



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

**DOTTORATO DI RICERCA IN
DOTTORATO TOSCANO DI NEUROSCIENZE
CICLO XXX**

COORDINATORE Prof. Renato Corradetti

**STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA: UNA
TERAPIA INDIVIDUALIZZATA NELLE FORME RESISTENTI
DEI DISTURBI DELLA CONNETTIVITA' PSICHIATRICI.**

Settore Scientifico Disciplinare MED/25

Dottorando

Dott.ssa Anna Marras

Tutore

Prof. Stefano Pallanti

Coordinatore

Prof. Renato Corradetti

Anni 2014/2017

INDICE

Ringraziamenti.....	3
Capitolo I. Introduzione.....	4
1.1 <i>Disturbi psichiatrici come disturbi della connettività cerebrale.....</i>	<i>4</i>
1.2 <i>Individualizzazione dei trattamenti e strumenti terapeutici RDoC-based.....</i>	<i>7</i>
1.3 <i>La stimolazione magnetica transcranica: meccanismo d'azione ed effetti neurobiologici.....</i>	<i>10</i>
1.4 <i>Stato dell'arte: impiego della rTMS nei disturbi della connettività psichiatrici.....</i>	<i>13</i>
1.5 <i>Obiettivi della tesi.....</i>	<i>19</i>
Capitolo II. Materiali e metodi.....	21
2.1 <i>Partecipanti.....</i>	<i>21</i>
2.2 <i>Procedure.....</i>	<i>25</i>
2.3 <i>Assessment alla baseline e ai follow-up.....</i>	<i>27</i>
2.4 <i>Misure di outcome.....</i>	<i>27</i>
2.5 <i>Analisi dei dati e statistiche.....</i>	<i>29</i>
Capitolo III. Risultati.....	30
3.1 <i>Gruppo DOC.....</i>	<i>30</i>
3.2 <i>Gruppo MDD/BIP.....</i>	<i>37</i>
3.3 <i>Sicurezza e tollerabilità del trattamento.....</i>	<i>41</i>
Capitolo IV. Discussione e conclusioni.....	42
4.1 <i>Discussione.....</i>	<i>42</i>
4.2 <i>Gruppo DOC.....</i>	<i>43</i>
4.3 <i>Gruppo MDD/BIP.....</i>	<i>45</i>
4.4 <i>Conclusioni.....</i>	<i>47</i>
4.5 <i>Limiti e considerazioni future.....</i>	<i>51</i>
Bibliografia.....	53

Ringraziamenti

A conclusione del percorso di studio e di ricerca di questi tre anni, i miei ringraziamenti sono rivolti a tutti coloro che hanno permesso la realizzazione della ricerca oggetto della presente tesi, che rappresenta tuttavia solo una porzione di quanto ho avuto modo di imparare.

Il primo, doveroso ma soprattutto profondamente sentito, ringraziamento è al Prof. Stefano Pallanti, tutor del mio percorso di Dottorato ma prima di tutto ottimo *insegnante*, che è stato in grado di lasciare impresso un metodo di approccio alla realtà, che va ben oltre lo studio. Grazie per aver sempre trovato il modo giusto di motivarmi, per avermi trasmesso la passione per il lavoro e la ricerca, e la volontà e la capacità di superare gli ostacoli durante il lavoro e da questi trovare proprio gli spunti più interessanti.

Grazie ai Professori e professionisti che ho avuto modo di incontrare e conoscere in questi anni: da ognuno di voi ho imparato qualcosa di indispensabile, non soltanto per la mia carriera ma anche a livello umano.

Grazie a tutto il gruppo di ricerca e di lavoro con cui ho condiviso questi anni: ai colleghi che mi hanno sempre supportato (e sopportato) nei fisiologici momenti di scoraggiamento e di nervosismo e con cui ho condiviso i momenti più belli, divertenti e rilassati di questo percorso. Un ringraziamento particolare alla Dr.ssa Salerno per l'aiuto indispensabile nell'analisi dei dati e per aver trovato sempre un momento libero da dedicarmi, anche nei giorni più frenetici.

Il più importante ringraziamento, infine, a tutte le persone che appartengono alla mia vita privata e familiare, la cui presenza è stata per me indispensabile ogni giorno. Non è parte del mio carattere condividere pubblicamente il mio profondo affetto, amore e stima verso chi mi è accanto ogni giorno, ma ognuno di voi ha un posto speciale nella mia testa e nel mio cuore.

Capitolo I

Introduzione

1.1 Disturbi psichiatrici come disturbi della connettività cerebrale

I concetti di connettività cerebrale e di neuroplasticità sono fondamentali e strettamente correlati nell'ambito delle Neuroscienze. Il termine “connettività cerebrale” fa riferimento ai *patterns* di collegamento strutturali e funzionali tra le singole unità del sistema nervoso (neuroni, popolazioni neuronali o specifiche regioni cerebrali) – (Sporns, 2010), mentre il termine neuroplasticità si riferisce alle dinamiche e alle modifiche evolutive che avvengono in tali *patterns*.

Gli attuali modelli di malattia concettualizzano i sintomi come fenomeni multidimensionali interattivi (Jablonski, 2007) che riflettono una disfunzione nei circuiti neurali che si esprime a livello comportamentale. Secondo tale impostazione i disturbi psichiatrici possono essere definiti come *brain disorders*, ovvero “disturbi biologici a carico di specifici circuiti cerebrali implicati nei domini cognitivi, emotivi e comportamentali” (Insel, 2013): quindi disturbi della connettività cerebrale.

Ciò rappresenta l'assunto di base del progetto Research Domain Criteria (RDoC), lanciato dal National Institute of Mental Health (NIMH, 2008) e proposto come cornice di riferimento per la ricerca in ambito psichiatrico e avente lo scopo di “sviluppare, ai fini di ricerca, una nuova classificazione dei disturbi mentali basata sulle dimensioni osservabili del comportamento e su misure neurobiologiche” (Cuthbert, 2014). Esso incorpora i contributi provenienti dalla genetica, dalle neuroscienze e dalle scienze del comportamento, per superare gli attuali limiti dei sistemi di classificazione. È infatti sempre più evidente come le attuali categorie diagnostiche siano incapaci di allinearsi alle evidenze derivanti dalla ricerca neuroscientifica, e di riflettere i meccanismi neurobiologici disfunzionali sottostanti alla sintomatologia (Insel & Cuthbert, 2010).

Le disfunzioni nella connettività possono essere identificate *in vivo* mediante tecniche quali il neuroimaging funzionale, l'analisi genetica e le tecniche elettrofisiologiche; il passo successivo è la mappatura dei correlati cognitivi, comportamentali, genetici e

neurofunzionali, utili all'individuazione di biomarcatori per l'ottimizzazione della diagnosi e della gestione clinica. Questo *shift* paradigmatico vede le sue origini già nel 2005, con lo studio di Helen Mayberg (Mayberg et al., 2005) che mette per la prima volta in relazione l'efficacia di un trattamento con i suoi effetti a livello di circuiti neurali. Lo studio rappresenta il *proof-of-concept* del coinvolgimento dell'area subgenuale (Brodmann Area 25 – BA25) (Figura 1) nella depressione, evidenziando come qualsiasi trattamento efficace sulla sintomatologia depressiva coinvolga la BA25.

