



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Cognitiva Applicata

Tesi di Laurea Magistrale

**“Approccio multimodale al trattamento del disturbo
ossessivo-compulsivo: terapia cognitivo-
comportamentale, farmacoterapia e stimolazione
magnetica transcranica ripetitiva”**

*“Multimodal approach to the treatment of obsessive-compulsive disorder:
cognitive-behavioral therapy, pharmacotherapy and repetitive transcranial
magnetic stimulation “*

Relatore

Prof. Gianluca Campana

Laureando: Federico Baldon

Matricola: 2016766

Anno Accademico 2022/2023

Indice

Introduzione	5
Capitolo 1: Disturbo ossessivo-compulsivo, caratteristiche cliniche, eziologia e terapie approvate	6
1.1 Definizione e panoramica del Disturbo Ossessivo-Compulsivo	6
1.2 Caratteristiche cliniche	8
1.3 Eziologia del DOC	10
1.3.1 Fattori genetici e neurologici	10
1.3.2 Fattori ambientali	13
1.3.3 Fattori psicologici	14
1.4 Diagnosi differenziale e comorbidità del DOC	15
1.5 Trattamenti approvati per il DOC	17
1.5.1 Trattamenti psicologici	17
1.5.2 Trattamenti farmacologici	20
1.5.3 Linee guida al trattamento del DOC e trattamento combinato	23
Capitolo 2: Nuove prospettive dalle Neuroscienze: stimolazione magnetica transcranica ripetitiva e approccio multimodale per il DOC	24
2.1 Storia delle tecniche di neurostimolazione non invasiva	24
2.2 Principi di funzionamento delle Tecniche di neurostimolazione non invasive	26
2.2.1 Premessa: funzionamento del neurone	26
2.2.2 Basi delle NIBS	28
2.2.3 Paradigmi tES	30
2.2.4 Paradigmi TMS	33
2.3 Sicurezza delle NIBS	35
2.4 Utilizzo delle NIBS	37
2.5 Confronto tra tES e TMS	37
2.6 Applicazioni della rTMS per il trattamento del DOC	38

2.7 Approccio integrato al trattamento del DOC	39
Capitolo 3: La ricerca	40
3.1 Obiettivi e ipotesi	40
3.2 Metodo	42
3.2.1 Partecipanti	42
3.2.2 Strumenti	43
3.2.3 Procedura	44
3.2.4 Analisi statistiche	45
3.3 Risultati	46
3.3.1 Caratteristiche demografiche e cliniche del campione	46
3.3.2 Analisi 1: Confronto nel tempo della sintomatologia DOC	47
3.3.3 Analisi 2: Confronto tra gruppi rispetto al CGI-I	50
3.4 Discussione	52
3.5 Conclusioni	53
Bibliografia	54

Introduzione

La presente ricerca si propone di indagare a livello esplorativo l'efficacia di un protocollo multimodale per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo che comprenda terapia cognitivo comportamentale, farmacoterapia e stimolazione magnetica transcranica ripetitiva.

Il primo capitolo fornirà una panoramica della sindrome. Si tratteranno le caratteristiche cliniche, l'eziologia, la comorbidità, i trattamenti approvati e le linee guida per il loro impiego.

Nel secondo capitolo si descriveranno le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva e si passeranno in rassegna le prospettive di applicazione clinica. Si considererà in particolare la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva e il suo utilizzo nel trattamento del disturbo ossessivo compulsivo.

Infine, nel terzo capitolo verrà illustrata la ricerca condotta: saranno descritti gli obiettivi dello studio, gli strumenti utilizzati, la procedura per la rilevazione dei dati, le analisi statistiche effettuate e i risultati ottenuti. In conclusione, verranno discussi i dati emersi, i limiti del presente studio e le prospettive future.

Capitolo 1

Disturbo ossessivo-compulsivo, caratteristiche cliniche, eziologia e terapie approvate

1.1 Definizione e panoramica del Disturbo Ossessivo-Compulsivo

Il disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) è una condizione psichiatrica caratterizzata dalla presenza di ossessioni, e/o compulsioni (*American Psychiatric Association*, 2013).

Le ossessioni sono pensieri, immagini o impulsi intrusivi che provocano ansia (APA, 2013). Esse sono tipicamente egodistoniche, ovvero incompatibili con le credenze e i valori dell'individuo cui si presentano (Veale et al, 2014). Le compulsioni, invece, possono consistere in comportamenti ripetitivi, ossia azioni fisiche che la persona si sente costretta a ripetere, o in rituali mentali che la persona ripete internamente (APA, 2013). Queste pratiche spesso forniscono sollievo dall'ansia associata alle ossessioni, ma ciò è solo temporaneo e al prezzo di un quantitativo di tempo eccessivo dedicato al rito (Veale et al, 2014). Spesso nelle compulsioni è presente una componente di evitamento, in cui l'individuo attivamente evita situazioni, luoghi od oggetti che potrebbero sollecitare le ossessioni (Veale et al, 2014).

I sintomi ossessivo-compulsivi escono dalla sfera della controllabilità del soggetto, e possono raggiungere un'intensità e una frequenza tali da provocare marcato disagio e da interferire con la vita quotidiana (Veale et al., 2014). Un aspetto chiave in relazione alla sofferenza provata da chi ne è affetto è il tempo consumato: i sintomi tendono a impegnare la persona per un periodo di tempo eccessivo nell'arco della giornata, arrecando danni in diverse aree di vita significative, come la sfera lavorativa o la sfera sociale (Veale et al, 2014). Inoltre, il decorso del disturbo, se non trattato adeguatamente, spesso è cronico (Meyer et al., 2016).

Per questi motivi l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha inserito il DOC fra le 10 condizioni psichiatriche più debilitanti già al finire del secolo scorso (*World Health Organization*, 1999).

Inoltre, si tratta di uno dei disturbi psichiatrici più diffusi in quanto si stima che affligga fra l'1% e il 3% della popolazione globale (Mathes, Morabito & Schmidt, 2019), con dati maggiori se si considera la sintomatologia ossessivo-compulsiva subclinica (Mathes et al, 2019).

In una recente analisi della letteratura è stato evidenziato che l'età mediana di insorgenza del disturbo è 18 anni e che fra il 60 e il 70% del campione ha sviluppato il disturbo prima dei 25 anni (Solmi et al., 2022). Questo permette di evincere che l'esordio avviene principalmente fra l'adolescenza e la prima età adulta (Solmi et al., 2022).

In riferimento al genere i risultati sono contrastanti: alcuni studi riportano una prevalenza femminile per quantità di casi (Fineberg et al., 2013; Vivan et al., 2013), e maschile per precocità di esordio e gravità di sintomi (Fineberg et al., 2013; Raines et al., 2018); altri invece non hanno registrato alcuna differenza (Hunt, 2020; Mathes et al., 2019).

Per quanto riguarda i tassi di mortalità, finora sono stati condotti pochi studi in letteratura (Meyer et al., 2016). I dati attualmente suggeriscono che, al pari di altri disturbi mentali, l'aspettativa di vita sia più bassa in chi affetto da DOC rispetto alla popolazione generale (Meyer et al., 2016). In particolare, in uno studio sulla popolazione danese, è emerso che il rischio di morte prematura fosse raddoppiato in chi soffre di DOC rispetto alla popolazione generale, con una maggioranza di morti nei pazienti affetti da questa condizione dovute a cause non naturali, come incidenti, omicidi o suicidi (Meyer et al., 2016). Questi dati porrebbero il tasso di mortalità in chi affetto da DOC allo stesso livello di chi soffre di disturbi dell'umore o di disturbi d'ansia (Meyer et al., 2016).

Un altro aspetto da evidenziare è appunto il rischio suicidario (Albert, De Ronchi, Maina & Pompili, 2019). In effetti, è stato riportato che vi è un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale (Albert et al., 2019). Nel dettaglio, vi è un'aumentata probabilità sia per quanto riguarda l'ideazione suicidaria che per i tentativi di suicidio (Albert et al., 2019). Ancora pochi sono i dati relativi ai tentativi riusciti (Albert et al., 2019).

Infine, è necessario menzionare l'impatto della recente Pandemia di Coronavirus (Wheaton et al., 2021). È stato riscontrato, infatti, un peggioramento dei dati epidemiologici riferiti ai disturbi mentali in generale, e anche al DOC nello specifico (Wheaton et al., 2021).

Rispetto al DOC, questo aspetto è in linea con quanto avvenuto in passato con l'H1N1, o "Influenza suina", l'Ebola, e il Virus Zika (Wheaton et al., 2021). Ciò suggerirebbe, rispetto alla popolazione generale e a chi affetto da altre condizioni psichiatriche, una maggiore sensibilità in chi è affetto da DOC per le diffusioni pandemiche (Wheaton et al., 2021).

Le implicazioni a lungo termine ancora non sono disponibili, ma si tratta di un ulteriore dato che sottolinea la necessità di sviluppare trattamenti sempre più adeguati ed efficaci (Wheaton et al., 2021).

1.2 Caratteristiche cliniche

Il DOC è un disturbo eterogeneo, che può presentarsi in varie forme (Cameron et al., 2019; Veale et al., 2014). Sono state proposte diverse categorizzazioni, nel tentativo di fornire un quadro preciso delle dimensioni della sintomatologia del disturbo, ma il dibattito è ancora acceso (Cameron et al., 2019).

Lo strumento d'elezione per la diagnosi è la *Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS; Goodman et al., 1989), che utilizza categorie derivate razionalmente (Cameron et al., 2019). Per le ossessioni, le dimensioni considerate nella Y-BOCS sono: ossessioni di contaminazione, aggressive, sessuali, di accumulo, religiose, di simmetria e somatiche (Cameron et al., 2019). Nello specifico, le ossessioni di contaminazione riguardano l'igiene e la pulizia, e si manifestano tipicamente in un'intensa paura di entrare a contatto con germi e sporczia (Cameron et al., 2019). Da alcuni studi, sembra emergere che i pazienti afflitti da ossessioni di questa categoria sono quelli che hanno subito maggiormente le conseguenze della pandemia di Coronavirus (Wheaton et al., 2021). Le ossessioni aggressive tipicamente hanno contenuti di violenza o il timore di provocare danni a sé stessi o agli altri (Cameron et al., 2019). Le ossessioni relative alla sessualità possono riguardare preoccupazioni sulle proprie inclinazioni sessuali, dubbi sulla fedeltà del partner, pensieri erotici o

perversi indesiderati (Cameron et al., 2019). Le ossessioni di accumulo si esprimono in un desiderio di accumulare e conservare oggetti, anche quelli che potrebbero sembrare insignificanti o di poco valore per gli altri. Solitamente vi è una difficoltà a gettare via gli oggetti e/o una paura di perdere oggetti utili o significativi (Cameron et al., 2019). Le ossessioni a tema religioso riguardano preoccupazioni o dubbi riguardo alla moralità, alla fede o a questioni spirituali (Cameron et al., 2019). Le ossessioni di simmetria coinvolgono la necessità o l'impulso irrefrenabile di avere ordine e/o precisione. Tipicamente si esplicano in ricerca di allineamento e/o equilibrio di oggetti, numeri, parole o azioni (Cameron et al., 2019). Le ossessioni somatiche, infine, possono riguardare preoccupazione rispetto a sintomi di malattie fisiche o a imperfezioni corporee (Cameron et al., 2019).

Per quanto riguarda le compulsioni, invece, le dimensioni che vengono considerate nella Y-BOCS sono: compulsioni di pulizia, di controllo, di ripetizione, di conteggio, di ordine e di accumulo (Cameron et al., 2019).

Le compulsioni di pulizia riguardano comportamenti di pulizia di parti di sé o dell'ambiente circostanze; le compulsioni di controllo si riferiscono ad azioni ripetute di verifica di aver compiuto un'attività nel modo corretto, senza omissioni, o al contrario di non aver provocato danni; le compulsioni di ripetizione si esprimono nella necessità di picchiettare qualcosa o di ripetere formule; i rituali numerici riguardano la necessità di ripetere mentalmente calcoli matematici o tenere a mente elementi numerici; le compulsioni relative all'ordine si esprimono in un'urgenza al riordino o riallineamento degli oggetti; infine, le compulsioni di accumulo riguardano il progressivo accaparramento di oggetti, privi di legami affettivi o reale utilità (Cameron et al., 2019; Veale et al., 2014).

Quindi, le forme di DOC, risultanti dall'associazione di questa categorizzazione dei sintomi, più diffuse sono: DOC con ossessioni di simmetria e compulsioni di ordine, DOC con ossessioni di contaminazione e compulsioni di pulizia, DOC con ossessioni aggressive/somatiche/religiose e compulsioni di controllo, e un profilo sintomatologico misto (Cameron et al., 2019).

È importante sottolineare che, anche se la presenza di ossessioni e compulsioni in compresenza è la casistica più diffusa, sono possibili forme di DOC puramente ossessive ("*Pure-O*") o primariamente compulsive (Torres et al., 2013).

Un altro aspetto chiave del DOC è il grado di *insight* relativo alla condizione (Rasmussen & Parnas, 2022). Il termine *insight* ci si riferisce alla consapevolezza e al riconoscimento da parte delle persone affette da DOC dell'irrazionalità o dell'eccessività delle proprie preoccupazioni (Rasmussen & Parnas, 2022).

Il DSM 5 prevede una suddivisione in 3 differenti livelli di consapevolezza possibili sperimentabili dalle persone:

1. Buono o completo, in cui le persone riconoscono che i loro pensieri e i loro comportamenti sono sintomi del DOC e non indicano pericolo o stati di necessità reali;
2. Sufficiente, dove vi è una parziale comprensione, con occasionalmente dubbi e difficoltà ad accettarlo completamente, dell'irrazionalità di ossessioni e compulsioni;
3. Povero, nel quale le persone potrebbero avere forti difficoltà a riconoscere l'eccessività e l'irragionevolezza dei loro pensieri o comportamenti, o potrebbero credere fermamente nella validità delle proprie credenze e azioni (APA, 2013).

Questi livelli possono fluttuare e cambiare in funzione della specifica ossessione o compulsione sperimentata dalla persona. È importante considerare la consapevolezza come un fattore chiave nel determinare la gravità del DOC e quali approcci trattamentali utilizzare (APA, 2013).

1.3 Eziologia del DOC

La causa esatta del DOC non è pienamente conosciuta (Veale et al, 2014). La ricerca suggerisce che nel suo sviluppo siano coinvolti sia fattori genetici e neurologici, che ambientali, che psicologici (Veale et al, 2014).

1.3.1 Fattori genetici e neurologici

Per quanto riguarda i fattori genetici, si ritiene che non vi sia un unico gene a provocare il disturbo, ma piuttosto che si tratti di una combinazione di variazioni poligeniche (Pauls, 2022). In particolare, diversi studi ipotizzano un

coinvolgimento dei geni dei circuiti di trasmissione della serotonina e della dopamina, ma attualmente non risultano evidenze univoche (Pauls, 2022).

