 Aug 1;78(8):848-858. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0620. PMID: 33877289; PMCID: PMC8058696.
43. Sociali A, Borgi M, Pettoruso M, Di Carlo F, Di Natale C, Tambelli A, Alessi MC, Ciavoni L, Mosca A, Miuli A, Sensi SL, Martinotti G, Zoratto F, Di Giannantonio M. What role for cognitive remediation in the treatment of depressive symptoms? A superiority and noninferiority meta-analysis for clinicians. *Depress Anxiety.* 2022 Jul;39(7):586-606. doi: 10.1002/da.23263. Epub 2022 May 10. PMID: 35536033.
44. Théron A, Pezzoli P, Abbas M, Howard A, Bowie CR, Guimond S. The Efficacy of Cognitive Remediation in Depression: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Affect Disord.* 2021 Apr 1;284:238-246. doi: 10.1016/j.jad.2021.02.009. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33631438.
45. Goldberg Z, Kuslak B, Kurtz MM. A meta-analytic investigation of cognitive remediation for mood disorders: Efficacy and the role of study quality, sample and treatment factors. *J Affect Disord.* 2023 Jun 1;330:74-82. doi: 10.1016/j.jad.2023.02.137. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36868388.
46. Legemaat AM, Semkovska M, Brouwer M, Geurtsen GJ, Burger H, Denys D, Bockting CL. Effectiveness of cognitive remediation in depression: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2021 Apr 14;52(16):1-16. doi: 10.1017/S0033291721001100. Epub ahead of print. PMID: 33849674; PMCID: PMC9811271.
47. Douglas KM, Milanovic M, Porter RJ, Bowie CR. Clinical and methodological considerations for psychological treatment of cognitive impairment in major depressive disorder. *BJPsych Open.* 2020 Jun 29;6(4):e67. doi: 10.1192/bjo.2020.53. PMID: 32594951; PMCID: PMC7345587.
48. Keshavan MS, Vinogradov S, Rumsey J, Sherrill J, Wagner A. Cognitive training in mental disorders: update and future directions. *Am J Psychiatry.* 2014 May;171(5):510-22. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13081075. PMID: 24700194; PMCID: PMC4114156.
49. Kambeitz-Ilankovic L, Betz LT, Dominke C, Haas SS, Subramaniam K, Fisher M, Vinogradov S, Koutsouleris N, Kambeitz J. Multi-outcome meta-analysis (MOMA) of cognitive remediation in schizophrenia: Revisiting the relevance of human coaching and elucidating interplay between multiple outcomes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Dec;107:828-845. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.031. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31557548; PMCID: PMC8942567.
50. Cella M, Price T, Corboy H, Onwumere J, Shergill S, Preti A. Cognitive remediation for inpatients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2020 May;50(7):1062-1076. doi: 10.1017/S0033291720000872. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32349802.

51. Rapport MD, Orban SA, Kofler MJ, Friedman LM. Do programs designed to train working memory, other executive functions, and attention benefit children with ADHD? A meta-analytic review of cognitive, academic, and behavioral outcomes. *Clin Psychol Rev.* 2013 Dec;33(8):1237-52. doi: 10.1016/j.cpr.2013.08.005. Epub 2013 Aug 24. PMID: 24120258.
52. Preiss M, Shatil E, Cermáková R, Cimermanová D, Ram I. Personalized cognitive training in unipolar and bipolar disorder: a study of cognitive functioning. *Front Hum Neurosci.* 2013 May 13;7:108. doi: 10.3389/fnhum.2013.00108. PMID: 23717272; PMCID: PMC3651957.
53. Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL, Chadwick VL, Valenzuela M, Lampit A. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2017 Apr 1;174(4):329-340. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16030360. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27838936.
54. Sitzter DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2006 Aug;114(2):75-90. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00789.x. PMID: 16836595.
55. Motter JN, Pimontel MA, Rindschopf D, Devanand DP, Doraiswamy PM, Sneed JR. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016 Jan 1;189:184-91. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.022. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26437233.
56. Woolf C, Lampit A, Shahnawaz Z, Sabates J, Norrie LM, Burke D, Naismith SL, Mowszowski L. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cognitive Training in Adults with Major Depressive Disorder. *Neuropsychol Rev.* 2022 Jun;32(2):419-437. doi: 10.1007/s11065-021-09487-3. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33913064.
57. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014 Nov;125(11):2150-2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021. Epub 2014 Jun 5. PMID: 25034472.
58. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015 Jun;126(6):1071-1107. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25797650; PMCID: PMC6350257.
59. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005 Jan 20;45(2):201-6. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033. PMID: 15664172.
60. Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *J Neuroeng Rehabil.* 2009 Mar 2;6:7. doi: 10.1186/1743-0003-6-7. PMID: 19254380; PMCID: PMC2653496.
61. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol.* 2005 Apr;116(4):775-9. doi: 10.1016/j.clinph.2004.11.008. Epub 2004 Dec 16. PMID: 15792886.

62. Gabbay V, Bradley KA, Mao X, Ostrover R, Kang G, Shungu DC. Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid deficits in youth with depression. *Transl Psychiatry*. 2017 Aug 22;7(8):e1216. doi: 10.1038/tp.2017.187. PMID: 28892070; PMCID: PMC5611750.
63. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012 Jan;62(1):63-77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21827775; PMCID: PMC3205453.
64. Zeng LL, Shen H, Liu L, Wang L, Li B, Fang P, Zhou Z, Li Y, Hu D. Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis. *Brain*. 2012 May;135(Pt 5):1498-507. doi: 10.1093/brain/aws059. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22418737.
65. Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry*. 2002 Feb 15;51(4):342-4. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01280-x. PMID: 11958786.
66. Noda et al., 2018; Noda, Y., Zomorodi, R., Vila-Rodriguez, F., Downar, J., Farzan, F., Cash, R. F. H., ... Blumberger, D. M. (2018). Impaired neuroplasticity in the prefrontal cortex in depression indexed through paired associative stimulation. *Depression and Anxiety*, 35(5), 448–456.
67. Anderson RJ, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression: Re-establishing connections. *Clin Neurophysiol*. 2016 Nov;127(11):3394-3405. doi: 10.1016/j.clinph.2016.08.015. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27672727.
68. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Mar;1124:1-38. doi: 10.1196/annals.1440.011. PMID: 18400922.
69. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*. 2010 Feb 25;65(4):550-62. doi: 10.1016/j.neuron.2010.02.005. PMID: 20188659; PMCID: PMC2848443.
70. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*. 2015 Jun;72(6):603-11. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0071. PMID: 25785575; PMCID: PMC4456260.
71. Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Deldin PJ, Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2011 Oct;6(5):548-55. doi: 10.1093/scan/nsq080. Epub 2010 Sep 19. PMID: 20855296; PMCID: PMC3190207.
72. Zhu X, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong M, Wang W, Yao S. Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naïve major depression patients. *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 1;71(7):611-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.035. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22177602.
73. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiatry*. 2015 Aug 15;78(4):224-30. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.020. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25861700; PMCID: PMC4524294.
74. Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, Murphy CF, Lim KO, Gunning FM. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. *J Affect Disord*. 2012 Jun;139(1):56-65. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.002. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22425432; PMCID: PMC3340472.
75. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, Mintun MA, Wang S, Coalson RS, Raichle ME. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

- 2009 Feb 10;106(6):1942-7. doi: 10.1073/pnas.0812686106. Epub 2009 Jan 26. PMID: 19171889; PMCID: PMC2631078.
76. Grimm S, Boesiger P, Beck J, Schuepbach D, Bermpohl F, Walter M, Ernst J, Hell D, Boeker H, Northoff G. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Mar;34(4):932-43. doi: 10.1038/npp.2008.81. Epub 2008 Jun 4. PMID: 18536699.
 77. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007 Feb 28;27(9):2349-56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007. PMID: 17329432; PMCID: PMC2680293.
 78. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 5;102(27):9673-8. doi: 10.1073/pnas.0504136102. Epub 2005 Jun 23. PMID: 15976020; PMCID: PMC1157105.
 79. Liston C, Chen AC, Zebley BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, Voss HU, Casey BJ, Etkin A, Dubin MJ. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry*. 2014 Oct 1;76(7):517-26. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.01.023. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24629537; PMCID: PMC4209727.