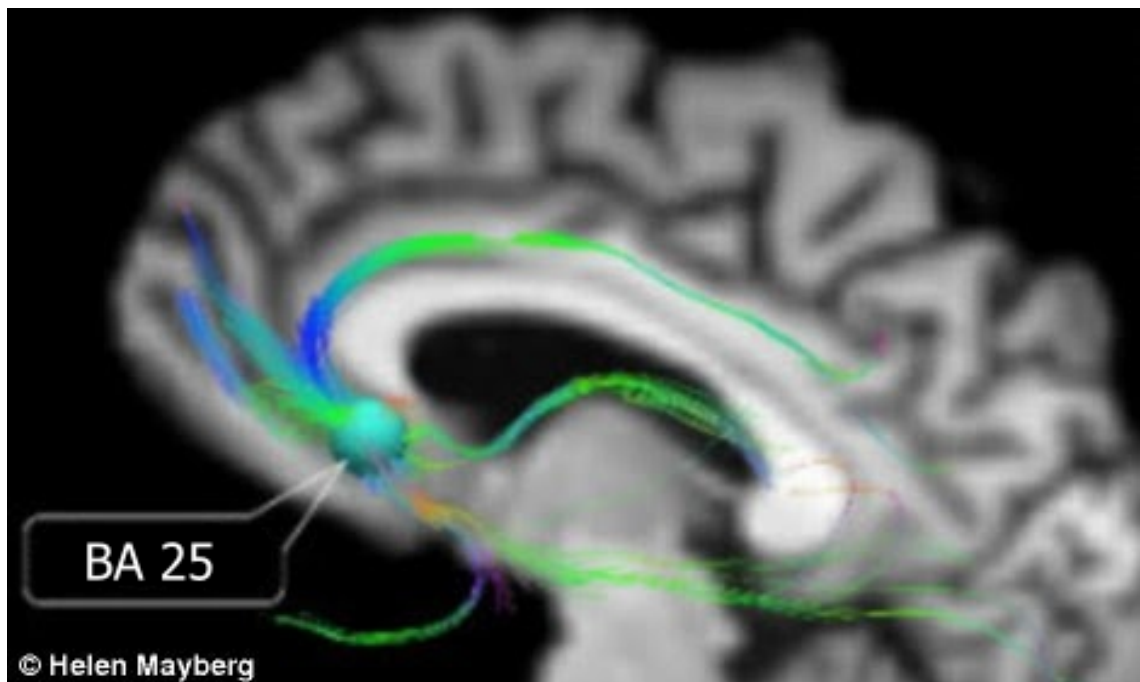


Figura 1. Brodmann Area 25 (Adattata da Mayberg et al., 2005).

Pertanto, ragionare in termini RDoC implica adottare un approccio traslazionale, in cui il primo passo è l'identificazione di una serie di funzioni comportamentali di base (ad es. paura, memoria, attenzione, arousal) e dei loro correlati a livello di sistemi neurali. Conseguentemente, la psicopatologia si configura in termini di disfunzioni di vario tipo e vario grado in specifici sistemi neurali, investigabili sulla base di molteplici e integrate unità di analisi. Ciò determina una fondamentale modifica nel ragionamento diagnostico, guidato dalla domanda “qual è la distribuzione normale di una certa caratteristica? Qual è il sistema neurale responsabile dell'implementazione di questa funzione? E come possiamo comprendere, a diversi livelli riguardanti i meccanismi, cos'è responsabile dello sviluppo di tale disregolazione o disfunzione lungo un continuum dimensionale da normale ad anomalo?” (Bechtel, 2007).

Nella pratica, questo si traduce nella creazione di una matrice bi-dimensionale (Figura 2) che riporta nelle righe una serie di costrutti psicologici dimensionali rilevanti nel comportamento umano e nei disturbi psichiatrici, raggruppati in domini che riflettono i principali sistemi di emozione, cognizione, motivazione e comportamento sociale. Nelle colonne sono invece riportati i metodi attraverso cui sono indagati tali costrutti, ovvero le unità di analisi, ordinate gerarchicamente dal livello genetico a quello dei paradigmi per l'*assessment*.

Domini/Costrutti	Unità di analisi							
	Geni	Molecole	Cellule	Fisiopatologia	Circuiti	Comportamenti	Self-report	Paradigmi
Sistemi a valenza negativa (Paura, Ansia, Minaccia sostenuta, Perdita, Frustrazione)								
Sistemi a valenza positiva (Motivazione, Gratificazione, Automatismi)								
Sistemi cognitivi (Attenzione, Percezione, Memoria, Linguaggio, Controllo Cognitivo)								
Sistemi per i processi sociali (Attaccamento, Comunicazione sociale, Percezione e comprensione del sé e degli altri)								
Sistemi di autoregolazione (Arousal, Ritmi circadiani, Sonno-veglia)								

Figura 2. La matrice Research Domain Criteria (RDoC).

Tuttavia, un approccio clinico basato unicamente sul sistema RDoC può apparire insufficiente: se il primo obiettivo di un sistema di classificazione è l'utilità clinica, c'è ancora molta strada da fare perché la classificazione RDoC possa a tutti gli effetti sostituire quelli attualmente impiegati. Disponiamo ancora di troppi pochi dati relativi alla genetica e alla patofisiologia di gran parte dei disturbi psichiatrici per poter essere in grado di mappare precisamente le relazioni cervello-comportamento. Certamente, adottare un approccio dimensionale, come nella scala di valutazione dei sintomi trasversali del DSM-5 (DSM-5 Self-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure;

APA, 2013) che valuta i cluster sintomatologici trasversalmente rilevanti alle categorie diagnostiche *clinically-based*, rappresenta già un passo in questa direzione.

Riguardo alle ripercussioni sulla pratica clinica del RDoC, parafrasando T. Insel e B. Cuthbert (2010), “la riprova sarà data dall’accuratezza con cui i nuovi parametri molecolari e neurobiologici saranno in grado di predire la prognosi o la risposta al trattamento. Se un polimorfismo BDNF identificherà i soggetti con sindromi ansiose che non rispondono alla terapia comportamentale, se un *copy number variant* definirà una forma di psicosi con alti tassi di remissione, se le tecniche di neuroimaging evidenzieranno un sottotipo di disturbo dell’umore che risponde stabilmente al litio, allora il RDoC rappresenterà un sistema di classificazione in grado di migliorare l’esito di un disturbo”.

1.2 Individualizzazione dei trattamenti e strumenti terapeutici RDoC-based

I limiti di sistemi nosografici, quali il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5; APA, 2013), derivano da un approccio alle categorie diagnostiche basato sull’*inter-rater reliability* piuttosto che su misure oggettive e obiettivabili. Parafrasando Thomas Insel, direttore del National Institute of Mental Health (NIMH) fino al 2015, “la forza di ciascuna edizione del DSM, è stata la sua *reliability* (affidabilità). La debolezza è stata la sua mancanza di validità.” (Insel, 2013).

Le conseguenze di questo tipo approccio sono evidenti tanto a livello diagnostico, con la presenza di numerosi quadri “misti” o atipici che poco informano il clinico, quanto a livello terapeutico: mancano in Psichiatria trattamenti specifici e individualizzati, sviluppati sulla base della patofisiologia di un disturbo.

È emblematico quanto riportato di recente relativamente allo sviluppo dei trattamenti psicofarmacologici (Wong et al., 2010): “in media, uno psicofarmaco immesso sul mercato è efficace per circa la metà dei pazienti che lo assumono. Una delle ragioni di questo scarso tasso di risposta è da ricercarsi nel raggruppamento artificiale sotto l’etichetta di uno stesso disturbo di una serie di sindromi eterogenee caratterizzate da meccanismi patofisiologici differenti. [...] Incrementando la comprensione dei meccanismi sottostanti ad un disturbo e identificando il trattamento adatto ad uno specifico paziente, potremmo abbandonare un approccio *one-size-fits-all* a favore di uno personalizzato e migliorare così il rapporto rischio-beneficio per i pazienti”.