Un'evidenza a favore di una forte componente genetica alla base del disturbo è fornita dalle ricerche sull'ereditarietà: è emerso in diversi studi un rischio più elevato di contrarre la sindrome o di manifestarne sintomi subclinici nei parenti di primo grado di chi è affetto dalla malattia rispetto alla popolazione generale (Pauls, 2022). Inoltre, in studi su gemelli è stata riscontrata una maggiore concordanza di sintomi ossessivo compulsivi nella condizione di omozigosi rispetto alla dizigosi (Pauls, 2022).

Si attendono nuovi contributi, particolarmente dagli studi di associazione sull'intero genoma, per una migliore comprensione in futuro (Pauls, 2022).

Rispetto ai fattori neurologici legati al Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC), in letteratura sono stati avanzati diversi modelli eziologici (Jalal, Chamberlain & Sahakian, 2023). Il primo di questi è il "modello orbitofrontale-striatale", che suggerisce il coinvolgimento di una rete neurale che va dalla corteccia orbitofrontale al corpo striato, passando attraverso il talamo (Jalal et al., 2023). In seguito, sono stati proposti tre circuiti distinti: il "circuito affettivo", che collega la corteccia cingolata anteriore e la corteccia prefrontale ventromediale al talamo tramite il nucleo accumbens; il "circuito cognitivo dorsale", che si estende dalla corteccia prefrontale dorsolaterale al nucleo caudato e poi al talamo; e il "circuito cognitivo ventrale", che parte dalla Corteccia Orbitofrontale Anterolaterale e giunge al talamo attraverso il putamen e il nucleo caudato (Jalal et al., 2023). In aggiunta a questi tre circuiti di Milad e Rauch, è stato proposto il "circuito sensorimotorio", che rappresenta la rete neurale che collega le regioni corticali premotorie al putamen e successivamente al talamo (Jalal et al., 2023). Nel complesso, le regioni coinvolte compongono il circuito denominato cortico-striato-talamico-corticale (cortico-striato-thalamo-cortical, CSTC; Jalal et al., 2023).

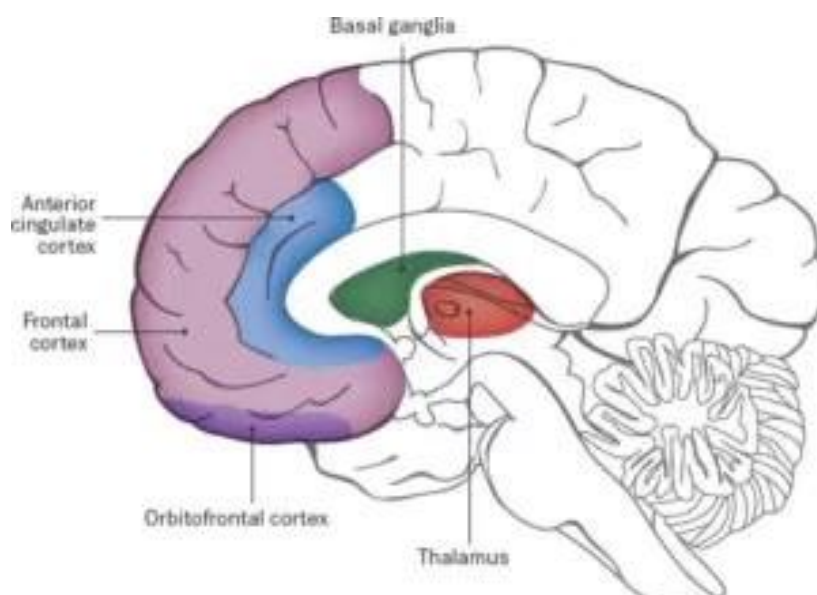
Si ritiene che alterazioni di questo *network* impattino sull'elaborazione delle emozioni, il sistema della ricompensa, l'inibizione della risposta e la formazione di abitudini (Jalal et al., 2023). Sono state raccolte diverse evidenze sul coinvolgimento di queste aree sia dal punto di vista strutturale, che funzionale (Jalal et al., 2023). Infatti, alcuni studi hanno evidenziato alterazioni nel volume, sebbene non concordanti fra di loro (Jalal et al., 2023). Si ritiene che ciò sia

dovuto ad una differente manifestazione delle alterazioni fra età evolutiva ed età adulta, e all'insufficiente ricerca sui sottotipi di DOC (Jalal et al., 2023).

Inoltre, dal punto di vista funzionale, è stata riscontrata un'aumentata attività della corteccia prefrontale e dello striato, sia durante un'attività che a riposo (Gao et al., 2019; Robbins, Vaghi & Banca, 2019).

La Figura 1.1 offre un'illustrazione delle aree cerebrali si suppone coinvolte nel DOC.

Figura 1.1 Baum, M. T., (Fotografo). (2023). [immagine digitale]. Estratto da <https://iocdf.org/about-ocd/what-causes-ocd/>



A livello neurotrasmettitoriale, è stato ipotizzato un ruolo cruciale per la serotonina (Jalal et al., 2023). La serotonina è uno dei principali neurotrasmettitori monoaminici del sistema nervoso centrale (Sinopoli et al., 2017). Tra le sue funzioni fondamentali rientrano la regolazione dell'umore, del sonno, degli impulsi sessuali e delle funzioni motorie in generale (Sinopoli et al., 2017). Il sistema serotoninergico origina dai nuclei del Rafe, gruppi di neuroni situati lungo il tronco encefalico, e invia proiezioni a diverse regioni corticali e sottocorticali (Sinopoli et al., 2017). Le prove più solide a supporto di questa ipotesi derivano dal ruolo svolto dalla serotonina nel funzionamento delle regioni coinvolte nel CSTC e dal miglioramento della sintomatologia associato all'uso di farmaci inibitori selettivi

della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs; Jalal et al., 2023). Nonostante ciò, gli studi di *neuroimaging* hanno prodotto risultati contrastanti sulla disponibilità della serotonina, per cui vi è necessità di maggiori approfondimenti (Sinopoli et al., 2017).

Inoltre, è stata avanzata l'ipotesi che anche la dopamina e il glutammato potrebbero svolgere un ruolo nella patofisiologia del DOC, dal momento che sono emerse prove di concentrazioni elevate di dopamina nei gangli della base e di glutammato nel nucleo caudato e nel liquido cerebrospinale (Jalal et al., 2023).

1.3.2 Fattori ambientali

Per quanto riguarda i fattori ambientali i dati in letteratura sono ancora limitati (Taylor, Asmundson & Jang, 2016). In riferimento a una possibile influenza familiare, due recenti metanalisi hanno raggruppato le evidenze emerse in relazione agli stili genitoriali e alle conseguenti dinamiche familiari che potrebbero influenzare lo sviluppo del DOC (Van Leeuwen et al., 2020). In particolare, sono stati evidenziati come fattori di rischio gli stili genitoriali autoritario, iperprotettivo e ipercontrollante e gli stili di attaccamento insicuro ansioso e insicuro evitante (Van Leeuwen et al., 2020).

Si ritiene che possano avere un peso nello scatenare o peggiorare la sintomatologia DOC anche fattori di stress come cambiamenti di vita importanti (es. traslochi in altre città, iniziare un nuovo lavoro, sposarsi o diventare genitore), o interruzioni nelle abitudini (Taylor et al, 2016).

In un'altra metanalisi è emerso che eventi traumatici, come abuso fisico o sessuale, rifiuto genitoriale, incidenti, o perdita di una persona amata, sono associati all'insorgenza di ossessioni e compulsioni (Brander, Perez-Vigil; Larsson, & Mataix-Cols, 2016).

Infine, per quanto attiene allo status socioeconomico, i risultati attualmente disponibili suggeriscono la necessità di ulteriori approfondimenti: alcuni studi hanno trovato associazioni fra status socioeconomico elevato e DOC, altri fra basso status, e alcuni non hanno riscontrato alcuna differenza (Brander et al., 2016)

1.3.3 Fattori psicologici

Le teorie cognitive del DOC sostengono che la maggior parte delle persone sperimenti pensieri, immagini o impulsi simili per forma e contenuto alle ossessioni clinicamente rilevanti; e che ciò che determina la categorizzazione di queste ultime come sintomo sia l'interpretazione successiva che vi viene attribuita dal paziente (*Obsessive Compulsive Cognitions Working Group* [OCCWG], 1997). Si ritiene infatti che alla base delle ossessioni cliniche vi sia una valutazione catastrofica di tali esperienze intrusive, a causa di credenze disfunzionali (OCCWG, 1997). Secondo questa prospettiva, le compulsioni rappresenterebbero tentativi inefficaci di gestire o alleviare l'angoscia provocata dalle ossessioni (OCCWG, 1997).

Per chiarire il motivo per cui alcune esperienze intrusive sono salienti al punto da provocare una tale sofferenza, la ricerca si è concentrata su quali meccanismi cognitivi potessero essere coinvolti (OCCWG, 1997).

È stato proposto che vi possano essere: un senso di responsabilità esagerato; fusione pensiero-azione e altre convinzioni riguardanti l'importanza eccessiva delle conseguenze dei propri pensieri; una preoccupazione eccessiva sull'importanza di controllare i propri pensieri; una sopravvalutazione della probabilità e della gravità della minaccia; intolleranza per l'incertezza; e perfezionismo (OCCWG, 1997).

Per quanto riguarda il senso di responsabilità esagerato, è stato ipotizzato che la persona si senta responsabile dell'intrusione e delle conseguenze pericolose percepite (Doron, 2020). In riferimento al meccanismo di fusione pensiero-azione, è stato supposto che vi sia una sovrastima dell'importanza del pensiero, per cui i pensieri sono considerati moralmente equivalenti alle azioni (Doron, 2020). L'importanza di controllare i propri pensieri riflette la possibilità che vi sia un eccessivo monitoraggio del proprio pensiero al fine di prevenire le intrusioni (Doron, 2020). Per quanto attiene la sovrastima del rischio, è stato proposto che le persone con DOC possano vedere le situazioni come pericolose fino a prova contraria, contrariamente al pensiero generale (Doron, 2020). Relativamente all'intolleranza per l'incertezza, è stato ipotizzato che vi siano difficoltà nell'accettare ambiguità, piuttosto che novità o cambiamenti non prevedibili nelle situazioni (Doron, 2020). Per quanto attiene al perfezionismo, le compulsioni

sono state associate ad aspetti legati a questo costrutto, quali ad esempio ripetizione e intolleranza degli errori (Doron, 2020).

In seguito, sono stati avanzati ulteriori fattori di rischio, come l'ego-distonicità, che indica che le esperienze in contrasto con l'autovalutazione personale possono più facilmente evolvere in ossessioni (Doron, 2020). Allo stesso modo, l'ambivalenza verso se stessi è stata collegata al rischio di sviluppare ossessioni, soprattutto quando associata a una scarsa capacità di regolare le emozioni (Doron, 2020).

Infine, recentemente è stato proposto un altro aspetto che potrebbe essere rilevante: la paura relativa al sé (*Fear of Self*), che consiste nel timore di che tipo di persona si possa essere o di come potrebbe cambiare la propria identità (Doron, 2020).

1.4 Diagnosi differenziale e comorbidità del DOC

Il concetto di ossessione è mutato nel corso del tempo (Rasmussen et al., 2022). Originariamente, nel XX secolo, era utilizzato per descrivere qualsivoglia esperienza intrusiva, compresi deliri e allucinazioni, ma anche atti impulsivi come la piromania e la cleptomania (Rasmussen et al., 2022). Successivamente, con Jaspers, si è definita la “vera ossessione” come un’idea intrusiva totalmente estranea alla persona, che ha piena consapevolezza dell’assurdità o dell’irrelevanza del pensiero (Rasmussen et al., 2022). Si riteneva che fosse la natura ego-distonica dell’esperienza a separare il concetto dagli altri fenomeni psicotici, quali deliri e idee sopravvalutate (Rasmussen et al., 2022). Attualmente, si è giunti a ritenere che tutti questi fenomeni facciano parte di un unico continuum e che le distinzioni dicotomiche abbiano poca utilità pratica (Rasmussen et al., 2022). Appaiono utili in questo senso per chiarire la posizione lungo il continuum i concetti di *insight* e di resistenza, intesa come “lotta” all’idea estranea (Rasmussen et al., 2022).

Si ritiene quindi, che all’interno della sintomatologia DOC possano esservi aspetti psicotici, ma che non debbano questi essere la spiegazione dei sintomi (Rasmussen et al., 2022).

Alla luce di ciò, la diagnosi differenziale e la comorbidità con i disturbi dello spettro della schizofrenia sono molto dibattuti in letteratura (Rasmussen et al., 2022). Da un lato molti studi hanno rilevato che una compresenza di queste condizioni psichiatriche sia molto rara, dall'altro sono state riscontrate evidenze di frequente sintomatologia ossessivo-compulsiva negli esordi psicotici e in chi è affetto da schizofrenia, ed è stato ipotizzato che il DOC possa evolvere in disturbi di natura psicotica, soprattutto nei casi in cui vi sia scarso *insight* (Cheng et al., 2019).

Inoltre, nei manuali diagnostici precedenti il DOC era inquadrato fra i disturbi d'ansia, dal momento che l'ansia è un aspetto prominentemente manifestato da chi ne è affetto (Abramowitz & Jacoby, 2014). Nelle loro ultime edizioni, però, sia il DSM che l'ICD hanno giudicato più corretto inserirlo una categoria apposita (APA, 2013; WHO, 2018).

Infatti, nonostante le affinità dimensionali, come l'eccessiva preoccupazione e i comportamenti di evitamento, la variazione dal punto di vista categoriale sarebbe volta ad una migliore comprensione per le peculiarità del DOC, promuovendo la ricerca e lo sviluppo di trattamenti specifici (Abramowitz et al., 2014).

Quindi, per quanto riguarda la comorbidità, ossia la compresenza di un'altra condizione psichiatrica, è stata evidenziata una forte associazione con i disturbi d'ansia (Brakoulias et al., 2017). In particolare, è comune che al DOC si accompagnino il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo d'ansia sociale, e/o diverse fobie specifiche (Brakoulias et al., 2017).

Inoltre, data la natura tendenzialmente cronica del DOC e la sofferenza causata dall'intrusività della sintomatologia, è frequente che vi siano vissuti di tristezza, mancanza di speranza e perdita di interesse che sfociano in disturbi depressivi (Brakoulias et al., 2017).

Altri disturbi che comunemente si accompagnano al DOC sono gli altri disturbi dello spettro ossessivo compulsivo, come il disturbo da accumulo, il disturbo da dismorfismo corporeo, la tricotillomania e il disturbo da escoriazione; il disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività, che al pari del DOC prevede difficoltà di concentrazione, impulsività e difficoltà nel controllo del comportamento; e disturbi di Tic, quale ad esempio la Sindrome di Tourette (Brakoulias et al., 2017).

Nel caso siano presenti ossessioni relative all'immagine del corpo, al peso o al cibo, possono insorgere disturbi dell'alimentazione (Brakoulias et al., 2017).