 80. Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Jan;16(1):55-61. doi: 10.1038/nrn3857. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25406711.
 81. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011 Oct;15(10):483-506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21908230.
 82. Goulden N, Khusnulina A, Davis NJ, Bracewell RM, Bokde AL, McNulty JP, Mullins PG. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. *Neuroimage*. 2014 Oct 1;99:180-90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.052. Epub 2014 May 24. PMID: 24862074.
 83. Manoliu A, Meng C, Brandl F, Doll A, Tahmasian M, Scherr M, Schwerthöffer D, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Riedl V, Wohlschläger AM, Sorg C. Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci*. 2014 Jan 21;7:930. doi: 10.3389/fnhum.2013.00930. PMID: 24478665; PMCID: PMC3896989.
 84. Cirillo G, Di Pino G, Capone F, Ranieri F, Florio L, Todisco V, Tedeschi G, Funke K, Di Lazzaro V. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul*. 2017 Jan-Feb;10(1):1-18. doi: 10.1016/j.brs.2016.11.009. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27931886.
 85. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*. 2009 Aug 21;4(8):e6725. doi: 10.1371/journal.pone.0006725. PMID: 19696930; PMCID: PMC2725302.
 86. Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, Tsuji S, Nakamura J. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*. 2006 Mar;39(2):52-9. doi: 10.1055/s-2006-931542. PMID: 16555165.
 87. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Rossini PM, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord*. 2006 Mar;91(1):83-6. doi: 10.1016/j.jad.2005.12.029. Epub 2006 Jan 31. PMID: 16448701.

88. Guo B, Zhang M, Hao W, Wang Y, Zhang T, Liu C. Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression. *Transl Psychiatry*. 2023 Jan 9;13(1):5. doi: 10.1038/s41398-022-02297-y. PMID: 36624089; PMCID: PMC9829236.
89. Perrin AJ, Pariante CM. Endocrine and immune effects of non-convulsive neurostimulation in depression: A systematic review. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:910-920. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.016. Epub 2020 Feb 29. PMID: 32126288.
90. Soundara Rajan T, Ghilardi MFM, Wang HY, Mazzon E, Bramanti P, Restivo D, Quartarone A. Mechanism of Action for rTMS: A Working Hypothesis Based on Animal Studies. *Front Physiol*. 2017 Jun 30;8:457. doi: 10.3389/fphys.2017.00457. PMID: 28713286; PMCID: PMC5491851.
91. Sheng R, Chen C, Chen H, Yu P. Repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: insights into the molecular and cellular mechanisms of neuroinflammation. *Front Immunol*. 2023 May 22;14:1197422. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197422. PMID: 37283739; PMCID: PMC10239808.
92. Moretti J, Rodger J. A little goes a long way: Neurobiological effects of low intensity rTMS and implications for mechanisms of rTMS. *Curr Res Neurobiol*. 2022 Feb 23;3:100033. doi: 10.1016/j.crneur.2022.100033. PMID: 36685761; PMCID: PMC9846462.
93. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, Cook IA, O'Reardon J, Husain MM, Wall C, Krystal AD, Sampson SM, Morales O, Nelson BG, Latoussakis V, George MS, Lisanby SH; National Network of Depression Centers rTMS Task Group; American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018 Jan/Feb;79(1):16cs10905. doi: 10.4088/JCP.16cs10905. PMID: 28541649; PMCID: PMC5846193.
94. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):561-75. doi: 10.1177/0706743716660033. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27486154; PMCID: PMC4994792.
95. Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H; WFSBP Task Force on Brain Stimulation. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Feb;11(1):2-18. doi: 10.3109/15622970903170835. PMID: 20146648.
96. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. *Interventional Procedures Guidance* 542, 16 Dec. 2015. www.nice.org.uk/guidance/ipg542
97. Horvath JC, Mathews J, Demitrack MA, Pascual-Leone A. The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression. *J Vis Exp*. 2010 Nov 12;(45):2345. doi: 10.3791/2345. PMID: 21189465; PMCID: PMC3159591.
98. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, Anderson B, Nahas Z, Bulow P, Zarkowski P, Holtzheimer PE 3rd, Schwartz T, Sackeim HA. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):507-16. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.46. PMID: 20439832.

99. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Feb 1;74(2):143-152. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3644. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2017 Apr 1;74(4):424. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0062. PMID: 28030740.
100. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlemann R, Fu CHY, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019 Mar 27;364:l1079. doi: 10.1136/bmj.l1079. PMID: 30917990; PMCID: PMC6435996.
101. Adu MK, Shalaby R, Chue P, Agyapong VIO. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Resistant Depression: A Scoping Review. *Behav Sci (Basel)*. 2022 Jun 17;12(6):195. doi: 10.3390/bs12060195. PMID: 35735405; PMCID: PMC9220129.
102. Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM, Janicak PG, Lisanby SH, Maixner DF, Loo C, Thase ME, Demitrack MA, George MS. Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):441-51. doi: 10.4088/jcp.v69n0315. PMID: 18294022.
103. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1208-16. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17573044.
104. Davila MC, Ely B, Manzardo AM. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) using different TMS instruments for major depressive disorder at a suburban tertiary clinic. *Ment Illn*. 2019 Mar 22;11(1):7947. doi: 10.4081/mi.2019.7947. PMID: 31007881; PMCID: PMC6452224.
105. Miron JP, Jodoin VD, Lespérance P, Blumberger DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: basic principles and future directions. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021 Sep 23;11:20451253211042696. doi: 10.1177/20451253211042696. PMID: 34589203; PMCID: PMC8474312.
106. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014 Jan;44(2):225-39. doi: 10.1017/S0033291713000512. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23507264
107. Leggett LE, Soril LJ, Coward S, Lorenzetti DL, MacKean G, Clement FM. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Adult and Youth Populations: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015 Nov 5;17(6):10.4088/PCC.15r01807. doi: 10.4088/PCC.15r01807. PMID: 27057417; PMCID: PMC4805418.
108. Kaster TS, Downar J, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, Knyahnytska Y, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Trajectories of Response to Dorsolateral Prefrontal rTMS in Major Depression: A THREE-D Study. *Am J Psychiatry*. 2019 May 1;176(5):367-375. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18091096. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30764649.
109. Hutton TM, Aaronson ST, Carpenter LL, Pages K, Krantz D, Lucas L, Chen B, Sackeim HA. Dosing transcranial magnetic stimulation in major depressive disorder: Relations between number of treatment sessions and

- effectiveness in a large patient registry. *Brain Stimul.* 2023 Sep-Oct;16(5):1510-1521. doi: 10.1016/j.brs.2023.10.001. Epub 2023 Oct 11. PMID: 37827360.
110. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, Voort JLV, Kung S, Lewis CP, Croarkin PE. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2019 Mar;273:770-781. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.041. Epub 2018 Dec 7. PMID: 31207865; PMCID: PMC6582998.
 111. Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, Susan McQueen RN, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2018 Jun;43(7):1565-1572. doi: 10.1038/s41386-018-0009-9. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29467437; PMCID: PMC5983543.
 112. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2000 May;111(5):800-5. doi: 10.1016/s1388-2457(99)00323-5. PMID: 10802449.
 113. George MS. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Expert Rev Neurother.* 2010 Nov;10(11):1761-72. doi: 10.1586/ern.10.95. PMID: 20977332.
 114. Baeken C. Accelerated rTMS: A Potential Treatment to Alleviate Refractory Depression. *Front Psychol.* 2018 Oct 31;9:2017. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02017. PMID: 30429807; PMCID: PMC6220029.
 115. Chen L, Hudaib AR, Hoy KE, Fitzgerald PB. Efficacy, efficiency and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation applied more than once a day in depression: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020 Dec 1;277:986-996. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.035. Epub 2020 Sep 11. PMID: 33065843.
 116. Caulfield KA, Fleischmann HH, George MS, McTeague LM. A transdiagnostic review of safety, efficacy, and parameter space in accelerated transcranial magnetic stimulation. *J Psychiatr Res.* 2022 Aug;152:384-396. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.06.038. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35816982; PMCID: PMC10029148.
 117. van Rooij SJH, Arulpragasam AR, McDonald WM, Philip NS. Accelerated TMS - moving quickly into the future of depression treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2024 Jan;49(1):128-137. doi: 10.1038/s41386-023-01599-z. Epub 2023 May 22. Erratum in: *Neuropsychopharmacology.* 2024 Jan;49(1):297. doi: 10.1038/s41386-023-01714-0. PMID: 37217771; PMCID: PMC10700378.