Ciò che è già avvenuto in altre specialità mediche, ovvero il superamento delle categorie diagnostiche e farmacologiche ed il riconoscimento del fenotipo esteso delle singole forme, è quanto deve essere ancora implementato in ambito psichiatrico. Ad esempio, da oltre dieci anni sono state identificate forme poligenetiche del diabete di tipo II, in cui ciascun locus genetico contribuisce solo in piccola parte a determinare il rischio di malattia (O’Rahilly et al., 2005). E le specifiche mutazioni genetiche sono state correlate alla risposta ai trattamenti farmacologici per il disturbo, evidenziando che, ad esempio, i soggetti con polimorfismi del trasportatore OCT1 hanno una ridotta risposta alla metformina (Shu et al., 2007). Allo stesso modo, nell’ambito delle patologie cardiovascolari, la farmacogenomica ha permesso di evidenziare predittori genetici per il dosaggio di warfarin (Voora et al., 2005) e la metabolomica e proteomica sono state applicate per discriminare tra lo stato di sindrome coronarica acuta nell’infarto miocardico e nell’angina instabile (Mateos-Càceres et al., 2004; Sabatine et al., 2005). Pertanto, scindere in disturbi eterogenei entità diagnostiche considerate uniche sulla base della loro presentazione clinica o, viceversa, identificare la comune eziologia di quadri diagnostici apparentemente distinti (Insel & Cuthbert, 2010), è funzionale all’identificazione di nuovi target terapeutici e ad una loro ottimizzazione per specifici sottotipi di una stessa condizione o in presenza di comorbidità.

Lo sviluppo di protocolli individualizzati di trattamento è in poche parole il perseguimento di una *precision medicine* in Psichiatria, cioè il ricorso ad una sempre maggior specificazione delle caratteristiche genetiche, epigenetiche, molecolari, cellulari e ambientali per definire i pattern individuali di malattia e sviluppare, di conseguenza, trattamenti sempre più individualizzati (National Research Council, 2011). In pratica, significa adottare il modello di ricerca che ha condotto, ad esempio, a comprendere i meccanismi genetici associati alla fibrosi cistica (l’individuazione di circa 1500 mutazioni genetiche a carico del gene CFTR che danno luogo a diversi quadri di gravità della patologia) o alla sindrome di Rett (l’identificazione di mutazioni del gene MECP2, che determinano alterazioni nelle cellule del locus coeruleus, causa dei bassi livelli di norepinefrina osservati nel disturbo).

Piuttosto che identificare come fattore causale di un disturbo psichiatrico una singola area cerebrale affetta da alterazioni, la ricerca nell’ambito del *neuroimaging* ci mostra come nella maggior parte dei casi questi siano associati ad alterazioni distribuite in un ampio network (Fornito & Harrison, 2012). Essi emergono più probabilmente da disfunzioni nelle connessioni tra più sistemi neurali anziché da lesioni di specifiche aree

cerebrali (*ibidem*). Per questo motivo, lo sviluppo dei trattamenti deve necessariamente riflettere questa impostazione, tanto nella terapia psicofarmacologica quanto nei trattamenti interventistici.

A livello farmacologico, l'introduzione di una nuova forma di classificazione denominata *Neuroscience based Nomenclature* (NbN – Zohar et al., 2015) rappresenta il tentativo di superare la visione categoriale dei farmaci (benzodiazepine, triciclici, ecc.) per descrivere invece ogni agente farmacologico sulla base del suo meccanismo d'azione, indicazioni d'uso, efficacia ed effetti collaterali e neurobiologia. Si abbandonano così le etichette che rimandano alla presunta azione del farmaco (“antidepressivi”, “antipsicotici”, “ansiolitici”) per privilegiare il riconoscimento dei neurotrasmettitori target e del circuito neurale su esso cui agisce; se ne riconosce l'effetto sulla sintomatologia non tanto mediante un meccanismo stereotipato quanto più attraverso la capacità di promuovere fenomeni neuroplastici e ri-organizzazione neurale. Si riconosce inoltre l'effetto del farmaco su determinate funzioni psichiche che sono espressione del disturbo e strettamente correlate ad uno specifico sintomo (Loonen & Stahl, 2010). Tuttavia, il percorso di sviluppo, sperimentazione e immissione sul mercato di un agente farmacologico che agisca in maniera specifica sulle dimensioni transnosografiche del RDoC è estremamente lungo. Assistiamo ancora all'impiego di trattamenti farmacologici non specifici, che non tengono conto della sotto-tipizzazione del disturbo o della presenza di comorbidità, soprattutto in quei pazienti che non rispondono o rispondono parzialmente ai trattamenti farmacologici di routine.

Particolarmente in queste popolazioni di pazienti, un approccio interventistico individualizzato consente invece di agire in maniera “sintomo-specifica” e “fase-specifica”, tenendo in considerazione gli aspetti neurofunzionali e le caratteristiche preminenti che caratterizzano il quadro clinico di uno specifico paziente.

L'identificazione dei circuiti cerebrali associati con determinati disturbi psichiatrici ed il riconoscimento dei cambiamenti comportamentali che derivano dalla manipolazione di tali circuiti (Sackeim & George, 2008; Silvanto & Pascual-Leone, 2012) rappresenta lo scopo ultimo della Psichiatria interventistica o “neuroterapeutica” (Camprodon et al., 2015) ed è condizione necessaria per l'implementazione di trattamenti individualizzati mediante le tecniche di neuromodulazione.

Definite come quella serie di procedure, con diversi gradi di invasività, atte a modulare l'attività di specifiche aree e circuiti cerebrali attraverso correnti elettriche, le tecniche di neuromodulazione rappresentano a tutti gli effetti strumenti terapeutici basati su un

approccio RDoC, che sostanziano una visione dei disturbi mentali centrata sulle disfunzioni dei circuiti cerebrali come cause prossimali. Il loro impiego muove, prima di tutto, dall'identificazione di uno o più circuiti neurali correlati alla specifica funzione in cui si riscontrano alterazioni. Questi rappresentano il target per la somministrazione di stimoli elettrici in grado di determinare un cambiamento funzionale del livello di attività corticale e dell'irrorazione di tali aree, fenomeni che a cascata danno luogo a cambiamenti duraturi (Higgins & George, 2009), attraverso la promozione di fenomeni di plasticità neuronale.

1.3 La stimolazione magnetica transcranica: meccanismo d'azione ed effetti neurobiologici

La stimolazione magnetica transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation – TMS) è una tecnica di neuromodulazione non invasiva, basata sul principio dell'induzione elettromagnetica, che permette di stimolare o inibire l'attività neuronale di specifiche aree cerebrali. L'induzione elettromagnetica, descritta per la prima volta nel 1831 da Michael Faraday, è quel fenomeno fisico per cui una variazione del campo magnetico all'interno di un circuito è in grado di indurre, nello stesso, una corrente elettrica. Una corrente elettrica passante entro una bobina metallica (coil) genera un campo elettromagnetico perpendicolare al flusso di corrente presente nella bobina. Posizionando un secondo conduttore (scalpo) entro il campo magnetico, viene indotta corrente in questo secondo mezzo. Si determina, pertanto, una corrente indotta, in grado di produrre dei potenziali di azione in neuroni eccitabili della corteccia (Figura 3). Il campo magnetico generato è di spessore abbastanza limitato e la sua intensità decresce all'aumentare della distanza: per questo motivo, la TMS è in grado di stimolare solamente la corteccia cerebrale (Marras, 2015).