Recentemente, alcuni autori hanno ipotizzato che possa essere più comune che il DOC si presenti associato ad altri disturbi, piuttosto che in forma pura (van Oudheusden et al., 2020). Alcuni studi epidemiologici, infatti, hanno evidenziato tassi di comorbidità più alti nel DOC rispetto che nelle altre condizioni psichiatriche (van Oudheusden et al., 2020). Sulla base di ciò, hanno suggerito che organizzare i sottogruppi di DOC sulla base dei profili di comorbidità possa essere utile per ridurre l'eterogeneità clinica (van Oudheusden et al., 2020).

La presenza di altre condizioni psichiatriche in comorbidità complica la diagnosi e la prognosi associata (Brakoulias et al., 2017). È necessario un approccio che consideri tutte le caratteristiche cliniche, un piano terapeutico integrato (Brakoulias et al., 2017).

1.5 Trattamenti approvati per il DOC

Data la natura eterogenea del DOC, della sofferenza che comporta e della natura tendenzialmente cronica del disturbo se non trattato, è importante per chi ne è affetto cercare l'aiuto di professionisti della salute mentale (Fineberg et al., 2020). Ciò al fine di, attraverso l'*assessment*, sviluppare un piano terapeutico individualizzato che risponda adeguatamente alle idiosincrasie individuali (Fineberg et al., 2020).

Spesso il trattamento per il DOC è a lungo termine, e richiede consistente sforzo ed impegno per la gestione la sintomatologia prima, e il mantenimento del benessere poi (Fineberg et al., 2020).

Ad oggi, sono considerati affidabili e vengono proposti diversi trattamenti psicologici o trattamenti farmacologici, o una combinazione di questi approcci (Fineberg et al., 2020).

1.5.1 Trattamenti psicologici

L'approccio più utilizzato per il trattamento psicologico del disturbo ossessivo-compulsivo è l'esposizione e prevenzione della risposta (ERP, *Exposure and Response Prevention*), una tecnica cognitivo-comportamentale (Reid et al., 2021).

Come si può evincere dal nome stesso, questa tecnica prevede che i soggetti si sottopongano a un'esposizione intensiva a situazioni che suscitano i loro comportamenti compulsivi, e che si trattengano dall'eseguire i loro soliti rituali (Reid et al., 2021). Ciò rompe il ciclo di rinforzo della risposta e permette all'individuo di imparare che l'ansia decresce naturalmente (Reid et al., 2021).

In questo approccio, si propone quindi di sfruttare i meccanismi di abituazione ed estinzione del condizionamento, secondo i quali, attraverso la ripetuta esposizione senza mettere in atto le compulsioni, le persone sperimentano una diminuzione dell'intensità dell'ansia e dell'indebolimento progressivo fino alla scomparsa dell'associazione tra trigger e risposta ansiosa (Reid et al., 2021).

Il trattamento comincia con la creazione di una lista ordinata individualizzata di varie situazioni e *triggers* dalla meno alla più disturbante (Law et al., 2019). Questa lista ha lo scopo di guidare il percorso secondo una gerarchia di esposizione. Si tratta, infatti, di un'esposizione graduale e prolungata, in cui l'individuo viene incoraggiato a esporsi ai *trigger* progressivamente, partendo da sessioni brevi e poco intense e aumentando durata e intensità al crescere del comfort e della confidenza con la prova (Law et al., 2019).

L'esposizione può essere in vivo o di natura immaginativa, a seconda della tipologia di ossessione e del comfort della persona. Nel primo caso vengono proposte esposizioni nella vita reale, nel secondo caso si procede attraverso tecniche di visualizzazione o immaginative (Law et al., 2019).

Può essere prevista anche l'esposizione enterocettiva: in aggiunta ai triggers esterni, si possono includere anche esposizioni intenzionali a sensazioni fisiche associate all'ansia o alle ossessioni per imparare a tollerare sensazioni spiacevoli e ridurre la risposta ansiosa (Law et al., 2019).

Un aspetto che accomuna tutte le tipologie di esposizione è quello di supporto e guida. Infatti, la tecnica prevede la presenza di un professionista esperto, il cui scopo è quello di aiutare le persone attraverso gli esercizi di esposizione (Law et al., 2019). Il professionista fornisce rassicurazione e sostegno nella gestione dei problemi delle difficoltà che potrebbero insorgere (Law et al., 2019). Questo aspetto di collaborazione aiuta a considerare questi esercizi sfidanti ma gestibili (Law et al., 2019).

In letteratura questa tecnica trova un solido riscontro: recenti metanalisi hanno riscontrato miglioramenti significativi fra gli studi di ERP per il DOC (Ferrando &

Selai, 2021; Song et al., 2022), e numerosi studi comparativi ne hanno indicato una maggiore efficacia nel ridurre i sintomi rispetto ad altri trattamenti affidabili (Ferrando et al., 2021; Song et al., 2022).

Inoltre, rispetto al passato, in cui si pensava che circa il 25% dei pazienti rifiutasse di sottoporsi a tale trattamento o lo abbandonasse prematuramente a causa della sofferenza che comporta, una recente analisi non ha riscontrato tassi di *drop out* significativi (Ong, Clyde, Bluett, Levin & Twohig, 2016).

Un'alternativa o un supporto è costituito dalla terapia cognitiva (Cognitive Therapy, CT; Wilhelm, Berman, Keshaviah, Schwartz & Steketee, 2015).

La CT si focalizza sull'identificazione e la modifica delle credenze disfunzionali associate al DOC, attraverso la tecnica della ristrutturazione cognitiva (Wilhelm et al., 2015). Questa tecnica è volta a mettere in discussione le credenze e a sostituirle progressivamente con pattern di pensiero più realistici (Wilhelm et al., 2015).

Attualmente sono disponibili pochi dati che accertino l'efficacia della ristrutturazione cognitiva da sola, dal momento che è stata quasi esclusivamente valutata quando accompagnata all'ERP (Ezawa & Hollon, 2023).

Un'altra alternativa è l'*Acceptance and Commitment Therapy* (ACT; Hayes Strosahl & Wilson, 2012), una forma di terapia di matrice cognitivo-comportamentale che si concentra sull'accettazione di pensieri ed emozioni mentre ci si impegna in azioni in linea con i propri valori (Abramowitz, Blakey, Reuman & Buchholz, 2018). L'applicazione al trattamento del DOC è al fine di permettere alle persone di accettare i propri pensieri ossessivi invece che cercare di controllarli o sopprimerli, e di insegnare ad intraprendere comportamenti congrui ai propri principi, anche in presenza delle ossessioni (Abramowitz et al., 2018).

In una recente analisi della letteratura, è stata supportata la validità del trattamento (Philip & Cherian, 2021).

Sono utilizzate anche tecniche basate sulla *mindfulness*, come la terapia cognitiva basata sulla *mindfulness* (*Mindfulness-Based Cognitive Therapy*, MBCT) o la tecnica di riduzione dello stress basata sulla *mindfulness* (*Mindfulness-Based Stress Reduction*, MBSR; Chien et al., 2022). Questi approcci, volti alla coltivazione di una consapevolezza non giudicante del momento presente, sono utilizzati per aiutare le persone affette da DOC a

osservare i propri pensieri ossessivi e le relative pressioni compulsive senza reagirvi (Chien et al., 2022). Pratiche di questo tipo sono finalizzate a supportare gli individui nello sviluppo di flessibilità psicologica e a ridurre lo stress associato alla sintomatologia del DOC (Chien et al., 2022).

Inoltre, è impiegata anche la Terapia Metacognitiva (*Metacognitive Therapy*, MCT; (Melchior, van der Heiden, Deen, Mayer & Franken, 2023), che si focalizza sulla modificazione delle credenze relative ai modi stessi di pensare (Melchior et al., 2023). È considerata utile nel contesto DOC per aiutare a riconoscere e a mettere in discussione processi di pensiero come la ruminazione, la preoccupazione o l'eccessivo monitoraggio dei pensieri. Il fine è di ridurre l'adozione di strategie cognitive che contribuiscono al mantenimento del ciclo di ossessioni e compulsioni (Melchior et al., 2023).

Infine, la terapia dinamica mira ad ottenere un miglioramento della sintomatologia attraverso la comprensione degli schemi relazionali e delle esperienze non elaborate. In ottica dinamica si indagano traumi del passato che potrebbero aver causato un "Super-io" troppo rigido e l'utilizzo di meccanismi di difesa ritenuti tipici del disturbo, come la razionalizzazione, lo spostamento e la regressione (Becker, Paixão, Silva, Quartilho & Custódio, 2019).

L'efficacia di questo approccio non è chiara a causa delle poche indagini a riguardo (Becker et al., 2019).

1.5.2 Trattamenti farmacologici

Come precedentemente riportato, la serotonina sembra avere un ruolo chiave nel DOC (Del Casale et al., 2019; Jalal et al., 2023). La letteratura non è concorde nel confermare le alterazioni presenti nei pazienti affetti da DOC, ma è stato rilevato che cambiamenti nella trasmissione serotoninergica, incluso il potenziamento dei segnali postsinaptici indotti dalla serotonina, sono stati associati al miglioramento dei sintomi ossessivo-compulsivi (Del Casale et al., 2019; Jalal et al., 2023).

Gli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono per questo motivo i farmaci più utilizzati per il trattamento del DOC e disturbi correlati (Del Casale et al., 2019). Questa classe di farmaci agisce bloccando i trasportatori di membrana, e consentendo quindi l'accumulo di serotonina nella

fessura sinaptica (Del Casale et al., 2019). Solitamente sono utilizzati come farmaci di prima linea, sia in fase acuta che di mantenimento, con buoni tassi di risposta e risultati positivi a lungo termine (Del Casale et al., 2019). Inoltre, è stata evidenziata una buona tollerabilità (Del Casale et al., 2019).

Diversi studi suggeriscono che questi farmaci che dovrebbero essere assunti alla massima dose efficace per almeno 12 mesi e che la risposta al trattamento è dose-correlata, con migliori risposte cliniche associate a dosaggi più elevati (Del Casale et al., 2019). Fattori quali storia familiare di DOC, presenza di ossessioni aggressive, sessuali o religiose, l'ipometabolismo della corteccia orbitofrontale e l'ipermetabolismo del nucleo caudato destro hanno mostrato correlazione con un'elevata probabilità di risposta al trattamento con questa classe di farmaci (Del Casale et al., 2019).

Fra gli SSRI, non vi sono sufficienti prove della superiorità generale di uno sugli altri, piuttosto alcuni studi hanno evidenziato specifiche peculiarità (Del Casale et al., 2019).

La Paroxetina ha mostrato un effetto ansiolitico marcato, ed è raccomandata in particolare nel trattamento del DOC con comorbidità (Del Casale et al., 2019). In particolare, si è dimostrata efficace nel ridurre l'evitamento correlato a sintomi fobici (Del Casale et al., 2019).

La Fluvoxamina ha mostrato efficacia nel ridurre ansia sociale, evitamento e sintomi fobici dopo 6-8 settimane, ma presenta importanti effetti collaterali (Del Casale et al., 2019).

Il Citalopram ha mostrato efficacia nel migliorare funzionamento psicosociale, sintomi depressivi, pensieri ossessivi, comportamenti ripetitivi, e ansia (Del Casale et al., 2019). Sembra inoltre efficace anche in pazienti con DOC resistente (Del Casale et al., 2019).

L'Escitalopram è il farmaco SSRI che richiede il dosaggio minore per essere efficace (Kellner, 2022). È, inoltre, il farmaco fra questa classe di farmaci che ha minore impatto sulla trasmissività degli altri recettori o trasportatori (Del Casale et al., 2019).

La Fluoxetina ha mostrato di produrre miglioramenti rispetto a pensieri ossessivi, compulsioni sul lavaggio, funzionamento psicosociale, e qualità generale della vita (Del Casale et al., 2019).

La Sertalina ha mostrato efficacia nel trattamento di stati fobici, con una grossa riduzione nei sintomi legati a paura/ansia, nei sintomi fisici e nei comportamenti di evitamento (Del Casale et al., 2019).

Gli effetti collaterali più comuni associati all'utilizzo di SSRI sono disturbi gastrointestinali, agitazione, insonnia, aumento della sudorazione e disfunzioni sessuali (Kahn, 2023).

Il farmaco che ha mostrato la maggiore efficacia nel ridurre la sintomatologia appartiene però ad un'altra classe di antidepressivi, gli antidepressivi triciclici (Del Casale et al., 2019).

Si tratta della Clomipramina, un farmaco che ha un profilo di funzionamento molto simile agli SSRI ma che impedisce anche la ricaptazione della noradrenalina, ponendolo quindi a metà strada fra gli SSRI e gli SNRI, e abbastanza lontano dai classici antidepressivi triciclici (*tricyclic antidepressant*, TCA; Del Casale et al., 2019).

È stato il primo farmaco utilizzato per il trattamento del DOC, e ha un grande supporto in letteratura, dove è evidenziato il suo potente effetto antiosessivo (Del Casale et al., 2019).

È utilizzato in seconda linea, nei casi in cui non siano efficaci gli SSRI, dal momento che ha maggiori effetti collaterali rispetto a loro (Del Casale et al., 2019).

Un'altra classe di farmaci antidepressivi utilizzata è quella degli inibitori della ricaptazione di Serotonina e Norepinefrina (*Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI; Del Casale et al., 2019). La Venlafaxina, ad esempio, ha mostrato un'efficacia simile a quella della Clomipramina, ma con minori effetti collaterali (Del Casale, et al., 2019).

Nel caso di DOC resistente, è stato suggerito di aggiungere farmaci antipsicotici, soprattutto nel caso di scarso *insight* (Del Casale et al., 2019; Kellner, 2022).

Il farmaco appartenente a questa classe che ha mostrato una migliore efficacia è il Risperidone, ma anche Quetiapina, Olanzapina, Aripiprazolo e Aloperidolo si sono mostrati più efficaci del placebo (Del Casale et al., 2019).

Ulteriori farmaci proposti nel caso di disturbo resistente ai farmaci, ma con scarso supporto in letteratura, sono gli antiepilettici, i quali sono antagonisti del glutammato, e gli oppioidi (Del Casale et al., 2019).

1.5.3 Linee guida al trattamento del DOC e trattamento combinato

In accordo con il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e l'APA è suggerito un approccio diversificato e graduale a seconda della gravità del disturbo (Nezgovorova, Reid, Fineberg & Hollander, 2022). Nel caso di bassa gravità, dovrebbe essere proposta la terapia cognitivo-comportamentale breve (Nezgovorova et al., 2022). Se non sufficiente, si dovrebbe procedere con una terapia cognitivo-comportamentale più intensiva o con un ciclo di SSRI, considerati egualmente efficaci (Nezgovorova et al., 2022). Se la sintomatologia è grave, è raccomandato un trattamento combinato di psicoterapia cognitivo-comportamentale e farmaci SSRI (Nezgovorova et al., 2022).