 118. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, Nejad R, Pankow H, Choi E, Aaron H, Espil FM, Pannu J, Xiao X, Duvio D, Solvason HB, Hawkins J, Guerra A, Jo B, Raj KS, Phillips AL, Barmak F, Bishop JH, Coetzee JP, DeBattista C, Keller J, Schatzberg AF, Sudheimer KD, Williams NR. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry.* 2020 Aug 1;177(8):716-726. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19070720. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32252538.
 119. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med.* 2007 Mar;37(3):341-9. doi: 10.1017/S0033291706009597. Epub 2006 Dec 19. PMID: 17176505.
 120. Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, Vitoratou S, Tzavara C, Bonaccorso S, Politis A, Soldatos CR, Psarros C. Two Versus One High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Session per Day for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Sham-Controlled Trial. *J ECT.* 2017 Sep;33(3):190-197. doi: 10.1097/YCT.0000000000000387. PMID: 28072660.
 121. Zengin G, Topak OZ, Atesci O, Culha Atesci F. The Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Psychiatr Danub.* 2022 Summer;34(2):236-244. doi: 10.24869/psyd.2022.236. PMID: 35772133.

122. Kim SJ, Son SJ, Jang M, Kim BH, Hong SJ, Seo L, Choi SW, Seok JH, Noh JS. Rapid Symptom Improvement in Major Depressive Disorder Using Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021 Feb 28;19(1):73-83. doi: 10.9758/cpn.2021.19.1.73. PMID: 33508790; PMCID: PMC7851468.
123. Bulteau S, Beynel L, Marendaz C, Dall'Igna G, Peré M, Harquel S, Chauvin A, Guyader N, Sauvaget A, Vanelle JM, Polosan M, Bougerol T, Brunelin J, Szekely D. Twice-daily neuronavigated intermittent theta burst stimulation for bipolar depression: A Randomized Sham-Controlled Pilot Study. *Neurophysiol Clin*. 2019 Nov;49(5):371-375. doi: 10.1016/j.neucli.2019.10.002. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31761447.
124. Zhang M, Li W, Ye Y, Hu Z, Zhou Y, Ning Y. Efficacy and safety of intermittent theta burst stimulation on adolescents and young adults with major depressive disorder: A randomized, double blinded, controlled trial. *J Affect Disord*. 2024 Apr 1;350:214-221. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.025. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38199406.
125. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Wang W, Knyahnytska Y, Butterfield M, Noda Y, Yariv S, Isserles M, Voineskos D, Ainsworth NJ, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Downar J. A randomized sham controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: A Canadian rTMS treatment and biomarker network in depression (CARTBIND) study. *Brain Stimul*. 2021 Nov-Dec;14(6):1447-1455. doi: 10.1016/j.brs.2021.09.003. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560319.
126. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad R, Barmak F, Veerapal C, Khan N, Cherian K, Felber E, Brown R, Choi E, King S, Pankow H, Bishop JH, Azeez A, Coetzee J, Rapier R, Odenwald N, Carreon D, Hawkins J, Chang M, Keller J, Raj K, DeBattista C, Jo B, Espil FM, Schatzberg AF, Sudheimer KD, Williams NR. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2022 Feb;179(2):132-141. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.20101429. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34711062.
127. Wilkening J, Witteler F, Goya-Maldonado R. Suicidality and relief of depressive symptoms with intermittent theta burst stimulation in a sham-controlled randomized clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2022 Dec;146(6):540-556. doi: 10.1111/acps.13502. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36163686.
128. Sheline YI, Makhoul W, Batzdorf AS, Nitchie FJ, Lynch KG, Cash R, Balderston NL. Accelerated Intermittent Theta-Burst Stimulation and Treatment-Refractory Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2024 Sep 1;81(9):936-941. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2024.1787. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2024 Sep 1;81(9):948. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2024.2327. PMID: 38985492; PMCID: PMC11238064.