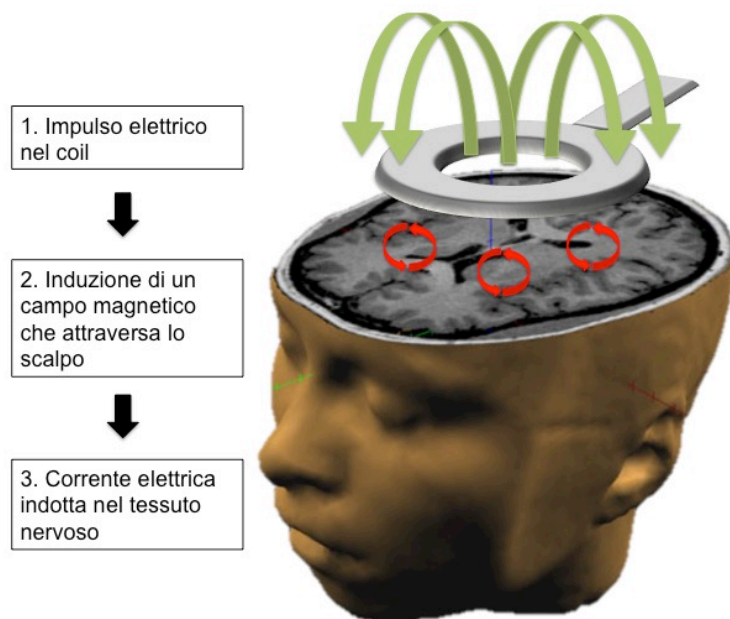


Figura 3. Meccanismo d'azione della Stimolazione Magnetica Transcranica. (Adattata da: Pallanti, 2015).

Gli effetti della TMS su una particolare regione cerebrale dipendono dall'interferenza generata dal passaggio di corrente elettrica e si distinguono in due tipi: effetti di attivazione (indurre/incrementare l'attività elettrica di un'area altrimenti inattiva/ipoattiva) ed effetti di inibizione (ridurre l'attività elettrica in corso in una determinata area). Gli effetti differenziali (e la loro durata) dipendono da una serie di parametri: la frequenza, l'intervallo tra due stimoli, la durata e l'intensità della stimolazione. Le tipologie di TMS sono tre: a impulso singolo (*single pulse*), a doppio impulso (*paired pulse*) e ripetitiva (*repetitive TMS – rTMS*) – (Marras, 2015). In questa sede, è di interesse unicamente la trattazione di quest'ultima (rTMS), poiché in virtù delle sue capacità di indurre modificazioni neuronali di lunga durata, essa rappresenta la tipologia impiegata a scopo terapeutico.

Brevemente, la rTMS consiste nella somministrazione ripetuta su una specifica area cerebrale di impulsi con una frequenza variabile tra 1 Hz e 50 Hz raggruppati in treni di durata variabile separati da intervalli di diversi secondi. I pattern di stimolazione con rTMS variano a seconda della combinazione dei suddetti parametri (Figura 4), che ne influenzano anche gli effetti.

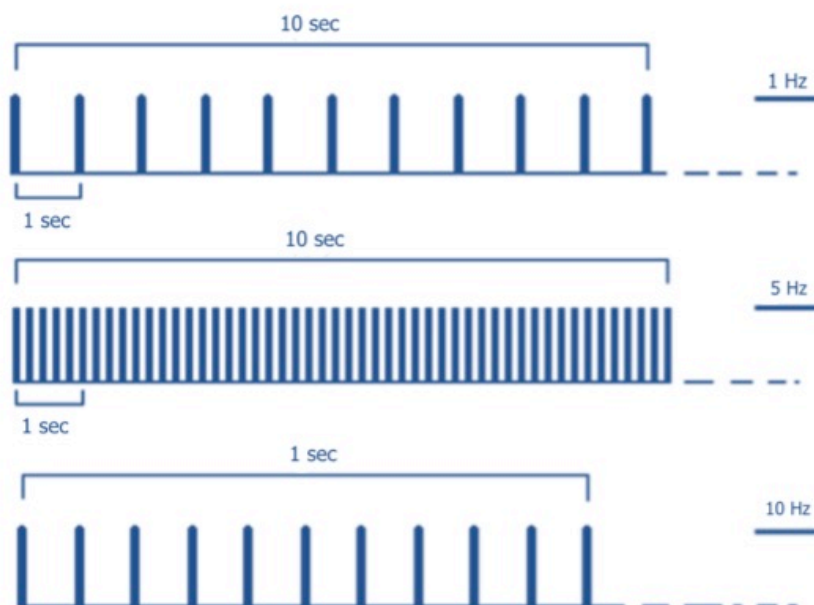


Figura 4. Pattern di stimolazione rTMS in base alla frequenza. (Adattata da: Rossi et al., 2009).

È generalmente accettato che la stimolazione a bassa frequenza (< 5 Hz) inibisce transitoriamente l'eccitabilità corticale, mentre quella ad alta frequenza (≥ 5 Hz) la facilita (Pascual-Leone et al., 1994; Chen et al., 1997), sebbene si riscontri una certa variabilità inter- e intra-individuale dipendente dal livello di eccitabilità corticale di base di un soggetto: ciò orienta verso l'ipotesi che gli effetti di inibizione corticale della rTMS dipendano più dai valori individuali alla *baseline* che dalla semplice frequenza di stimolazione (Daskalakis et al., 2006).

La modifica dell'eccitabilità corticale dipende da uno *shift* nel bilancio ionico nella popolazione di neuroni stimolati (Kuwabara et al., 2002), che si manifesta come una modifica della plasticità sinaptica. Vi è un generale accordo nel ritenere che i meccanismi responsabili degli effetti neuroplastici a lungo termine della rTMS siano quelli di *long-term potentiation* (LTP) e *long-term depression* (LTD).

Tuttavia, recenti contributi estendono tale interpretazione classica sui meccanismi terapeutici della rTMS, oltrepassando la dicotomia “bassa frequenza vs. alta frequenza”, identificando gli effetti a livello neurotrasmettitoriale, genetico e molecolare (Chervyakov et al., 2015) – (Figura 5). Infatti, sebbene l'efficacia clinica dei protocolli di stimolazione sia ampiamente documentata, soprattutto nella Depressione Maggiore, rimangono ancora da chiarire molteplici aspetti relativi ai meccanismi biologici responsabili degli effetti terapeutici, soprattutto di quelli a lungo termine, i quali

risentono ampiamente di fattori legati all'influenza della patologia sulla neuroplasticità, al trattamento farmacologico, nonché all'età e al genere dei soggetti.