Le linee guida APA, inoltre, considerano il trattamento combinato come particolarmente indicato nel caso di comorbidità con altre condizioni (Nezgovorova et al., 2022). Si ritiene dunque che il trattamento combinato di farmaci e psicoterapia cognitivo-comportamentale possa offrire benefici sinergici (Kellner, 2022).

In particolare, si ritiene che i farmaci possano aiutare a ridurre l'ansia e i sintomi del DOC inizialmente, fornendo un sollievo rapido (Marazziti, Pozza, Avella, & Mucci, 2020). La psicoterapia, d'altra parte, offre strumenti e strategie a lungo termine per affrontare le ossessioni e le compulsioni, e aiuta a modificare i modelli di pensiero disfunzionali associati al disturbo (Marazziti et al., 2020).

La psicoterapia può, quindi, aiutare i pazienti ad adattarsi e affrontare i cambiamenti emotivi e cognitivi che possono derivare dall'assunzione di farmaci, mentre i farmaci possono ridurre l'ansia e facilitare il coinvolgimento del paziente nella terapia (Marazziti et al., 2020).

Recentemente, in ottica di aumentare le probabilità di riduzione della sintomatologia e di miglioramento della qualità della vita sono state proposte diverse integrazioni promettenti al trattamento combinato del DOC con approcci sviluppati nel campo delle neuroscienze (Rapinesi et al., 2019).

Capitolo 2

Nuove prospettive dalle Neuroscienze: stimolazione magnetica transcranica ripetitiva e approccio multimodale per il DOC

2.1 Storia delle tecniche di neurostimolazione non invasiva

Fin dall'antichità si era ipotizzato che l'energia elettrica potesse ricoprire un ruolo nel funzionamento del cervello (Bolognini & Villar, 2015; Sarmiento, San-Juan & Prasath, 2016).

È giunta testimonianza che nell'Impero Romano già nel 43 d.C. il medico Scribonio Largo per curare il mal di testa utilizzasse una specie di pesci, le torpedini, in grado di produrre scariche elettriche applicandoli sullo scalpo (Sarmiento et al., 2016).

Nell'11 secolo, nell'impero musulmano, il medico Ibn-Sidah utilizzò analogamente un'altra specie di pesci, i pescigatto, per trattare l'epilessia, applicando l'animale sulle sopracciglia dei soggetti (Bolognini & Villar, 2015; Sarmiento et al., 2016).

Queste cronache permettono di inferire che per molti secoli vennero effettuati diversi tentativi di utilizzare animali per produrre stimolazioni elettriche, anche se non è chiaro come fossero misurati gli effetti (Bolognini et al., 2015).

Il primo stimolatore è datato 1660, quando lo scienziato tedesco Otto von Guericke inventò il primo generatore elettrostatico: una macchina a frizione controllata da una manovella (Sarmiento et al., 2016). Questo strumento si diffuse nel secolo successivo, quando venne utilizzato per gli studi su animali dall'anatomista italiano Caldani e venne acquistato dall'ospedale di Middlesex in Inghilterra (Sarmiento et al., 2016). Poi, nell'anno 1745, Ewald Georg von Kleist inventò il primo condensatore (Sarmiento et al., 2016). Tali invenzioni permisero di passare da stimolazioni con impulsi a ciclo singolo per mezzo di animali, a stimolazioni prodotte da dispositivi (Sarmiento et al., 2016).

Un altro progresso fondamentale corrisponde all'invenzione della prima batteria di corrente continua ad opera di Luigi Galvani (Sarmiento et al., 2016). Ciò

permise di disporre di dispositivi con corrente continua, ossia un flusso di corrente che non varia nel tempo generando un flusso costante (Sarmiento et al., 2016). Il primo caso documentato di applicazione di corrente continua, risale quindi al nipote di Galvani, Giovanni Aldini, che utilizzò l'invenzione dello zio per il trattamento di stati depressivi (Sarmiento et al., 2016).

Da quel momento, si susseguirono diversi studi (Bolognini & Villar, 2015; Sarmiento et al., 2016; Schlaug & Renga, 2008). Nel 1870 si è registrata la prima testimonianza con validità scientifica di neurostimolazione: Gustav Fritsch e Eduard Hitzig scoprirono che la stimolazione elettrica di parti diverse della corteccia motoria del cane provocava contrazioni dei muscoli della metà controlaterale del corpo (Sarmiento et al., 2016). Successivamente, nel 1875 David Ferrier ha ottenuto gli stessi risultati in esemplari di scimmia (Sarmiento et al., 2016). Negli anni '50 del 1900 sono avvenute le prime sperimentazioni sull'uomo, quando Wilder Penfield e Theodore Rasmussen stimolarono la corteccia motoria umana (Sarmiento et al., 2016).

È poi alla fine del 20th secolo che nasce la stimolazione transcranica elettrica moderna, non invasiva, per lo più ben tollerata e con lievi effetti collaterali, suscitando un grande interesse e un aumento degli studi clinici (Bolognini et al., 2015; Sarmiento et al., 2016; Schlaug et al., 2008).

Parallelamente agli studi sulle possibili applicazioni della corrente elettrica, nel 19th secolo le scoperte di Michael Faraday e James Clerk Maxwell sull'elettromagnetismo diedero il via alla ricerca degli effetti elettrofisiologici dei campi magnetici (Bolognini et al., 2015; Levit, 2023).

Nel 1965 venne dimostrato che campi magnetici pulsati provocassero contrazioni nei muscoli scheletrici sia negli animali che nell'uomo (Bolognini et al., 2015; Levit, 2023).

Nel 1985 Anthony Barker e il suo team svilupparono il primo strumento in grado di generare attività corticale attraverso l'utilizzo di un campo magnetico pulsato (Bolognini et al., 2015; Levit, 2023). Questo strumento inviava un impulso ogni tre secondi e permise di dimostrare che la stimolazione della corteccia motoria per mezzo di un campo magnetico elicita movimenti nel lato controlaterale del corpo rispetto al lato di corteccia stimolato (Bolognini et al., 2015; Levit, 2023). Tale risultato ha spinto la ricerca a portare miglioramenti sulla

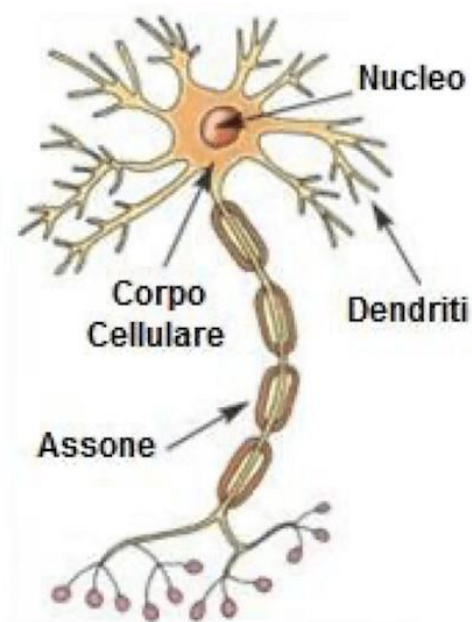
strumentazione al fine di sperimentarne un utilizzo in ambito neurofisiologico e clinico (Bolognini et al., 2015; Levit, 2023).

Attualmente sono stati approvati diversi protocolli per il trattamento di patologie psichiatriche sia per quanto riguarda la stimolazione elettrica, sia per quanto riguarda la stimolazione magnetica (Bolognini et al., 2015; Levit, 2023).

2.2 Principi di funzionamento delle Tecniche di neurostimolazione non invasive

2.2.1 Premessa: funzionamento del neurone

Figura 2.1. Struttura di una cellula nervosa o neurone. [immagine digitale]. Estratto da <https://www.chimica-online.it/biologia/dendriti-e-assoni.htm>



L'avanzamento tecnologico ha permesso di conoscere che fra le unità di base che compongono il sistema nervoso, i neuroni comunicano tra loro attraverso impulsi elettrici (Pinel, 2007). Il neurone è, infatti, una cellula dotata di una carica elettrica di base, specializzata nella ricezione, conduzione e trasmissione di segnali elettrochimici.

La carica elettrica di base del neurone è chiamata potenziale di membrana, e consiste nella differenza di carica tra l'interno e l'esterno della cellula (Pinel,

2007). A riposo tale carica è pari a -70 millivolt, a indicare che il potenziale all'interno di un neurone è di circa 70 mV inferiore a quello del liquido extracellulare (Pinel, 2007). Ciò è dovuto ad uno sbilanciamento di cariche elettriche positive e negative chiamate ioni all'interno e all'esterno del neurone (Pinel, 2007). Gli ioni che principalmente danno vita al potenziale di riposo sono gli ioni positivi di sodio (Na^+) e potassio (K^+) e gli ioni negativi di cloro (Cl^-) e di diverse proteine (proteine⁻; Pinel, 2007). In particolare, a riposo gli ioni K^+ e proteine⁻ si trovano maggiormente all'interno del neurone, mentre gli ioni Na^+ e Cl^- si trovano in maggioranza all'esterno (Pinel, 2007).

Vi sono 2 fattori che favoriscono l'omogenea distribuzione delle cariche, che sono il movimento casuale e il gradiente elettrico (Pinel, 2007). La prima afferma che tali particelle sono in costante movimento, e la seconda che esse tendano a spostarsi verso aree dove la concentrazione di carica prevalente è di senso opposto (Pinel, 2007).

Altri 2 fattori invece si oppongono al mantenimento dell'equilibrio delle cariche: la proprietà passiva della membrana per la quale la permeabilità agli ioni è diversificata; e una proprietà attiva di trasporto all'interno e all'esterno della cellula di ioni che compensa gli ingressi e le uscite passive dalla membrana di ioni, mantenendone costanti le quantità di ciascuno (Pinel, 2007). La somma di queste proprietà, mantiene costante la carica elettrica del neurone, fintanto che tale equilibrio non viene perturbato dall'arrivo di una comunicazione esterna (Pinel, 2007).

Alle estremità del corpo cellulare, infatti, vi sono diversi prolungamenti chiamati dendriti nei quali si trovano le sinapsi, strutture specializzate nella ricezione e trasmissione di segnali che il neurone riceve costantemente dai neuroni adiacenti (Pinel, 2007). I segnali sono costituiti da neurotrasmettitori, sostanze chimiche che vengono rilasciate dai neuroni nello spazio sinaptico, lo spazio fra un neurone e l'altro, e interagiscono con le sinapsi adiacenti (Pinel, 2007). Tali segnali vengono integrati tra loro in un unico segnale complessivo costituito da una carica elettrica che altera la carica di base del neurone (Pinel, 2007).

A seconda della natura del messaggio trasmesso la membrana può depolarizzarsi, ovvero ridurre il potenziale di riposo, o iperpolarizzarsi, ossia aumentare il potenziale di riposo (Pinel, 2007). I segnali che riducono il potenziale di riposo sono definiti segnali eccitatori, in quanto aumentano la possibilità che il

neurone produca a sua volta un messaggio, mentre i segnali che aumentano il potenziale di riposo sono definiti inibitori, dal momento che riducono la probabilità che un neurone comunichi con gli altri (Pinel, 2007). La soglia alla quale il neurone solitamente produce a sua volta un messaggio, denominata soglia di eccitazione, è di -65mV (Pinel, 2007). La generazione di un messaggio è definito Potenziale d'azione, e consiste in un'esplosiva e transitoria inversione del potenziale di membrana da -70mV a circa +50mV durante la quale vengono rilasciati i neurotrasmettitori (Pinel, 2007). Segue poi un lasso di tempo durante il quale il neurone recupera il proprio equilibrio per predisporre a una nuova possibile comunicazione (Pinel, 2007).

2.2.2 Basi delle NIBS

Le tecniche di neurostimolazione non invasiva (*Non Invasive Brain Stimulation*, NIBS) sono metodiche che mirano a modificare lo stato del neurone, favorendo o impedendo la generazione di potenziali d'azione (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso & Di Lorenzo, 2020).

Ciò può avvenire attraverso due modalità: la neurostimolazione e la neuromodulazione (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). La prima prevede l'induzione di una depolarizzazione delle membrane neuronali, provocando direttamente l'avvio di potenziali d'azione nell'area stimolata; mentre la seconda prevede la variazione della soglia di risposta dei neuroni stimolati, modulando conseguentemente la risposta del neurone agli stimoli (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). La neuromodulazione può avere carattere facilitatorio, se abbassa la soglia alla quale i neuroni devono essere stimolati per scaricare, o inibitorio se tale soglia viene alzata (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

Vi sono inoltre due possibili paradigmi di applicazione: la stimolazione può essere effettuata *Off-line*, ossia mentre l'area di interesse è a riposo, oppure *On-line*, ovvero mentre il soggetto sta svolgendo un compito che coinvolge l'area *target* (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

A scopo di ricerca, si utilizzano queste metodologie congiuntamente ad altre tecniche di *neuroimaging* (quali ad esempio risonanza magnetica funzionale o l'elettroencefalogramma) al fine di localizzare le funzioni cerebrali.

In ambito clinico, invece, l'utilizzo delle NIBS è finalizzato a valersi della plasticità cerebrale (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

La plasticità cerebrale è stata definita come una proprietà intrinseca del sistema nervoso centrale che consente al cervello di adattarsi flessibilmente per rispondere alle pressioni ambientali, ai cambiamenti fisiologici e all'esperienza, sia per quanto riguarda l'organizzazione funzionale, che per quanto attiene la sua struttura costitutiva (Bolognini et al., 2015 ; Dell'Osso et al., 2020). Esistono 3 forme di plasticità del SNC: quella che guida lo sviluppo cerebrale, quella indipendente dall'esperienza, e quella dipendente dall'esperienza (Bolognini et al., 2015). Quest'ultima, è la plasticità che viene attivata dall'apprendimento, da stimolazioni ambientali, da droghe psicoattive, da patologie neurologiche e psichiatriche, ed è l'obiettivo della neuroriabilitazione e della neuromodulazione (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

Questa plasticità si manifesta inizialmente attraverso cambiamenti rapidi e reversibili delle mappe di rappresentazione corticale, e delle connessioni fra aree cerebrali, dovute a brevi esposizioni a particolari condizioni sensoriali, motorie o cognitive (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). Se sostenuta e rinforzata, questa forma di plasticità promuove cambiamenti strutturali, con la creazione di nuovi circuiti, giungendo a cambiamenti comportamentali stabili (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

A livello sinaptico, la plasticità dipendente dall'esperienza si può verificare all'interno di un singolo circuito, quando implica cambiamenti relativamente localizzati all'interno di un'unità neurale funzionalmente definita, come ad esempio un ampliamento dell'area di rappresentazione della mano nella corteccia motoria primaria; oppure può avvenire fra circuiti quando invece implica un rimodellamento su larga scala di un circuito che sottende una determinata funzione cerebrale, ad esempio il sistema sensorimotorio per il movimento, o una ridefinizione delle interazioni fra circuiti funzionalmente diversi, come la plasticità crossmodale (Bolognini et al., 2015).