129. Fitzgerald PB, Hoy KE, Reynolds J, Singh A, Gunewardene R, Slack C, Ibrahim S, Daskalakis ZJ. A pragmatic randomized controlled trial exploring the relationship between pulse number and response to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in depression. *Brain Stimul*. 2020 Jan-Feb;13(1):145-152. doi: 10.1016/j.brs.2019.09.001. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31521543.
130. Mallik G, Mishra P, Garg S, Dhyani M, Tikka SK, Tyagi P. Safety and Efficacy of Continuous Theta Burst "Intensive" Stimulation in Acute-Phase Bipolar Depression: A Pilot, Exploratory Study. *J ECT*. 2023 Mar 1;39(1):28-33. doi: 10.1097/YCT.0000000000000870. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35815855.
131. Dellink A, Hebbrecht K, Zeeuws D, Baeken C, De Fré G, Bervoets C, De Witte S, Sabbe B, Morrens M, Coppens V. Continuous theta burst stimulation for bipolar depression: A multicenter, double-blind randomized controlled study exploring treatment efficacy and predictive potential of kynurenine metabolites. *J Affect Disord*. 2024 Sep 15;361:693-701. doi: 10.1016/j.jad.2024.06.078. Epub 2024 Jun 25. PMID: 38936704.
132. Chen L, Thomas EHX, Kaewpijit P, Miljevic A, Hughes R, Hahn L, Kato Y, Gill S, Clarke P, Ng F, Paterson T, Giam A, Sarma S, Hoy KE, Galletly C, Fitzgerald PB. Accelerated theta burst stimulation for the treatment of depression: A randomised controlled trial. *Brain Stimul*. 2021 Sep-Oct;14(5):1095-1105. doi:

- 10.1016/j.brs.2021.07.018. Epub 2021 Jul 29. Erratum in: *Brain Stimul.* 2021 Sep-Oct;14(5):1218. doi: 10.1016/j.brs.2021.08.009. PMID: 34332155.
133. Rachid F. Accelerated transcranial magnetic stimulation for the treatment of Patients with depression: A review. *Asian J Psychiatr.* 2019 Feb;40:71-75. doi: 10.1016/j.ajp.2019.02.003. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30771754.
 134. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009 Dec;120(12):2008-2039. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19833552; PMCID: PMC3260536.
 135. Martin DM, McClintock SM, Forster J, Loo CK. Does Therapeutic Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Cause Cognitive Enhancing Effects in Patients with Neuropsychiatric Conditions? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Neuropsychol Rev.* 2016 Sep;26(3):295-309. doi: 10.1007/s11065-016-9325-1. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27632386; PMCID: PMC5949868.
 136. Fu L, Ren J, Lei X, Zhang R, Zhang C. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2025 Mar 15;373:465-477. doi: 10.1016/j.jad.2025.01.014. Epub 2025 Jan 8. PMID: 39793617.
 137. Serafini G, Pompili M, Belvederi Murri M, Respino M, Ghio L, Girardi P, Fitzgerald PB, Amore M. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive performance in treatment-resistant depression. A systematic review. *Neuropsychobiology.* 2015;71(3):125-39. doi: 10.1159/000381351. Epub 2015 Apr 25. PMID: 25925699.
 138. Xia X, Huang C, Chen Z, Lei W, Yue Y. The effects of non-invasive brain stimulation on cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatr.* 2025 Aug;110:104573. doi: 10.1016/j.ajp.2025.104573. Epub 2025 Jun 5. PMID: 40494265.
 139. Holtzheimer PE 3rd, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, Epstein CM. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2010 Oct;27(10):960-3. doi: 10.1002/da.20731. PMID: 20734360; PMCID: PMC3020591.
 140. Tor PC, Gálvez V, Goldstein J, George D, Loo CK. Pilot Study of Accelerated Low-Frequency Right-Sided Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *J ECT.* 2016 Sep;32(3):180-2. doi: 10.1097/YCT.0000000000000306. PMID: 26909825.
 141. Tovar-Perdomo S, McGirr A, Van den Eynde F, Rodrigues Dos Santos N, Berlim MT. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for major depression: Dissociated effects on psychopathology and neurocognition. *J Affect Disord.* 2017 Aug 1;217:112-117. doi: 10.1016/j.jad.2017.03.075. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28407553.