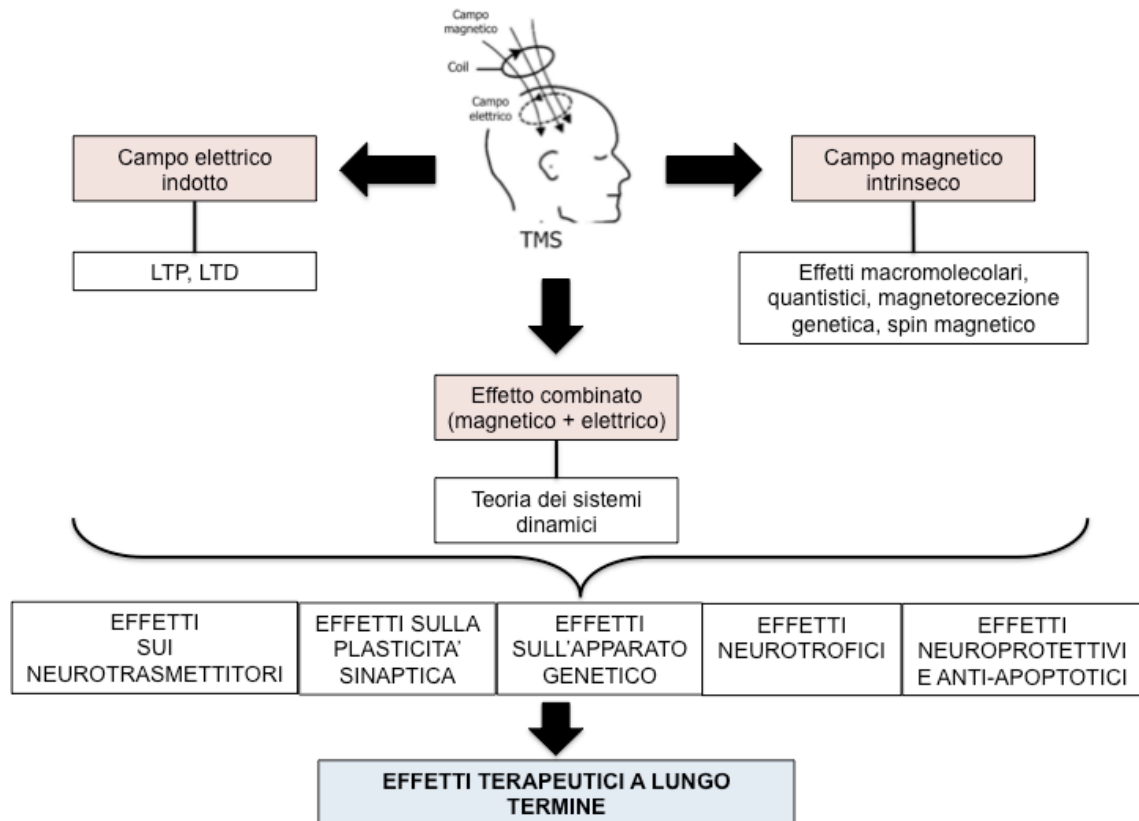


Figura 5. Effetti della TMS. (Adattata da: Chervyakov et al., 2015)

Sintetizzando le evidenze attualmente disponibili, a livello neurotrasmettitoriale, la rTMS sembra in grado di influenzare i livelli di dopamina (specificamente l'alta frequenza incrementa la concentrazione di dopamina endogena a livello dello striato ipsilaterale), mentre a livello recettoriale l'esposizione alla rTMS determina una modifica nel numero di β -adrenorecettori e recettori NMDA. A livello genetico, numerosi studi hanno evidenziato che la TMS stimola e induce l'espressione genica e incrementa la produzione di una serie di enzimi; inoltre, sembra che i polimorfismi dei geni che codificano i trasportatori della serotonina (5-HT), i recettori 5-HT1A e il BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) influenzino la risposta del paziente al trattamento, rappresentando quindi dei predittori di risposta. Sono disponibili evidenze relative anche ai meccanismi di neurogenesi e agli effetti anti-apoptotici della rTMS, ad esempio nelle aree peri-infartuali post-ischemia. Infine, sebbene i dati siano ancora scarsi, sembra che la rTMS ad alta frequenza incrementi i livelli sierici di BDNF e che la stimolazione prolungata possa incrementare i livelli mRNA di BDNF: alcune teorie

sostengono infatti che gli effetti antidepressivi possano dipendere proprio dall'incremento della produzione di BDNF (Chervyakov et al., 2015).

1.4 Stato dell'arte: impiego della rTMS nei disturbi della connettività psichiatrici

Fin dalle sue prime applicazioni, intorno alla metà degli anni '80 (Barker et al., 1985), la TMS è stata utilizzata principalmente a scopo diagnostico, per valutare l'integrità e lo stato di eccitabilità di particolari vie cortico-corticali o cortico-spinali, e per individuare il ruolo di una specifica regione cerebrale in un disturbo. Come strumento di indagine, la TMS è stata ad esempio impiegata in disturbi neurologici come il morbo di Parkinson, evidenziando una riduzione significativa della soglia motoria (resting motor threshold – RMT) e della *short-latency afferent inhibition* (SAI), rispettivamente indicatori di una iperattività corticale e di una ridotta attività colinergica centrale (Pallanti & Marras, 2015). Nei decenni successivi, complice il progresso delle tecniche di neuroimaging, l'impiego della TMS si è ampliato all'ambito terapeutico in un ampio spettro di condizioni neuropsichiatriche, prima fra tutte la Depressione Maggiore. Ciò ha condotto ad un drammatico incremento dei *trials* con rTMS e all'indagine su regioni cerebrali target al di fuori della corteccia motoria, con protocolli di stimolazione sempre più elaborati e caratterizzati da un maggior numero di impulsi per sessione e da un numero maggiore di sessioni. Di conseguenza, oltre alla necessità di generiche linee guida atte a garantire la sicurezza dell'implementazione dei protocolli rTMS (Wasserman, 1998; Rossi et al., 2009), sono state recentemente presentate linee guida *evidence-based* relative all'impiego terapeutico della rTMS in diverse condizioni, che ne specificano i livelli di efficacia clinica (Lefaucheur et al., 2014).

Come precedentemente accennato, la maggioranza della letteratura sulla rTMS in ambito psichiatrico riguarda la Depressione Maggiore farmaco-resistente: ad oggi, questo è l'unico impiego approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) (Melkerson, 2008). La corteccia dorsolaterale prefrontale (dorsolateral prefrontal cortex – DLPFC) rappresenta il target primario di stimolazione: tale scelta dipende dall'ampia disponibilità di dati che supportano l'associazione della depressione maggiore con una disfunzione della DLPFC (Figura 6).



Figura 6. Corteccia dorsolaterale prefrontale (DLPFC) (Adattata da: Brody & Saxena, 1996.)

In particolare, una delle ipotesi più accreditate è quella della “asimmetria frontale”, ovvero di uno sbilanciamento nell’attivazione della corteccia dorsolaterale prefrontale destra e sinistra, con ipoattivazione dell’area sinistra (l-DLPFC) e iperattivazione della destra (r-DLPFC) (Grimm et al., 2008). Sebbene vi siano altre aree coinvolte nella patogenesi della depressione (ad es. la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC); Koenigs & Grafman, 2009), la DLPFC è ritenuta l’area più facilmente accessibile come target della rTMS (Wassermann & Lisanby, 2001). Pertanto, sulla base delle precedenti ipotesi, due sono i protocolli rTMS maggiormente impiegati: la stimolazione ad alta frequenza/eccitatoria (10 Hz) sulla l-DLPFC e a bassa frequenza/inibitoria (1 Hz) sulla r-DLPFC. L’efficacia dei due protocolli è stata ampiamente documentata: sebbene la maggior parte degli studi impieghi l’alta frequenza sulla l-DLPFC a causa del maggior numero di dati disponibili, studi recenti evidenziano che i protocolli a bassa frequenza sulla r-DLPFC sono altrettanto efficaci (Berlim et al., 2013; Brunoni et al., 2017).