Nel dettaglio, la plasticità sinaptica legata all'esperienza esiste in due forme: la plasticità attività-dipendente, e la plasticità tempo-dipendente. La prima prevede che un aumento persistente di scarica neuronale all'interno di un circuito cerebrale durante l'esecuzione di un compito induca un'attivazione funzionalmente rilevante dello stesso, mentre la seconda prevede che un'attività

neurale temporalmente sincronizzata in un circuito cerebrale implichi che i neuroni attivati cooperino funzionalmente (Bolognini et al., 2015).

Inoltre, essa può essere di tipo facilitatorio (depolarizzante la membrana del neurone) o inibitorio (iperpolarizzante la membrana del neurone), a breve o a lungo termine (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

Per quanto riguarda la plasticità a breve termine, il meccanismo sinaptico che ne sta alla base è lo smascheramento di sinapsi latenti, preesistenti ma inattive in condizioni normali (Bolognini et al., 2015). Si ritiene, infatti, che in ogni area cerebrale vi siano sinapsi non utilizzate che possono attraverso la stimolazione acquisire un nuovo ruolo (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

Relativamente alla plasticità a lungo termine, è stato evidenziato che il fenomeno in grado di permetterlo è la crescita di assoni e dendriti, con la successiva formazione di nuove connessioni (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

La persistenza degli effetti delle NIBS sull'attività corticale è riconducibile all'induzione di fenomeni sinaptici simili al potenziamento a lungo termine (*Long-Term Potentiation*, LTP) e alla depressione a lungo termine (*Long-Term Depression*, LTD), nonché alla modulazione dei meccanismi di rilascio e riassorbimento di neurotrasmettitori quali dopamina e serotonina (Bolognini et al., 2015).

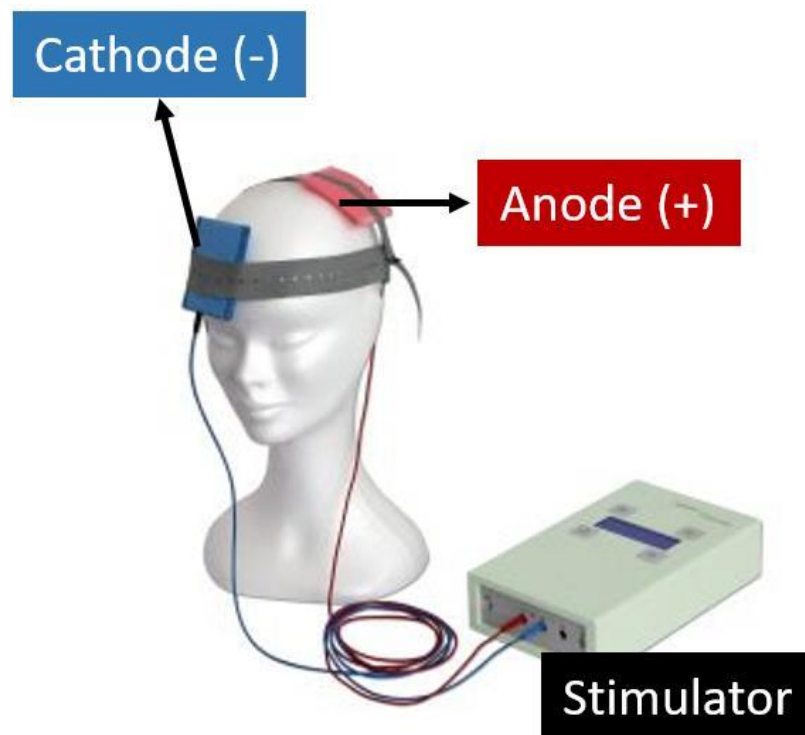
Sia per quanto riguarda la stimolazione elettrica transcranica (*transcranial electrical stimulation*, tES) sia per quanto attiene la stimolazione magnetica transcranica (*transcranial magnetic stimulation*, TMS), esistono diverse tecniche per condurre la stimolazione, che si differenziano per modalità di applicazione (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

2.2.3 Paradigmi tES

La tES nei suoi diversi paradigmi consiste in protocolli di neuromodulazione. Tutte le tecniche prevedono l'applicazione di corrente per mezzo di due elettrodi (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

La Figura 2.2 offre un esempio della strumentazione impiegata per una stimolazione elettrica.

Figura 2.2. tDCS [immagine digitale]. Estratto da <https://www.clinicalbrain.org/resources/techniques/tDCS/>



Direct current (tDCS)

La stimolazione transcranica a corrente continua (*Transcranial Direct Current Stimulation*, tDCS) è la metodologia più utilizzata fra le tES (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020; Schlaug et al., 2008).

Tale procedura prevede l'applicazione di corrente continua attraverso due elettrodi: uno posizionato sull'area che si intende studiare, l'altro in una zona considerata neutra (Bolognini et al., 2015; Schlaug et al., 2008). A seconda che sulla zona di interesse venga applicato l'elettrodo con carica positiva (chiamato anodo) o l'elettrodo caricato negativamente (denominato catodo), la stimolazione risulterà rispettivamente depolarizzante o iperpolarizzante (Bolognini et al., 2015; Schlaug et al., 2008).

Gli effetti a breve termine, durante la stimolazione, dipendono dalla polarizzazione della membrana neuronale; mentre gli effetti a lungo termine, che perdurano dopo la stimolazione, dipendono dalla variazione indotta nell'efficacia sinaptica, ossia nella capacità dei neuroni di comunicare fra loro (Bolognini et al.,

2015). Solitamente la stimolazione avviene ad un'intensità sottosoglia (1.0-2.5 mA), troppo debole per indurre attività neurale indipendente dall'*input*, ma sufficiente per alterare nei neuroni sia l'eccitabilità che il "*firing rate*" spontaneo (Bolognini et al., 2015).

Alternating current (tACS)

La stimolazione transcranica a corrente alternata (*Transcranial alternating current stimulation, tACS*) è un altro metodo di stimolazione elettrica che consiste nell'invio di correnti alternate allo scalpo (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). La corrente alternata ha l'aspetto di una curva sinusoidale, dove il voltaggio cambia progressivamente da positivo a negativo, al fine di simulare il ritmo naturale dell'attività elettrofisiologica del cervello (Bolognini et al., 2015). A diverse regioni e funzioni è stata infatti associata una specifica oscillazione cerebrale con tale forma, ed è stato evidenziato che la connettività e la comunicazione tra diverse regioni corticali siano state associate alla sincronizzazione delle oscillazioni delle regioni coinvolte. In questo modo la corrente alternata dovrebbe poter accoppiare o disallineare 2 circuiti neurali (Bolognini et al., 2015).

Random noise (tRNS),

La stimolazione transcranica a rumore casuale è una tecnica che prevede, attraverso l'applicazione di corrente per mezzo di due elettrodi, di aggiungere rumore elettrico ai circuiti corticali per manipolare la fisiologia e il comportamento (Bolognini et al., 2015). Questa tipologia di stimolazione consiste nell'invio di corrente bifasica sinusoidale a frequenze casuali, ma in un range predefinito, che può essere definita come "rumore bianco (Bolognini et al., 2015).

L'ampiezza dei segnali è tratta dalla distribuzione Gaussiana con una corrente media pari a zero (Bolognini et al., 2015). Quindi l'effetto in termini di Ampere è zero (Bolognini et al., 2015). Tradizionalmente, l'intensità è gestita partendo da un picco fino a tornare alla condizione baseline o da picco a picco. È stato evidenziato che gli effetti collaterali sono minimi, o comunque più bassi che nella tDCS (Bolognini et al., 2015).

2.2.4 Paradigmi TMS

La TMS invece è principalmente una metodica di neurostimolazione, perché prevede l'induzione di una depolarizzazione delle membrane neuronali e l'avvio di potenziali d'azione nell'area stimolata (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). Fanno eccezione i paradigmi di tipo ripetitivo nei quali il processo è neuromodulatorio (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

Tutti i protocolli prevedono l'utilizzo di una bobina, denominata *coil*, che svolge la funzione di generare l'impulso o gli impulsi (Bolognini et al., 2015 Dell'Osso et al., 2020). Tale impulso viene prodotto applicando corrente all'interno del coil, la quale genera un flusso magnetico perpendicolare rispetto al piano campo elettrico (Cocchi et al., 2018).

La Figura 2.3 fornisce un esempio della strumentazione necessaria per la stimolazione magnetica

Figura 2.3. Stimolazione magnetica transcranica. [immagine digitale]. Estratto da <https://www.geasoluzioni.it/prodotti-gea-soluzioni/stimolazione-magnetica-transcranica-tms/>



Single pulse TMS

La *single pulse TMS* (spTMS) è il primo protocollo ad essere stato utilizzato (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). Prevede l'erogazione di un singolo impulso diretto in una specifica area con l'intento di interferire con l'attività di essa in un preciso istante (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). È la metodologia utilizzata per verificare il coinvolgimento di una specifica area in un compito, e l'applicazione più comune è la generazione di potenziale evocato motorio (*motor evoked potential*, MEP) per il calcolo della soglia motoria (Bolognini et al., 2015). Tale soglia è l'intensità minima in cui un impulso inviato alla corteccia motoria primaria genera un movimento dell'arto controlaterale, ed è solitamente la misura dell'intensità a cui applicare i protocolli in modo non invasivo (Bolognini et al., 2015; Cocchi et al., 2018; Dell'Osso et al., 2020).

Paired-pulse TMS

La *paired-pulse TMS* (ppTMS) prevede l'invio di uno stimolo condizionato, seguito da uno stimolo test, al fine di valutare come due aree siano connesse tra di loro (circuiti; Bolognini et al., 2015).

Sia la spTMS che la ppTMS inducono una corrente in grado di depolarizzare i neuroni, svolgendo quindi una funzione neurostimolatoria (Bolognini et al., 2015).

Repetitive TMS

Successivamente, sono state inventate macchine in grado di somministrare diversi stimoli in rapida successione (Bolognini et al., 2015). Questi stimoli, definiti treni, consentono una diversa applicazione, di tipo neuromodulatorio (Bolognini et al., 2015). In particolare, è stato evidenziato che l'applicazione di treni a bassa frequenza, sotto 1 Hz (ossia 1 impulso al secondo), inducano principalmente effetti di tipo inibitorio, mentre stimolazioni ad alta frequenza, al di sopra di 5 Hz, inducano effetti principalmente facilitatori (Bolognini et al., 2015; Cocchi et al., 2018).

Theta Burst Stimulation (TBS)

La *Theta Burst Stimulation (TBS)* è un protocollo particolare di rTMS che consiste in treni di 3 impulsi a 50 Hz (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). Essa se applicata in modo continuo (*continuous TBS*, cTBS) induce effetti inibitori, mentre se applicata in modo intermittente (*intermittent TBS*, iTBS; Bolognini et al., 2015). Gli studi che hanno esplorato l'efficacia della TBS hanno scoperto che questa stimolazione produce una variazione di eccitabilità corticale che persiste anche più a lungo rispetto agli effetti osservati con la rTMS, ma sono necessari ulteriori approfondimenti (Bolognini et al., 2015).

2.3 Sicurezza delle NIBS

Le NIBS sono considerate strumenti sicuri, a patto che vengano rispettate le linee guida di sicurezza (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

In particolare, vanno valutati attentamente il dosaggio della stimolazione, in termini di frequenza, numero di ripetizioni e intensità, che devono rimanere entro certi parametri per ridurre il rischio di indurre fenomeni di *Kindling*, crisi convulsive indotte da stimolazioni consecutive subliminali (Bolognini et al., 2015). Inoltre, è sconsigliato applicare stimolazioni a individui portatori di protesi elettroniche come *pacemaker*, in particolare nel caso della TMS. Vanno considerate anche le possibili interazioni tra la stimolazione e i farmaci (Bolognini et al., 2015). Inoltre, sono elementi di esclusione la gravidanza e i problemi cerebrovascolari (Bolognini et al., 2015).

La Figura 2.4 presenta il modello di un questionario per la valutazione delle criticità relative la sicurezza.

Figura 2.4. Questionario con le domande di sicurezza per l'utilizzo della TMS. [immagine digitale] <https://studylibit.com/doc/449933/questionario-con-le-domande-di-sicurezza-per-l-utilizzo-d...>

**QUESTIONARIO SULLA SICUREZZA PER LA
STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS)**

Prima di sottoporsi a TMS risponda alle seguenti domande:

	SI	NO
1 Soffre di crisi epilettiche o ha mai avuto convulsioni?		
2 Ha mai avuto uno svenimento o una sincope? Se sì, descriva in quale occasione _____		
3 Ha mai avuto un trauma cranico con perdita di coscienza?		
4 Ha problemi di udito o acufeni?		
5 E' portatore di protesi elettroniche (come impianto cocleare) o biostimulatori in genere?		
6 E' o potrebbe essere incinta?		
7 Ha inserti metallici a livello cerebrale o della teca cranica o in altre parti del corpo (es. clip metalliche, escluse protesi dentali o titanio)? Se sì, specifichi il tipo di metallo. _____		
8 Ha elettrodi impiantati a livello cerebrale o della colonna vertebrale?		
9 E' portatore di pacemaker cardiaco?		
10 E' portatore di sistemi per il rilascio di farmaci?		
11 Assume farmaci quali antispastici, ansiolitici, ipnoinducenti, antiepilettici o altri? Se sì, li elenchi: _____		
12 E' mai stato sottoposto a TMS in precedenza? Se sì, ha avuto problemi? _____		
13 E' mai stato sottoposto a risonanza magnetica in precedenza? Se sì, ha avuto problemi? _____		
14 Soffre di problemi cerebrovascolari (es., ictus) o di cerebropatie più in generale?		

Risposte affermative ad una o più delle seguenti domande (escluse la 12 e la 13) non rappresentano una controindicazione assoluta. In caso di risposte affermative è consigliato l'approfondimento del problema, e la valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di eseguire la stimolazione. Nei protocolli di neuroabilitazione sulla base delle risposte alle domande 1, 3, 11 e 14 spiegare al paziente i rischi conosciuti e riportare nella scheda del paziente i farmaci assunti. Tratto da Rossi et al., 2011. Clinical Neurophysiology.

Data _____

Firma: _____

2.4 Utilizzo delle NIBS

L'interferenza prodotta dalle NIBS può essere utilizzata sia a scopo di ricerca, sia a scopi clinici (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

In ricerca il loro impiego è vantaggioso per verificare il coinvolgimento di determinate aree cerebrali in specifici compiti, abbinando tali tecniche a procedure di neuroimaging (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

La stimolazione, infatti, può avvenire in due modalità: off-line, quando l'area cerebrale è a riposo, o on-line, quando il soggetto è impegnato in un'attività (Bolognini & Villar, 2015).

Per quanto riguarda la clinica, invece, è stato evidenziato che la stimolazione risulti efficace nel modificare l'attività di una determinata area, fornendo la possibilità interferire con un'attività anomala, quale è stata riportata in alcune condizioni psichiatriche (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020).