 142. Williams NR, Sudheimer KD, Bentzley BS, Pannu J, Stimpson KH, Duvio D, Cherian K, Hawkins J, Scherrer KH, Vyssoki B, DeSouza D, Raj KS, Keller J, Schatzberg AF. High-dose spaced theta-burst TMS as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression. *Brain.* 2018 Mar 1;141(3):e18. doi: 10.1093/brain/awx379. PMID: 29415152; PMCID: PMC5837258.
 143. Wang Q, Li L, Zhao H, Cheng W, Cui G, Fan L, Dong X, Xu T, Geng Z. Predictors of response to accelerated rTMS in the treatment of treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2025 Sep;275(6):1725-1736. doi: 10.1007/s00406-024-01903-y. Epub 2024 Sep 18. Erratum in: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2025 Sep;275(6):1737. doi: 10.1007/s00406-024-01951-4. PMID: 39292262.

144. Woods SP, Delis DC, Scott JC, Kramer JH, Holdnack JA. The California Verbal Learning Test--second edition: test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006 Aug;21(5):413-20. doi: 10.1016/j.acn.2006.06.002. Epub 2006 Jul 14. PMID: 16843636.
145. Elwood RW. The California Verbal Learning Test: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev*. 1995 Sep;5(3):173-201. doi: 10.1007/BF02214761. PMID: 8653108.
146. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271-6. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>.
147. Crawford, J. R., Allan, K. M., Stephen, D. W., Parker, D. M., & Besson, J. A. O. (1989). The Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised (WAIS—R): Factor structure in a U.K. sample. *Personality and Individual Differences*, 10(11), 1209–1212. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(89\)90091-3](https://doi.org/10.1016/0191-8869(89)90091-3)
148. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382. PMID: 444788.
149. Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck Depression Inventory—II (BDI-II) [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t00742-000>
150. Guy, William, National Institute of Mental Health . Psychopharmacology Research Branch., and Early Clinical Drug Evaluation Program. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Rockville, Md: U. S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. Print.
151. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 Apr;101(4):323-9. PMID: 10782554.
152. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996 Mar;34(3):220-33. doi: 10.1097/00005650-199603000-00003. PMID: 8628042.
153. Preti A, Vellante M, Zucca G, Tondo L, Akiskal K, Akiskal H. The Italian version of the validated short TEMPS-A: the temperament evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):207-12. doi: 10.1016/j.jad.2009.02.025. PMID: 19327844.
154. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995 Nov;51(6):768-74. doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1. PMID: 8778124.
155. Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety*. 2003;18(2):76-82. doi: 10.1002/da.10113. PMID: 12964174.
156. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zule W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003 Feb;27(2):169-90. doi: 10.1016/s0145-2134(02)00541-0. PMID: 12615092.
157. Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res*. 1994 Jan;38(1):23-32. doi: 10.1016/0022-3999(94)90005-1. PMID: 8126686.

158. Caprara, G. V., Barbaranelli, C., Borgogni, L., & Perugini, M. (1993). Big Five Questionnaire (BFQ) [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t10340-000>
159. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978 Nov;133:429-35. doi: 10.1192/bjp.133.5.429. PMID: 728692.
160. HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x. PMID: 13638508.
161. Overall, J.E. and Gorham, D.R. (1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Report*, 10, 799-812. <http://dx.doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799>
162. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry*. 1995 Jul;167(1):99-103. doi: 10.1192/bjp.167.1.99. PMID: 7551619.
163. Erdur-Baker, Ozgur; Bugay, Asli. 2010/12/31. 2178.2181 The short version of ruminative response scale: reliability, validity and its relation to psychological symptoms. 10.1016/j.sbspro.2010.07.433. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*
164. Bech P, Bolwig TG, Kramp P, Rafaelsen OJ. The Bech-Rafaelsen Mania Scale and the Hamilton Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1979 Apr;59(4):420-30. doi: 10.1111/j.1600-0447.1979.tb04484.x. PMID: 433633.
165. Williams JBW, Terman M: Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale with Atypical Depression Supplement (SIGH-ADS), 2003 rev. New York, New York State Psychiatric Institute
166. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011 Dec;168(12):1266-77. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111704. PMID: 22193671; PMCID: PMC3893686.
167. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol*. 1974 Dec;42(6):861-5. doi: 10.1037/h0037562. PMID: 4436473.
168. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001 Jul;2(4):297-307. doi: 10.1016/s1389-9457(00)00065-4. PMID: 11438246.
169. Leon AC, Olfson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. *Int J Psychiatry Med*. 1997;27(2):93-105. doi: 10.2190/T8EM-C8YH-373N-1UWD. PMID: 9565717.
170. Cavallaro R, Anselmetti S, Poletti S, Bechi M, Ermoli E, Cocchi F, Stratta P, Vita A, Rossi A, Smeraldi E. Computer-aided neurocognitive remediation as an enhancing strategy for schizophrenia rehabilitation. *Psychiatry Res*. 2009 Oct 30;169(3):191-6. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.027. Epub 2009 Sep 9. PMID: 19740550.
171. Vita A, De Peri L, Barlati S, Cacciani P, Deste G, Poli R, Agrimi E, Cesana BM, Sacchetti E. Effectiveness of different modalities of cognitive remediation on symptomatological, neuropsychological, and functional outcome domains in schizophrenia: a prospective study in a real-world setting. *Schizophr Res*. 2011 Dec;133(1-3):223-31. doi: 10.1016/j.schres.2011.08.010. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21907544.
172. Wang WL, Wang SY, Hung HY, Chen MH, Juan CH, Li CT. Safety of transcranial magnetic stimulation in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Affect Disord*. 2022 Mar 15; 301:400-425. doi: 10.1016/j.jad.2022.01.047. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35032510.

173. Lefaucheur JP, Colzi C, Hollander E, Pampaloni I, Van Ameringen M, Baeken C, Fusar-Poli P, Arango C, Fontenelle LF, Batail JM, Brunoni AR, Nicolini H, Haffen E, Soriano-Mas C, Rodriguez CI, Dell'Osso BM, Vieta E, Sauvaget A, Szekely D, Mayer-Linderberg A, Denys D, Stein DJ, Drapier D, Voon V, Pallanti S. Comparison between accelerated and standard or sham rTMS in the treatment of depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2025 Jun;173:106140. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106140. Epub 2025 Apr 17. PMID: 40252882.
174. Martin DM, McClintock SM, Forster JJ, Lo TY, Loo CK. Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression: A systematic review and meta-analysis of individual task effects. *Depress Anxiety*. 2017 Nov;34(11):1029-1039. doi: 10.1002/da.22658. Epub 2017 May 24. PMID: 28543994.
175. Nekanda-Trepka CJ, Bishop S, Blackburn IM. Hopelessness and depression. *Br J Clin Psychol*. 1983 Feb;22 Pt 1:49-60. doi: 10.1111/j.2044-8260.1983.tb00578.x. PMID: 6831077.
176. Chu SA, Tadayonnejad R, Corlier J, Wilson AC, Citrenbaum C, Leuchter AF. Rumination symptoms in treatment-resistant major depressive disorder, and outcomes of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) treatment. *Transl Psychiatry*. 2023 Sep 8;13(1):293. doi: 10.1038/s41398-023-02566-4. PMID: 37684229; PMCID: PMC10491586.
177. Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 3(0 3):961-70. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.007. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23770409; PMCID: PMC4083569.
178. Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*. 2014 Apr;86:1-9. doi: 10.1016/j.bandc.2014.01.008. Epub 2014 Feb 8. PMID: 24514153.
179. Curtin A, Ayaz H, Tang Y, Sun J, Wang J, Tong S. Enhancing neural efficiency of cognitive processing speed via training and neurostimulation: An fNIRS and TMS study. *Neuroimage*. 2019 Sep;198:73-82. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.020. Epub 2019 May 9. PMID: 31078636.
180. d'Andrea G, Mancusi G, Santovito MC, Marrangone C, Martino F, Santorelli M, Miuli A, Di Carlo F, Signorelli MS, Clerici M, Pettorruso M, Martinotti G. Investigating the Role of Maintenance TMS Protocols for Major Depression: Systematic Review and Future Perspectives for Personalized Interventions. *J Pers Med*. 2023 Apr 21;13(4):697. doi: 10.3390/jpm13040697. PMID: 37109083; PMCID: PMC10141590.