Crescente è inoltre la disponibilità di studi rTMS nello spettro del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e correlati: i tassi di resistenza al trattamento farmacologico ancora particolarmente elevati in questo disturbo (40%-60% - Pallanti et al., 2004) orientano verso la ricerca di strategie terapeutiche più efficaci, tra cui la neuromodulazione occupa un posto di spicco. Una delle motivazioni che hanno condotto alla rimozione del DOC dalla sezione dei disturbi d’ansia nel DSM-5 è proprio il riconoscimento di un profilo neurobiologico distinto rispetto ad essi, che lo accomuna invece ad uno spettro di condizioni, quali ad esempio la tricotillomania, dermatillomania e disturbo da accumulo, e che spiega anche la risposta differenziale ai trattamenti farmacologici e non farmacologici (Marras et al., 2016). In questo caso, lo *shift* paradigmatico da criteri di *inter-rater agreement* alla ricerca dei circuiti neurali

implicati e biomarcatori comuni, sebbene non esplicitata, si riflette nella attuale classificazione del DSM-5. La neurobiologia del DOC si è allontanata da un paradigma “ansia/evitamento” associato al coinvolgimento dell’amigdala, per privilegiare una visione centrata sulla disfunzione dei circuiti che regolano la gratificazione (*reward dysfunction*) e i processi di controllo inibitorio (*response inhibition*), correlati rispettivamente ai network prefrontali-striatali e pre-motori (Pallanti et al., 2015): nel DOC si osserva complessivamente una disfunzione nei circuiti orbitofrontali-striato-pallido-talamici (Menzies et al., 2008). Mentre le aree profonde dei network cortico-striato-talamo-corticali (CSTC), quali il nucleo accumbens (NAcc), il nucleo subtalamico (STN) e lo striato ventrale (VS) possono essere modulate attraverso tecniche di neuromodulazione invasiva (*deep brain stimulation* – DBS), la rTMS ha come target aree corticali tra cui la corteccia orbitofrontale (OFC), la corteccia dorsolaterale prefrontale (DLPFC) e l’area motoria supplementare (SMA) (Figura 7).

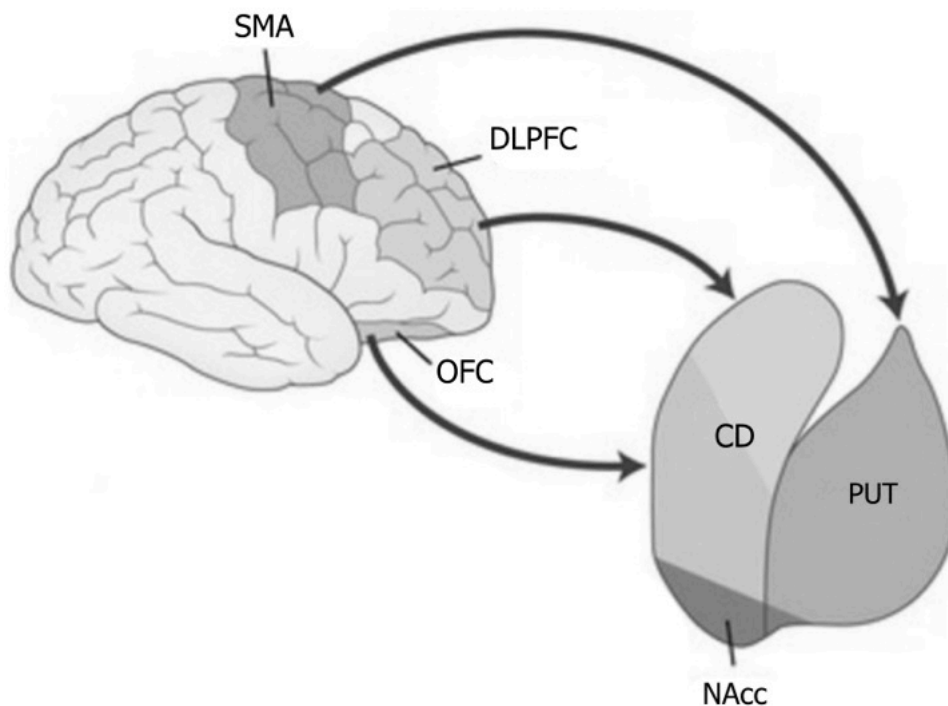


Figura 7. Corteccia dorsolaterale prefrontale (DLPFC), area supplementare motoria (SMA) e corteccia orbitofrontale (OFC). (Adattata da: Brody & Saxena, 1996)

Il rationale per la scelta della DLPFC come target risiede nel fatto che essa rappresenta un’area facilmente raggiungibile, la cui stimolazione può indurre, modulazione remota di aree quali la corteccia cingolata anteriore (ACC) e la OFC (Alonso et al., 2001) che sono difficilmente raggiungibili se non mediante la *deep TMS*. Infatti, scarsi sono i *trials* che ad oggi hanno applicato la rTMS alla OFC: il rationale risiede nel fatto che la

sintomatologia del DOC si associa ad un incrementata attività di quest'area ed è mediata dall'iperattività dei circuiti orbito-frontali-subcorticali dovuta ad uno squilibrio le vie striato-pallide diretta e indiretta (Baxter et al., 1988). Queste evidenze sono state recentemente avvalorate da studi di neuroimaging che confermano la presenza di disfunzioni a carico di questi circuiti (Van den Heuvel et al., 2005; Remijnse et al., 2006). Solo recentemente il ruolo della SMA, ed in particolare della sua porzione anteriore (pre-SMA), è divenuto oggetto di studio nel DOC, grazie al riscontro di una sua iperattivazione legata ai deficit nel controllo inibitorio (Yucel et al., 2007), non soltanto nei pazienti con DOC ma anche nei familiari di primo grado, tanto da ipotizzare che possa rappresentare un endofenotipo del disturbo (de Wit et al., 2012). Il rationale per l'impiego della stimolazione a bassa frequenza sulla SMA nel DOC risiede nel riscontro, mediante studi di neuroimaging e neurofisiologici, di un iperattività delle aree premotorie (tra cui la SMA) nel disturbo, e che questa sia associata ad un ridotto controllo inibitorio sul comportamento. Nei compiti che testavano questa dimensione (ad esempio il Multi-Source Interference Task) i pazienti con DOC mostravano una maggiore attivazione delle regioni cerebrali che si estendevano tra la SMA e la ACC dorsale (con un significativo picco di attivazione nella pre-SMA) ed una maggiore deattivazione della ACC rostrale durante i *trials* ad alto versus basso conflitto (Mantovani et al., 2013). Pertanto, il riscontro di un ridotto controllo motorio inibitorio nei pazienti con DOC supporta l'utilizzo di un protocollo a bassa frequenza per potenziare i meccanismi di inibizione motoria e poiché la SMA rappresenta un'area coinvolta sia negli aspetti cognitivi sottostanti alla generazione interna del movimento sia nell'urgenza cosciente all'azione (*ibidem*).

Esaminando gli *outcomes* dei diversi protocolli di stimolazione impiegati nel DOC, sebbene non vi siano ancora dati sufficienti a determinarne univocamente l'efficacia, si può concludere che i target più promettenti siano la OFC e la SMA (Pallanti et al., 2015), dimostratisi più efficaci rispetto alla stimolazione della DLPFC. La stimolazione a bassa frequenza (1 Hz) sulla SMA si è inoltre dimostrata più efficace rispetto alla classica *augmentation* farmacologica in soggetti con DOC resistente al trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): i tassi di risposta nei soggetti sottoposti a tre settimane di trattamento con rTMS a bassa frequenza sulla SMA sono pari al 68% rispetto al 24% osservato nei soggetti trattati con *augmentation* farmacologica, con un tasso di remissione pari al 17,6% osservato soltanto nel gruppo di soggetti trattati con rTMS (Pallanti et al., 2016).