2.5 Confronto tra tES e TMS

Relativamente alle varie NIBS vi sono alcune differenze che giustificano l'utilizzo di una tecnica piuttosto che di un'altra a seconda delle necessità (Bolognini et al., 2015). Prendendo in considerazione la tDCS e la rTMS, le tecniche per le quali sono state condotte maggiori indagini, è emerso che la tDCS presenta maggiore "diffusione" dello stimolo, per cui la stimolazione magnetica è preferibile nel caso si debba stimolare con precisione una zona specifica della corteccia (Bolognini et al., 2015).

Inoltre, è stato evidenziato che la tDCS produca solo effetti a lungo termine, mentre la rTMS sia in grado di fornire cambiamenti sia a lungo che a breve termine (Bolognini et al., 2015).

2.6 Applicazioni della rTMS per il trattamento del DOC

La ricerca sull'applicazione della rTMS in contesto clinico ha portato all'approvazione del trattamento per la depressione (Horvath, Mathews, Demitrack & Pascual-Leone, 2010). Ciò ha spinto a indagare la possibilità di utilizzo anche per altre condizioni psichiatriche (Cocchi et al., 2018). Per quanto riguarda il DOC negli ultimi stanno aumentando gli studi che propongono diversi protocolli (Cocchi et al., 2018).

Recentemente sono state pubblicate alcune metanalisi che hanno raccolto i risultati finora raggiunti, al fine di valutarne l'utilità clinica dei protocolli proposti

(Fitzsimmons et al. 2022; Liang et al., 2021; Perera et al., 2021). I due siti cerebrali su cui si è concentrata principalmente la ricerca sono la corteccia motoria supplementare (*supplementary motor area*, SMA) e la corteccia prefrontale dorsolaterale (*dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC; Fitzsimmons et al. 2022; Liang et al., 2021; Perera et al., 2021). Tutte le metanalisi sono concordi nel sostenere che la stimolazione si sia rivelata più efficace rispetto alla condizione fittizia nel migliorare la sintomatologia ossessivo compulsiva (Fitzsimmons et al. 2022; Liang et al., 2021; Perera et al., 2021).

In relazione ai protocolli, è stato evidenziato che i parametri di locazione della stimolazione e di frequenza della stimolazione svolgono un importante ruolo nel determinare l'efficacia del trattamento (Fitzsimmons et al. 2022; Liang et al., 2021; Perera et al., 2021). In relazione al sito stimolato, in precedenza era stato evidenziato che la stimolazione più efficace fosse quella sulla SMA, mentre tutte le revisioni recenti della letteratura hanno riportato che la stimolazione della DLPFC sia la migliore opzione di trattamento (Fitzsimmons et al. 2022; Liang et al., 2021; Perera et al., 2021). Considerando entrambi i parametri, i protocolli che nella più recente revisione della letteratura si sono dimostrati più efficaci sono la stimolazione bilaterale ad alta frequenza della dIPFC, la stimolazione bilaterale a bassa frequenza della preSMA, e la stimolazione a bassa frequenza della dIPFC destra (Fitzsimmons et al. 2022; Liang et al., 2021; Perera et al., 2021).

Recentemente però è stato suggerito che, data l'eterogeneità del disturbo, la sede ideale per la stimolazione sia da valutare sulla base del profilo individuale del paziente al fine di selezionare il protocollo ideale sulla base del caso specifico (Cocchi et al., 2018).

2.7 Approccio integrato al trattamento del DOC

Diverse linee guida propongono l'utilizzo della CBT come trattamento di prima linea del DOC, e la somministrazione di farmaci SSRI, in combinazione o in alternativa nel caso il disturbo sia refrattario a miglioramenti (Nezgovorova et al., 2022). Nonostante ciò, la letteratura evidenzia che fra il 40 e il 60% di chi è affetto da tale condizione psichiatrica manifesti, comunque, sofferenza residuale anche

marcata (Hirschtritt, Bloch, & Mathews, 2017). Emerge quindi la necessità di sviluppare nuovi trattamenti al fine offrire una possibilità di trattamento a questa popolazione (Huang et al., 2022).

Un possibile sviluppo in tal senso potrebbe essere l'applicazione della rTMS, in combinazione con i trattamenti già citati (Cocchi et al., 2018; Huang et al., 2022). Attualmente sono stati condotti pochi studi volti a valutare l'efficacia di un trattamento combinato che prevedesse la rTMS in accompagnamento a farmaci o a CBT, e ancora meno che prendessero in esame tutte e tre le cure (Huang et al., 2022). Uno studio esplorativo a riguardo ha confrontato i miglioramenti di un campione, composto da un gruppo sperimentale che è stato sottoposto alla tripletta di trattamenti, e da un gruppo di controllo che ha ricevuto unicamente la terapia farmacologica (Huang et al., 2022). I risultati hanno evidenziato miglioramenti in linea con la letteratura per il gruppo trattato con farmaci, e un tasso del 52,3% di efficacia nel miglioramento della sintomatologia ossessivo compulsiva nel gruppo sperimentale (Huang et al., 2022).

Nel dettaglio, il trattamento combinato ha previsto la somministrazione di rTMS ad alta frequenza applicata alla DLPFC sinistra (Huang et al., 2022).

Questo studio, indubbiamente condizionato dal campione limitato e dall'assenza di un *follow-up* consistente, è comunque incoraggiante e sollecita nuove indagini (Huang et al., 2022).

Capitolo 3

La ricerca

3.1 Obiettivi e ipotesi

Attualmente, le linee guida per il trattamento del Disturbo ossessivo compulsivo suggeriscono di proporre la Terapia cognitivo-comportamentale (TCC) come approccio di prima linea, in protocolli di breve durata se la sintomatologia è lieve (Nezgovorova et al., 2022). Nel caso la sindrome sia più grave, sono indicati una TCC a carattere intensivo o un trattamento farmacologico (Nezgovorova et al., 2022).

L'approccio combinato è previsto nei casi più complessi, nei quali è presente un quadro sintomatologico molto grave o qualora sia presente comorbidità con altre condizioni psichiatriche (Nezgovorova et al., 2022). In particolare, si ritiene che i farmaci possano fornire sollievo rapido riducendo i sintomi e l'ansia associata, mentre la terapia psicologica sia utile a lungo termine per modificare i modelli di pensiero disfunzionali associati al disturbo (Marazziti et al., 2020). Si ritiene che i due effetti agiscano sinergicamente, aumentando l'efficacia l'uno dell'altro (Kellner, 2022).

Nonostante ciò, in letteratura è emerso che con gli attuali protocolli terapeutici fra il 40 e il 60% degli individui affetti da DOC conservano danni al funzionamento e sofferenza, in alcuni casi anche marcati (Hirschtritt et al., 2017). Ciò determina la necessità di sviluppare alternative di trattamento più efficaci, per garantire una migliore prognosi agli individui affetti da questa sindrome psichiatrica (Huang et al., 2022).

Una prospettiva in questo senso potrebbe essere fornita dalle neuroscienze: da questa branca della psicologia negli ultimi decenni sono state sviluppate delle metodologie di stimolazione cerebrale non invasiva che stanno offrendo un contributo anche nel contesto clinico (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), in particolare, sta suscitando diverso interesse per le garanzie che offre in termini di precisione

di applicazione e di sicurezza (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). Si tratta, infatti, di uno strumento che permette di interferire selettivamente sull'attività di una determinata area corticale senza comportare effetti collaterali se si rispettano le linee guida per la tutela della salute (Bolognini et al., 2015; Dell'Osso et al., 2020). I suoi benefici sono già testimoniati dall'approvazione della sua applicazione nel trattamento della depressione (Horvath et al., 2010), e la ricerca sta fornendo risultati interessanti anche per quanto attiene ad altre condizioni psichiatriche (Cocchi et al., 2018).

Per quanto riguarda il DOC, sono state pubblicate recentemente diverse analisi della letteratura che supportano l'utilità clinica della rTMS, e sono in fase di valutazione diversi protocolli, che differiscono in termini di frequenza e di area cerebrale di applicazione (Fitzsimmons et al. 2022; Liang et al., 2021; Perera et al., 2021). È stato proposto recentemente che questo strumento possa essere inserito in protocolli di cura multimodale insieme ai trattamenti psicoterapico e farmacologico, ipotizzando che possa offrire un ulteriore beneficio sinergico e migliorare la prognosi di chi si rivolge ai servizi sul territorio con questa diagnosi (Huang et al., 2022). Sono state condotte però ancora poche indagini per verificare la validità di tale approccio (Huang et al., 2022).

Considerate queste premesse, il primo obiettivo del presente studio è stato quello di verificare a livello esplorativo l'efficacia di un trattamento multimodale che comprendesse la tripla di TCC, farmacologia e rTMS.

Nello specifico è stato indagato il miglioramento dei sintomi di un campione di pazienti che si è sottoposto a tale cura all'interno della clinica Park Villa Napoleon di Preganziol (TV). I soggetti sono stati valutati all'inizio del ricovero e a seguito delle terapie attraverso il questionario Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS, Goodman et al., 1989), e si è quindi ipotizzato che al termine del trattamento il livello di gravità della sintomatologia ossessivo compulsiva sarebbe stato più basso rispetto a quello del momento dell'ingresso nella struttura.

Il secondo obiettivo dello studio è stato quello di porre a confronto il gruppo di pazienti che ha seguito tale protocollo multimodale (d'ora in avanti chiamato trattamento sperimentale) con il gruppo di chi si è sottoposto al protocollo bimodale (da qui innanzi trattamento standard) di psicoterapia e farmacologia, rispetto al cambiamento del quadro clinico prodotto durante il ricovero nella clinica. Per perseguire ciò, si è verificato tra i gruppi il valore registrato all'item

Improvement del questionario *Clinical Global Impression* (CGI; Guy, 1976), ipotizzando che per chi si è sottoposto anche alla rTMS il valore sarebbe stato più alto rispetto a chi ha seguito il protocollo standard.

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

Per la presente ricerca d'archivio, sono stati raccolti i dati presenti nell'archivio della clinica Park Villa Napoleon, con sede a Preganziol (TV). Tale struttura ospita individui affetti da diverse patologie psichiatriche per ricoveri della durata media di un mese, offrendo diverse opzioni di cura. È stato quindi possibile accedere alle informazioni di chi fra di essi ha prestato il proprio consenso informato al trattamento dei dati personali a fini scientifici, considerando il periodo fra il 2018 e il 2023.

Per la selezione dei partecipanti si è quindi verificata la diagnosi di disturbo ossessivo compulsivo come motivo del ricovero.

Si è proceduto poi a dividere il campione nei due gruppi, a seconda del trattamento a cui gli individui si sono sottoposti.

Nel dettaglio, i protocolli di cura cui i soggetti potevano avvalersi erano i seguenti:

- **Trattamento standard:** terapia farmacologica prescritta dal medico psichiatra di riferimento, partecipazione a gruppi di psicoeducazione di gruppo e a sedute individuali di psicoterapia con il terapeuta di riferimento,
- **Trattamento sperimentale:** terapia farmacologica prescritta dal medico di riferimento, partecipazione a gruppi di psicoeducazione di gruppo, sedute individuali di psicoterapia e un ciclo di 10 sedute di rTMS a bassa frequenza (1Hz) sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra della durata di 10 minuti ciascuna.

Il protocollo rTMS prevedeva 2 sedute al giorno, distanziate nel tempo di circa un'ora. L'intento di questo intervento di neuromodulazione di tipo inibitorio

era quello di regolare l'attività dell'area selezionata, ritenuta iperattiva nella sindrome da alcuni studi in letteratura (Gao et al., 2019; Robbins et al., 2019). Per l'idoneità al trattamento rTMS, i soggetti non dovevano presentare criteri di esclusione, quali soffrire di crisi epilettiche o aver mai avuto convulsioni, soffrire di problemi d'udito o acufeni, essere portatori di protesi elettroniche (come l'impianto cocleare) o biostimolatori, essere incinta, possedere inserti metallici a livello cerebrale o in altre parti del corpo, avere elettrodi impiantati a livello cerebrale o della colonna vertebrale, essere portatore di pacemaker cardiaco, essere portatore di sistemi per il rilascio dei farmaci, aver riscontrato problematiche durante una risonanza magnetica se mai svolta, soffrire di problemi cerebrovascolari (ictus) o di cerebropatie in generale.

Infine, l'eventuale incongruenza nelle valutazioni fornite da parte del medico psichiatra e dello psicoterapeuta per mezzo dei questionari, è stata considerata motivo di esclusione non potendo stabilire a posteriori l'attendibilità delle rispettive valutazioni.

3.2.2 Strumenti

- CGI

La scala CGI è uno strumento pratico e veloce utilizzato per l'*assessment* in psichiatria. Esso è in grado di fornire un inquadramento della gravità della malattia, di verificare la risposta al trattamento e di valutare il miglioramento del paziente. Nel presente studio sono state considerate due delle sezioni che lo compongono:

- *GCI-Severity* (GCI-S), che richiede al professionista di valutare sulla base della sua esperienza la gravità della malattia, esprimendo il punteggio su di una scala likert da 1 a 7: 1= Condizione normale; 2= Solo marginalmente malato; 3= Lievemente malato; 4= Moderatamente malato; 5= Notevolmente malato; 6= Gravemente malato; 7= Tra i pazienti più gravi.
- *GCI-Improvement* (GCI-I), che richiede al professionista di stabilire il l'eventuale cambiamento ottenuto rispetto alla valutazione iniziale, utilizzando una differente scala likert da 1 a 7 per quantificare il confronto

fra le condizioni del soggetto nei due diversi momenti: 1= Molto migliorate; 2= Moderatamente migliorate; 3= Lievemente migliorate; 4= Nessun cambiamento; 5= Lievemente peggiorate; 6= Moderatamente peggiorate; 7= Molto peggiorate.

- Y-BOCS

Il questionario Y-BOCS è uno strumento diagnostico a compilazione del professionista che esamina la gravità della sintomatologia DOC. È composto da 10 item valutati su scala likert a 5 punti i cui estremi sono 0=nessuna gravità/assenza del sintomo; 4=sintomo grave. I primi 5 item forniscono il punteggio subtotale relativo alla sintomatologia ossessiva, gli ultimi 5 quello relativo alla sintomatologia compulsiva. L'insieme di questi punteggi parziali permette di formulare una valutazione complessiva della gravità della sindrome.

3.2.3 Procedura

Preliminarmente si è proceduto al calcolo delle statistiche descrittive e delle caratteristiche cliniche al momento del ricovero dei partecipanti allo studio, sia complessivamente che confrontate per gruppo.

Quindi, per il primo obiettivo sono stati presi in esame i punteggi del questionario Y-BOCS relativo alla sintomatologia ossessivo compulsiva, somministrato prima e dopo del trattamento esclusivamente alle persone che hanno aderito al trattamento sperimentale. Allora si è provveduto al confronto dei punteggi registrati dagli stessi soggetti nei differenti momenti, per tutte le dimensioni del questionario.