Come precedentemente discusso, l'area motoria supplementare è associata al controllo inibitorio, ovvero alla capacità di sopprimere una risposta abituale/prepotente per perseguire nell'attuazione di un piano comportamentale più adeguato al contesto. Il costrutto del controllo inibitorio appare strettamente legato alle dimensioni di compulsività e impulsività (Hollander, 1996; Robbins et al., 2012): un suo deficit è infatti riscontrato anche in altri disturbi dello spettro impulsivo-compulsivo quale ad esempio il Disturbo da Gioco d'Azzardo (GD) (Makris & Marras, in press). In quest'ultimo si osserva, similmente a quanto nei disturbi da uso di sostanze, una incapacità di controllare, ridurre o cessare il comportamento problematico di gioco, associata a un deficit nelle funzioni esecutive ed in particolare un ridotto controllo inibitorio (*ibidem*). Il coinvolgimento della SMA e le relative alterazioni nella sua connettività sono stati recentemente identificati nel disturbo (Tschernegg et al., 2013): vi sono ad oggi pochissimi studi che hanno impiegato la rTMS nel GD (Rosenberg et al., 2013; Zack et al., 2016; Gay et al., 2017) con risultati incoraggianti, sebbene nessuno di questi si sia concentrato sulla SMA come target di stimolazione. L'analisi dell'efficacia clinica e dei correlati neurofunzionali di un protocollo di stimolazione di tipo *Theta Burst* sulla SMA in soggetti con GD rappresenta invece l'oggetto di indagine del progetto di ricerca R21 recentemente finanziato dal NIMH in collaborazione con il Massachusetts General Hospital/Università di Harvard in procinto di essere avviato dalla nostra *équipe* di ricerca.

Inoltre, nell'ambito delle *addictions*, vi è un crescente consenso verso l'uso della rTMS, particolarmente nel disturbo da uso di cocaina. In quest'ultimo, il trattamento con rTMS si focalizza principalmente sulla riduzione del *craving*, ovvero del desiderio intenso e irrefrenabile verso la sostanza e sui meccanismi di controllo inibitorio. Numerosi studi hanno evidenziato che il principale meccanismo comune e sottostante alla dipendenza da sostanze sia la neurotrasmissione dopaminergica. Tuttavia, diverse componenti di un network cerebrale che comprende il nucleus accumbens (NAc), l'area ventrale tegmentale (VTA) e la corteccia prefrontale (PFC) giocano un ruolo nei diversi stage della dipendenza da sostanze. Ad esempio, mentre il rilascio dopaminergico nel NAc e VTA è centrale nelle fasi di *binging* e di intossicazione, l'amigdala ha un ruolo preponderante nelle fasi di astinenza. Un più ampio network che comprende la PFC, la OFC, amigdala, ippocampo e lo striato è invece coinvolto nei meccanismi di *craving* e ricaduta, poiché queste aree mediano i meccanismi di valutazione della ricompensa e la gratificazione derivante dall'uso della sostanza. Parallelamente, alterazioni nel circuito

PFC-corteccia cingolata si associano ad un ridotto controllo inibitorio osservabile sia nelle fasi di *craving* che durante i comportamenti di ricerca della sostanza (Alba-Ferrara et al., 2014). Infine, la ripetuta assunzione di cocaina induce un adattamento a lungo termine nei circuiti neuronali a causa di un'eccessiva trasmissione dopaminergica, che a sua volta determina un'alterazione dell'eccitabilità corticale responsabile della motivazione al consumo della sostanza e della ridotta capacità di regolare il comportamento di fronte alla disponibilità della stessa (*ibidem*). Date queste premesse, nell'ambito della dipendenza da cocaina, la maggior parte degli studi ha impiegato protocolli di stimolazione ad alta frequenza (10 Hz, 15 Hz) sulla DLPFC, allo scopo di ridurre il *craving* ed incrementare il controllo sull'uso della sostanza, anche sulla base del riscontro che la rTMS ad alta frequenza sulla DLPFC è in grado di incrementare il rilascio di dopamina a livello striatale (Strafella et al., 2001).

Infine, un breve cenno relativamente alla SMA target della stimolazione con rTMS è necessario rispetto alla neuromodulazione nella malattia di Parkinson. Sebbene la maggior parte dei *trials* si sia focalizzata sulla corteccia motoria primaria (M1), si assiste recentemente ad un crescente impiego di protocolli a bassa frequenza (1 Hz) su quest'area volti alla riduzione della sintomatologia motoria discinetica (Pallanti & Marras, 2015).

1.5 Obiettivi della tesi

Sebbene molti siano i trials con rTMS nel disturbo ossessivo-compulsivo e nei disturbi depressivi, uno dei maggiori limiti degli studi attuali riguarda la valutazione della durata degli effetti ottenuti a seguito di un ciclo di stimolazione. Pochissimi sono i dati relativi agli effetti a lungo termine: la maggior parte dei follow-up non superano le 12 settimane.

L'obiettivo di questa ricerca è quello di verificare l'efficacia e la durata degli effetti di un ciclo di 15 sedute di rTMS in due popolazioni di pazienti, rispettivamente con diagnosi di DOC e di depressione maggiore (MDD) o disturbo bipolare (BIP). Nello specifico, nel primo gruppo di pazienti con DOC l'obiettivo è quello di verificare la durata nel tempo della riduzione della sintomatologia ossessivo-compulsiva in un gruppo di pazienti sottoposti a tre settimane di trattamento con rTMS a bassa frequenza (1 Hz) sulla SMA. I dati preliminari relativi all'efficacia del trattamento in acuto sono già stati pubblicati nel corso della ricerca (Pallanti et al., 2016): abbiamo poi seguito gli

stessi soggetti estendendo il follow-up fino ad un anno dalla cessazione del trattamento, per verificare l'ipotesi che la riduzione della sintomatologia si mantenga anche a lungo termine.

Nel gruppo di pazienti MDD/BIP abbiamo verificato l'efficacia di tre settimane di trattamento con un protocollo a bassa frequenza (1 Hz) sulla corteccia dorsolaterale destra (r-DLPFC) e valutato la durata della riduzione della sintomatologia nel tempo, estendendo il follow-up fino a 6 mesi, per verificare anche in questo caso l'ipotesi di un mantenimento della riduzione della sintomatologia a lungo termine. Come precedentemente menzionato, data l'efficacia pressoché equivalente dei protocolli a bassa e ad alta frequenza nei disturbi depressivi, la maggiore tollerabilità della bassa frequenza e la minore incidenza di effetti collaterali ad essa correlati, ha orientato la scelta verso la stimolazione a bassa frequenza in questo studio.

Sebbene la diversa numerosità dei due campioni (specificamente 23 pazienti nel gruppo DOC e 76 nel gruppo MDD/BIP) e la differente regione cerebrale di stimolazione con rTMS (SMA per il gruppo DOC e r-DLPFC per il gruppo MDD/BIP) avrebbero potuto orientare verso la conduzione di due studi separati, si è scelto di valutarli in questo stesso elaborato solo in ragione della valutazione dell'effetto a lungo termine del trattamento con rTMS.

Capitolo II

Materiali e metodi

2.1 Partecipanti

I partecipanti a questa ricerca appartengono a due gruppi: il primo composto da ventitré pazienti con diagnosi di disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) ed il secondo composto da settantasei pazienti con diagnosi di disturbi depressivi e bipolari.