Successivamente, per il secondo obiettivo sono stati considerati i risultati della sezione *Improvement* dell'intervista CGI, a cui si sono sottoposti tutti i pazienti con diagnosi di DOC che si sono ricoverati nella clinica al momento del ricovero e al momento della dimissione, sia che avessero seguito il protocollo standard, sia che vi avessero aggiunto il ciclo di sedute di rTMS. Per una più immediata comprensione del miglioramento, piuttosto che del peggioramento, è stato trasformato il punteggio della scala Likert: i valori di risposta anziché da 1 a 7

sono stati resi in una scala da 3 a -3. Nello specifico, la nuova, equivalente, scala appariva nel seguente modo: 3= Molto migliorate; 2= Moderatamente migliorate; 1= Lievemente migliorate; 0= Nessun cambiamento; -1= Lievemente peggiorate; -2= Moderatamente peggiorate; -3= Molto peggiorate.

Dunque, si è confrontato il valore di tale item, relativo al cambiamento nelle condizioni cliniche al termine del ricovero, tra i soggetti che si sono sottoposti al trattamento standard e chi ha sostenuto il trattamento sperimentale.

3.2.4 Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state effettuate attraverso il *software* Jasp, versione 0.18.0.

Al fine di perseguire il primo obiettivo, si è proceduto innanzitutto alla verifica della distribuzione del gruppo di trattamento sperimentale attraverso il test di Shapiro-Wilk. Dal momento che è stata registrata la violazione dell'assunto di normalità, si è utilizzato il test di Wilcoxon per campioni appaiati per confrontare i punteggi del questionario Y-BOCS al ricovero con quelli al termine del trattamento.

Nello specifico, il test è stato eseguito sia per il punteggio relativo alla sintomatologia ossessiva, sia per quello inerente la sintomatologia compulsiva, sia per il punteggio totale (comprendente la somma dei punteggi precedentemente citati).

Successivamente, per la verifica della seconda ipotesi è stato eseguito nuovamente il test di Shapiro-Wilk per verificare la distribuzione dell'intero campione. Risultando violato l'assunto di normalità, si è provveduto anche in questo caso all'utilizzo dei test non parametrici. In primo luogo, sono state confrontate le medie relative al punteggio GCI-S alla baseline per verificare che i due gruppi non differissero tra loro alla baseline; quindi si è indagato il punteggio medio all'item GCI-I registrato da ciascuno dei due gruppi. Entrambi i confronti sono stati eseguiti per mezzo del Test U di Mann-Whitney.

Nelle analisi necessarie alla verifica di entrambe le ipotesi dello studio, si è ricorso all'utilizzo del p-value. In particolare, è stato considerato un intervallo di confidenza al 95%, per cui sono stati considerati significativi i valori di p-value inferiori a 0.05.

Per la valutazione dell'*effect size* di una eventuale correlazione si è utilizzata la formula $r = z/\sqrt{n}$, considerando che:

- $r < 0.3$ indica un effetto piccolo;
- $0.3 < r < 0.5$ suggerisce un effetto medio;
- $r > 0.5$ postula un effetto grande.

3.3 Risultati

3.3.1 Caratteristiche demografiche e cliniche del campione

La Tabella 3.1 riporta le caratteristiche demografiche e cliniche del campione raccolte alla *baseline*.

Il campione era composto da 44 persone, di cui 30 hanno seguito il protocollo standard e 14 hanno scelto di sottoporsi anche alla rTMS.

L'età media del campione è di 40,57 anni; nel 40,91% dei casi si tratta di persone di genere femminile, mentre nel 59,09% di genere maschile. Il gruppo che si è sottoposto al trattamento sperimentale presenta un'età media di 35,86 anni, mentre il gruppo che ha seguito il protocollo standard evidenzia un'età media di 42,77 anni. Il primo gruppo è composto dal 14,29% di persone di genere femminile, e dall'85,71% di genere maschile; il secondo gruppo invece dal 53,33% di genere femminile e dal 46,67% di genere maschile.

Relativamente alle condizioni cliniche, al CGI-S iniziale il gruppo del trattamento sperimentale è risultato mediamente tra il notevolmente e il gravemente malato ($M=5.571$; $DS=0.756$), mentre la gravità media per il gruppo del trattamento standard è risultata notevole ($M=5.133$; $DS=0.730$). I membri del gruppo di trattamento sperimentale al Y-BOCS pretrattamento hanno riportato in riferimento alla gravità dei sintomi, una media di 12.071 (5.993) per i sintomi ossessivi, 10.643 (6.197) per i sintomi compulsivi, e 22.714 (10.194) complessivamente. Tali medie sono state confrontate con i *cut-off* proposti nello studio di Storch e colleghi (2015), secondo cui un punteggio compreso tra 0 e 13 corrisponde a sintomatologia lieve, tra 14 e 25 a sintomatologia moderata, tra 26

e 34 a sintomi moderatamente gravi e tra 35 e 40 a sintomi gravi. È emersa quindi una sintomatologia media moderata nel gruppo.

Tabella 3.1. Caratteristiche demografiche e cliniche del campione

	M (SD) o Frequenza (%)	
	Trattamento sperimentale	Trattamento standard
Età (in anni)	35,86 (12,56)	42,77 (13,14)
Genere		
Maschile	85,71%	46,67%
Femminile	14,29%	53,33%
CGI-S	5.571 (0.756)	5.133 (0.730)
Y-BOCS		
Punteggio totale	22.714 (10.194)	
Punteggio relativo		
alle ossessioni	12.071 (5.993)	
Punteggio relativo		
alle compulsioni	10.643 (6.197)	
N=44, n1=14, n2=30		

3.3.2 Analisi 1: Confronto nel tempo della sintomatologia DOC

Da un punto di vista descrittivo, al termine del trattamento sperimentale, il gruppo ha evidenziato i seguenti punteggi medi al Y-BOCS: 18.643 (9.873) per la sintomatologia globale, 9.429 (5.906) per quanto riguarda la scala relativa alle ossessioni e 9.214 (5.508) per la scala inerente le compulsioni. Si è dunque proceduto al confronto per verificare la prima ipotesi dello studio, ovvero che al termine della cura vi sarebbe stata una diminuzione nei punteggi al Y-BOCS statisticamente significativa.

La Tabella 3.2 mostra le differenze riportate dai pazienti prima e dopo il trattamento, illustrando i risultati delle analisi svolte; le Figure 3.1, 3.2 e 3.3 raffigurano graficamente i risultati del confronto.

Tabella 3.2

	M (SD) t0	M (SD) t1	Statistica	z	p	Effect size
Y-BOCS	22.714	18.643				
Punteggio totale	(10.194)	(9.873)	W=87.500	2.197	0.015	0.331
BOCS						
Punteggio relativo alle ossessioni	12.071	9.429	W=82.500	2.586	0.005	0.389
	(5.993)	(5.906)				
BOCS						
Punteggio relativo alle compulsioni	10.643	9.214	W=53.000	1.778	0.041	0.268
	(6.197)	(5.508)				

Figura 3.1. Analisi grafica del confronto a inizio (t0) e fine (t1) trattamento rispetto al punteggio totale del Y-BOCS

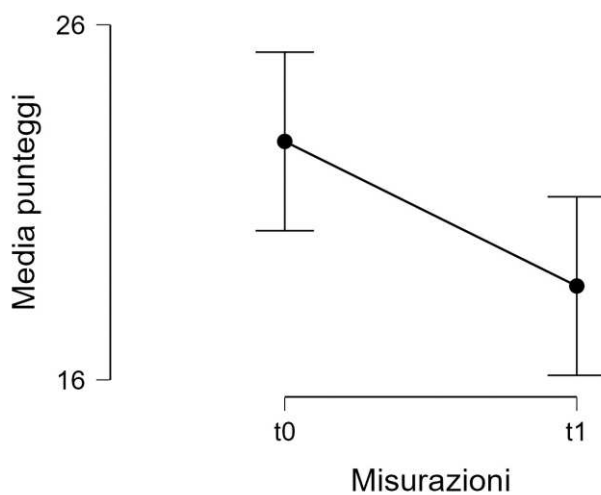


Figura 3.2. Analisi grafica del confronto a inizio (t0) e fine (t1) trattamento rispetto al punteggio relativo alle ossessioni del Y-BOCS

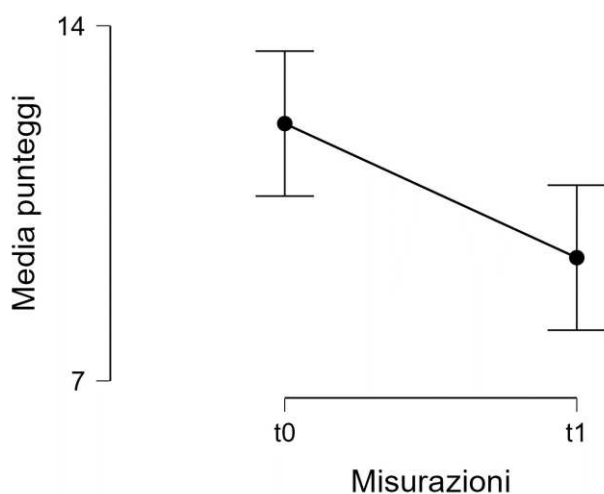
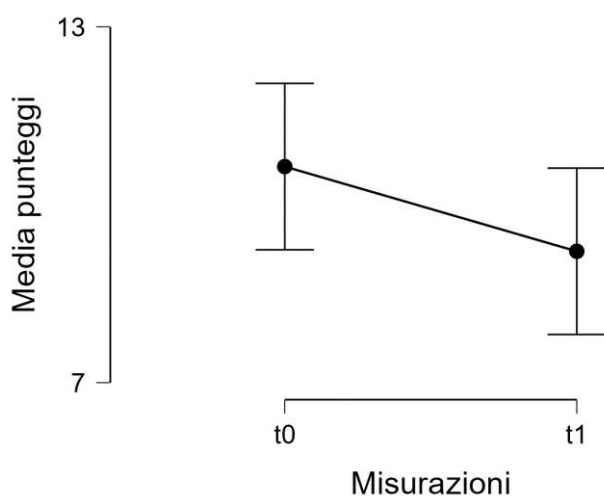


Figura 3.3. Analisi grafica del confronto a inizio (t0) e fine (t1) trattamento rispetto al punteggio relativo alle compulsioni del Y-BOCS



La prima ipotesi è risultata essere confermata. La diminuzione media è statisticamente significativa sia nel punteggio totale che in entrambi i parziali. Si evidenzia un *effect size* medio per il punteggio totale (0.331) e per il sottotale relativo alle ossessioni (0.389), e un *effect size* piccolo rispetto al sottotale relativo alle compulsioni (0.268).

3.3.3 Analisi 2: Confronto tra gruppi rispetto al CGI-I

Rispetto alla gravità della sintomatologia alla baseline, valutata per mezzo dell'item CGI-S, non è emersa una differenza significativa tra i punteggi dei due gruppi, come evidenziato nella Tabella 3.4.

Tabella 3.4

	Statistica	z	p	Effect size
CGI-S	W=278.500	1.852	0.0064	-

Relativamente al CGI-I, a livello descrittivo è stato evidenziato un punteggio medio di 2.267 (0.594) per il gruppo che si è sottoposto al trattamento sperimentale, e di 1.563 (1.014) per il gruppo che ha seguito il trattamento standard.

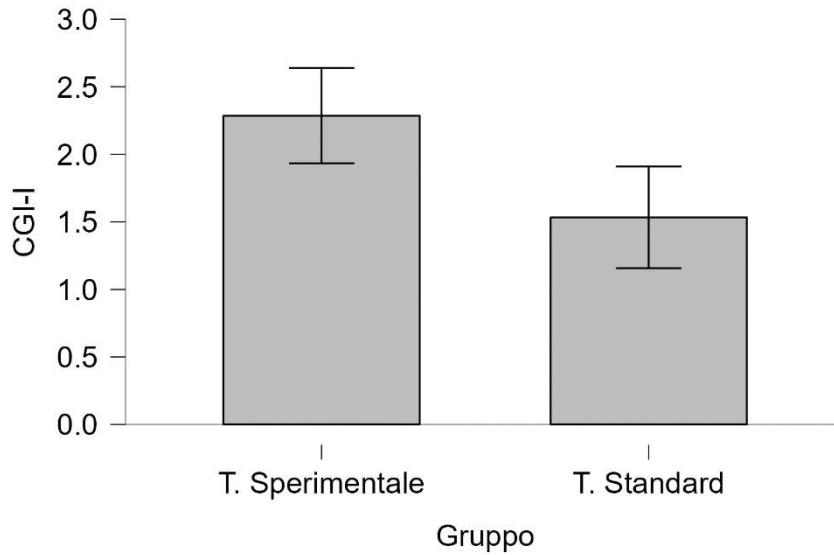
Si è proceduto quindi a verificare l'ipotesi che il gruppo di chi ha sostenuto il trattamento sperimentale presenti un punteggio medio statisticamente più elevato rispetto a quello del gruppo dei pazienti che hanno seguito il protocollo standard.

La Tabella 3.5 riporta il risultato del confronto effettuato tra le due condizioni; la Figura 2 illustra graficamente il risultato.

Tabella 3.5

	Statistica	z	p	Effect size
CGI-I	W=332.500	2.366	0.009	0,357

Figura 2. Analisi grafica del confronto rispetto al CGI-I le tra il gruppo di trattamento sperimentale (T.Sperimentale) e il gruppo di trattamento standard (T. Standard).



La seconda ipotesi dello studio è stata confermata dal valore p-value inferiore a 0.05. Ne deriva che il punteggio di miglioramento medio del gruppo di trattamento sperimentale è statisticamente più elevato rispetto a quello del gruppo di trattamento standard, con un effect size medio (0,357).

3.4 Discussione

Il primo obiettivo della presente ricerca consisteva nel confrontare la sintomatologia ossessivo compulsiva a inizio ricovero e a fine trattamento, per verificare in modo esplorativo l'efficacia di un trattamento multimodale che comprendesse la tripletta di terapia cognitivo comportamentale breve, farmacologia e rTMS.

In letteratura diversi studi hanno supportato l'efficacia della combinazione dei trattamenti già approvati con le nuove tecniche stimolazione cerebrale non invasiva (Cocchi et al., 2018; Huang et al., 2022). In particolare, nel caso del DOC l'utilizzo della rTMS come trattamento singolo è stato considerato efficace in tutte le recenti metanalisi, e in alcuni studi esplorativi i risultati ipotizzano l'efficacia anche della combinazione sia con la psicoterapia che con i farmaci (Huang et al., 2022). I risultati del presente studio concordano con quanto emerso nello studio esplorativo di Huang e colleghi nel 2022, dal momento che è stato evidenziato un sostanziale miglioramento della sintomatologia al termine del trattamento sperimentale. In particolare, il miglioramento più ampio è stato registrato per la sintomatologia ossessiva, per cui si può ipotizzare che la stimolazione rTMS applicata alla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra con protocollo inibitorio possa essere più appropriata per la riduzione dei sintomi ossessivi, in aggiunta alla psicoterapia cognitivo comportamentale e alla farmacologia.

Il secondo obiettivo prevedeva il confronto tra il gruppo di pazienti che aveva seguito il percorso di cura standard e il gruppo di pazienti che si era sottoposto anche al ciclo di sedute di rTMS, relativamente al cambiamento del quadro clinico generale. Si era ipotizzato un miglioramento superiore delle condizioni di chi si è sottoposto al trattamento sperimentale, a sostegno della tesi di una sinergia negli effetti (Kellner, 2022).

L'analisi ha fornito supporto alla tesi, evidenziando una correlazione fra miglioramento e trattamento scelto. In particolare, è emerso che chi si è sottoposto anche alla rTMS abbia tratto maggior sollievo dal percorso terapeutico rispetto a chi ha seguito il trattamento standard.

Questo risultato supporta l'idea della sinergia degli effetti dei trattamenti, per cui l'effetto del trattamento rTMS andrebbe ad aumentare l'efficacia degli altri trattamenti (Kellner, 2022).

La presente ricerca è caratterizzata da alcuni limiti. Infatti, La ridotta numerosità del campione non ha permesso la generalizzazione dei dati alla popolazione e potrebbe aver influito sui risultati. In più, il numero di partecipanti non ha reso possibile il confronto tra trattamenti rispetto ad altre variabili come l'età e il sesso. Inoltre, non è stato possibile confrontare i trattamenti specificatamente rispetto alla sintomatologia ossessivo compulsiva, dal momento che non è stato somministrato il questionario Y-BOCS agli individui che hanno seguito il protocollo tradizionale.

Infine, non si è disposto di elementi per confrontare la sede scelta per la stimolazione con altre aree cerebrali che in letteratura hanno già riscontrato diverso supporto empirico, quali l'altro lato della corteccia prefrontale dorsolaterale e l'area premotoria (Fitzsimmons et al. 2022; Liang et al., 2021; Perera et al., 2021).

Per quanto riguarda le prospettive future, si auspica di condurre la ricerca su un campione più ampio e omogeneo per una maggiore solidità dei risultati, e per permettere l'indagine di ulteriori variabili, come eventuali differenze tra i generi, o relativamente all'età, il livello di istruzione o la professione.

Inoltre, si considera necessario ripetere lo studio confrontando più protocolli rTMS abbinati a psicoterapia e farmacologia, allo scopo di contribuire a far luce sulle migliori opzioni di cura da offrire.

3.5 Conclusioni

Il presente studio è stato condotto al fine di contribuire a livello esplorativo al filone di ricerca che indaga protocolli di trattamento più efficaci per il disturbo ossessivo compulsivo, verificando l'effetto che potrebbero sortire le recenti metodologie sviluppate nel campo delle neuroscienze.

Tra di esse, la rTMS è considerata una delle più promettenti, dunque, ci si augura di aver fornito spunto per ulteriori approfondimenti.

Bibliografia

Abramowitz, J. S., Blakey, S. M., Reuman, L., & Buchholz, J. L. (2018). New directions in the cognitive-behavioral treatment of OCD: Theory, research, and practice. *Behavior Therapy*, 49(3), 311-322.

Abramowitz, J. S., & Jacoby, R. J. (2014). Obsessive-compulsive disorder in the DSM-5. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 21(3), 221.

Albert, U., De Ronchi, D., Maina, G., & Pompili, M. (2019). Suicide risk in obsessive-compulsive disorder and exploration of risk factors: a systematic review. *Current neuropharmacology*, 17(8), 681-696.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Washington DC: American Psychiatric Association.

Becker, J. P., Paixão, R., Silva, S., Quartilho, M. J., & Custódio, E. M. (2019). Dynamic psychotherapy: the therapeutic process in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Behavioral Sciences*, 9(12), 141.

Bolognini, N., & Vallar, G. (2015). *Stimolare il cervello. Manuale di stimolazione cerebrale non invasiva* (pp. 1-224). il Mulino.

Brakoulias, V., Starcevic, V., Belloch, A., Brown, C., Ferrao, Y. A., Fontenelle, L. F., ... & Viswasam, K. (2017). Comorbidity, age of onset and suicidality in obsessive-compulsive disorder (OCD): an international collaboration. *Comprehensive psychiatry*, 76, 79-86.

Brander, G., Perez-Vigil, A., Larsson, H., & Mataix-Cols, D. (2016). Systematic review of environmental risk factors for obsessive-compulsive disorder: a proposed roadmap from association to causation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 65, 36-62.

Cameron, D. H., Streiner, D. L., Summerfeldt, L. J., Rowa, K., McKinnon, M. C., & McCabe, R. E. (2019). A comparison of cluster and factor analytic

techniques for identifying symptom-based dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 278, 86-96.

Cheng, Y. F., Chen, V. C. H., Yang, Y. H., Chen, K. J., Lee, Y. C., & Lu, M. L. (2019). Risk of schizophrenia among people with obsessive-compulsive disorder: A nationwide population-based cohort study. *Schizophrenia Research*, 209, 58-63.

Chien, W. T., Tse, M. K., Chan, H. Y., Cheng, H. Y., & Chen, L. (2022). Is mindfulness-based intervention an effective treatment for people with obsessive-compulsive disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 32, 100712.

Cocchi, L., Zalesky, A., Nott, Z., Whybird, G., Fitzgerald, P. B., & Breakspear, M. (2018). Transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a focus on network mechanisms and state dependence. *NeuroImage: Clinical*, 19, 661-674.

Del Casale, A., Sorice, S., Padovano, A., Simmaco, M., Ferracuti, S., Lamis, D. A., ... & Pompili, M. (2019). Psychopharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Current neuropharmacology*, 17(8), 710-736.

Dell'Osso, B., & Di Lorenzo, G. (Eds.). (2020). *Non invasive brain stimulation in psychiatry and clinical neurosciences* (No. 179972). Springer.

Doron, G. (2020). Self-vulnerabilities, attachment and obsessive compulsive disorder (OCD) symptoms: Examining the moderating role of attachment security on fear of self. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 27, 100575.

Ezawa, I. D., & Hollon, S. D. (2023). Cognitive restructuring and psychotherapy outcome: A meta-analytic review. *Psychotherapy*.

Ferrando, C., & Selai, C. (2021). A systematic review and meta-analysis on the effectiveness of exposure and response prevention therapy in the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 31, 100684.

Fineberg, N. A., Hengartner, M. P., Bergbaum, C. E., Gale, T. M., Gamma, A., Ajdacic-Gross, V., ... & Angst, J. (2013). A prospective population-based cohort

study of the prevalence, incidence and impact of obsessive-compulsive symptomatology. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 17(3), 170-178.

Fineberg, N. A., Hollander, E., Pallanti, S., Walitza, S., Grünblatt, E., Dell'Osso, B. M., ... & Menchon, J. M. (2020). Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: a position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *International clinical psychopharmacology*, 35(4), 173.

Fitzsimmons, S. M., van der Werf, Y. D., van Campen, A. D., Arns, M., Sack, A. T., Hoogendoorn, A. W., ... & van den Heuvel, O. A. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and pairwise/network meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 302, 302-312.

Gao, J., Zhou, Y., Yang, X., Luo, J., Meng, F., Zheng, D., & Li, Z. (2019). Abnormalities within and beyond the cortico-striato-thalamo-cortical circuitry in medication-free patients with OCD revealed by the fractional amplitude of low-frequency fluctuations and resting-state functional connectivity. *Neuroscience Letters*, 712, 134449.

Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., ... & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*, 46(11), 1006-1011.

Guy, W. (1976). *Clinical global impressions scale*. Psychiatry.

Hayes, S., Strosahl, K. D., & Wilson, K. (2012). *Acceptance and Commitment Therapy: Second addition, the process and practice of mindful change*. New york: Guilford.

Hirschtritt, M. E., Bloch, M. H., & Mathews, C. A. (2017). Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment. *Jama*, 317(13), 1358-1367.

Horvath, J. C., Mathews, J., Demitrack, M. A., & Pascual-Leone, A. (2010). The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (45), e2345.

Huang, Y., Yang, H., Zhu, C., Jiang, X., Zhu, W., Liang, Y., ... & Tang, W. (2022). An Exploratory Study of a Novel Combined Therapeutic Modality for Obsessive-Compulsive Disorder. *Brain Sciences*, 12(10), 1309.

Hunt, C. (2020). Differences in OCD symptom presentations across age, culture, and gender: A quantitative review of studies using the Y-BOCS symptom checklist. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 26, 100533.

Jalal, B., Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2023). Obsessive-compulsive disorder: Etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. *Brain and Behavior*, e3000.

Kellner, M. (2022). Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*.

Law, C., & Boisseau, C. L. (2019). Exposure and response prevention in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current perspectives. *Psychology research and behavior management*, 1167-1174.

Levit, A. (2023). History and future directions of rTMS for treatment of depressive disorders. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal*.

Liang, K., Li, H., Bu, X., Li, X., Cao, L., Liu, J., ... & Huang, X. (2021). Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Translational psychiatry*, 11(1), 332.

Marazziti, D., Pozza, A., Avella, M. T., & Mucci, F. (2020). What is the impact of pharmacotherapy on psychotherapy for obsessive-compulsive disorder?. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(14), 1651-1654.

Mathes, B. M., Morabito, D. M., & Schmidt, N. B. (2019). Epidemiological and clinical gender differences in OCD. *Current psychiatry reports*, 21, 1-7.

Melchior, K., van der Heiden, C., Deen, M., Mayer, B., & Franken, I. H. (2023). The effectiveness of metacognitive therapy in comparison to exposure and

response prevention for obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 36, 100780.

Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in cognitive sciences*, 16(1), 43-51.

Nezgovorova, V., Reid, J., Fineberg, N. A., & Hollander, E. (2022). Optimizing first line treatments for adults with OCD. *Comprehensive Psychiatry*, 115, 152305.

Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. (1997). Cognitive assessment of obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 35(7), 667-681.

Ong, C. W., Clyde, J. W., Bluett, E. J., Levin, M. E., & Twohig, M. P. (2016). Dropout rates in exposure with response prevention for obsessive-compulsive disorder: What do the data really say?. *Journal of anxiety disorders*, 40, 8-17.

Pauls, D. L. (2022). The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues in clinical neuroscience*.

Perera, M. P. N., Mallawaarachchi, S., Miljevic, A., Bailey, N. W., Herring, S. E., & Fitzgerald, P. B. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of randomized, sham-controlled trials. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(10), 947-960.

Philip, J., & Cherian, V. (2021). Acceptance and commitment therapy in the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A systematic review. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 28, 100603.

Pinel, J. P. (2007). *Psicobiologia* (pp. 35-93). Bologna: Il Mulino.

Raines, A. M., Oglesby, M. E., Allan, N. P., Mathes, B. M., Sutton, C. A., & Schmidt, N. B. (2018). Examining the role of sex differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Psychiatry research*, 259, 265-269.

Rapinesi, C., Kotzalidis, G. D., Ferracuti, S., Sani, G., Girardi, P., & Del Casale, A. (2019). Brain stimulation in obsessive-compulsive disorder (OCD): a systematic review. *Current neuropharmacology*, 17(8), 787-807.

Rasmussen, A. R., & Parnas, J. (2022). What is obsession? Differentiating obsessive-compulsive disorder and the schizophrenia spectrum. *Schizophrenia research*, 243, 1-8.

Reid, J. E., Laws, K. R., Drummond, L., Vismara, M., Grancini, B., Mpavaenda, D., & Fineberg, N. A. (2021). Cognitive behavioural therapy with exposure and response prevention in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Comprehensive psychiatry*, 106, 152223.

Robbins, T. W., Vaghi, M. M., & Banca, P. (2019). Obsessive-compulsive disorder: puzzles and prospects. *Neuron*, 102(1), 27-47.

Sarmiento, C. I., San-Juan, D., & Prasath, V. B. S. (2016). Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers. *Psychological medicine*, 46(15), 3259-3261.

Schlaug, G., & Renga, V. (2008). Transcranial direct current stimulation: a noninvasive tool to facilitate stroke recovery. *Expert review of medical devices*, 5(6), 759-768.

Sinopoli, V. M., Burton, C. L., Kronenberg, S., & Arnold, P. D. (2017). A review of the role of serotonin system genes in obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 372-381.

Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., Salazar de Pablo, G., ... & Fusar-Poli, P. (2022). Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular psychiatry*, 27(1), 281-295.

Song, Y., Li, D., Zhang, S., Jin, Z., Zhen, Y., Su, Y., ... & Li, X. (2022). The effect of exposure and response prevention therapy on obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 114861.

Storch, E. A., De Nadai, A. S., Do Rosário, M. C., Shavitt, R. G., Torres, A. R., Ferrão, Y. A., ... & Fontenelle, L. F. (2015). Defining clinical severity in adults with obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*, 63, 30-35.

Taylor, S., Asmundson, G. J., & Jang, K. L. (2016). Etiology of obsessions and compulsions: General and specific genetic and environmental factors. *Psychiatry Research*, 237, 17-21.

Torres, A. R., Shavitt, R. G., Torresan, R. C., Ferrão, Y. A., Miguel, E. C., & Fontenelle, L. F. (2013). Clinical features of pure obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*, 54(7), 1042-1052.

Van Leeuwen, W. A., Van Wingen, G. A., Luyten, P., Denys, D., & Van Marle, H. J. F. (2020). Attachment in OCD: A meta-analysis. *Journal of anxiety disorders*, 70, 102187.

van Oudheusden, L. J., van de Schoot, R., Hoogendoorn, A., van Oppen, P., Kaarsemaker, M., Meynen, G., & van Balkom, A. J. (2020). Classification of comorbidity in obsessive-compulsive disorder: A latent class analysis. *Brain and behavior*, 10(7), e01641.

Veale, D., & Roberts, A. (2014). Obsessive-compulsive disorder. *Bmj*, 348, g2183.

Vivan, A. D. S., Rodrigues, L., Wendt, G., Bicca, M. G., Braga, D. T., & Cordioli, A. V. (2013). Obsessive-compulsive symptoms and obsessive-compulsive disorder in adolescents: a population-based study. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 36, 111-118.

Wheaton, M. G., Ward, H. E., Silber, A., McIngvale, E., & Björgvinsson, T. (2021). How is the COVID-19 pandemic affecting individuals with obsessive-compulsive disorder (OCD) symptoms?. *Journal of Anxiety Disorders*, 81, 102410.

Wilhelm, S., Berman, N. C., Keshaviah, A., Schwartz, R. A., & Steketee, G. (2015). Mechanisms of change in cognitive therapy for obsessive compulsive disorder: Role of maladaptive beliefs and schemas. *Behaviour research and therapy*, 65, 5-10.

World Health Organization. (1999). The “newly defined” burden of mental problems. *Fact Sheets*, 217.