Per quanto riguarda il primo gruppo: il campione iniziale era composto da venticinque pazienti, partecipanti allo studio i cui dati preliminari sono stati pubblicati in un articolo durante il corso di ricerca (Pallanti et al., 2016). Poiché due pazienti hanno abbandonato lo studio dopo aver completato il trattamento e non hanno effettuato le valutazioni ai due intervalli di follow-up a 6 e a 12 mesi, il campione in oggetto a questa ricerca consta di ventitré pazienti. Pertanto, ventitré soggetti con diagnosi di DOC sono stati arruolati nello studio (maschi: 12; femmine: 11; età media: 33 ± 9.23 anni) per essere trattati con un protocollo di stimolazione con rTMS a bassa frequenza (1 Hz) con target area motoria supplementare (SMA) della durata di tre settimane (15 sedute totali). I pazienti arruolati nello studio avevano una diagnosi di DOC secondo il DSM-IV (APA, 2000) e un punteggio nella scala di valutazione Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989) maggiore o uguale a 16. I criteri di inclusione erano: età maggiore o uguale a 18 anni; punteggio nella scala Y-BOCS ≥ 16 e risposta insufficiente o assenza di risposta ad almeno due *trials* (8 settimane) con SSRIs, ad un *trial* con clomipramina e ad un *trial* con psicoterapia cognitivo-comportamentale (CBT) (APA, 2007), confermata dall'assenza di riduzione significativa nel punteggio Y-BOCS ($>35\%$). I criteri di esclusione erano: abuso/dipendenza da sostanze durante l'anno precedente all'arruolamento, rischio convulsivo o di epilessia, impianti metallici a livello cerebrale o altri dispositivi medici impiantati, gravidanza in corso (come indicato dal *TMS Safety Screening Questionnaire*) e presenza di disturbi neurologici. Per tutti i pazienti è stato ottenuto un consenso informato scritto, preceduto da una dettagliata spiegazione del trattamento, prima di essere arruolati nello studio. Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono riportate in tabella 1 (Tabella 1, Figura 7-8).

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti alla baseline.

Caratteristiche	N = 23
Età, media (SD), anni	33.35 (\pm 9.32)
Maschi, <i>n</i>	12
Femmine, <i>n</i>	11
HAM-D pre-test (T0), media (SD)	16.61 (\pm 5.56)
HAM-A pre-test (T0), media (SD)	16.57 (\pm 5.89)
Y-BOCS pre-test (T0), media (SD)	30.04 (\pm 5.16)

HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

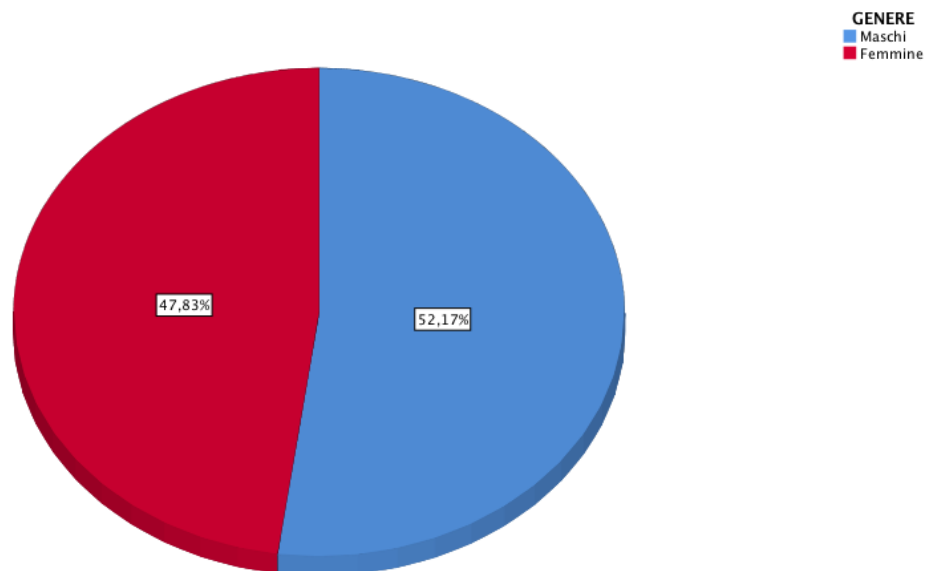


Figura 7. Percentuali relative al genere nel campione DOC.

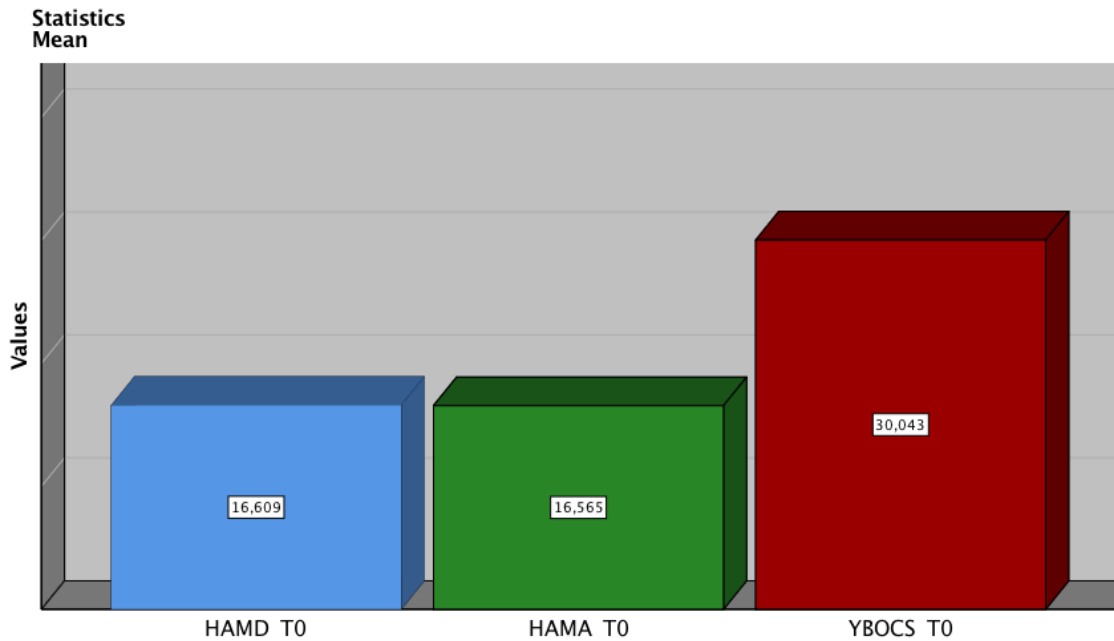


Figura 8. Valori HAM-D, HAM-A, Y-BOCS alla baseline nel campione DOC.

Per quanto riguarda il secondo gruppo: settantasei pazienti con diagnosi di disturbi depressivi (MDD; n=58) e bipolari (BIP; n=18) sono stati arruolati nello studio (maschi: 35; femmine: 41; età media: 57 ± 16 anni) per essere trattati con un protocollo di stimolazione con rTMS a bassa frequenza (1 Hz) con target dorsolaterale prefrontale destra (r-DLPFC) della durata di tre settimane (15 sedute totali). I pazienti arruolati nello studio avevano una diagnosi di disturbo depressivo maggiore o di disturbo bipolare secondo il DSM-5. I criteri di inclusione erano: età maggiore o uguale a 18 anni, punteggio nella scala HAM-D ≥ 8 , equivalente alla presenza di sintomi depressivi di entità almeno “lieve”. I criteri di esclusione erano: abuso/dipendenza da sostanze durante l’anno precedente all’arruolamento, rischio convulsivo o di epilessia, impianti metallici a livello cerebrale o altri dispositivi medici impiantati, gravidanza in corso (come indicato dal *TMS Safety Screening Questionnaire*) e presenza di disturbi neurologici. Per tutti i pazienti è stato ottenuto un consenso informato scritto, preceduto da una dettagliata spiegazione del trattamento, prima di essere arruolati nello studio. Le caratteristiche demografiche dei pazienti e le distribuzioni delle diagnosi sono riportate in tabella 2 (Tabella 2, Figura 9-11).

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti alla baseline.

Caratteristiche	N =76
Età, media (SD), anni	57.24 (\pm 16.06)
Maschi, <i>n</i>	35
Femmine, <i>n</i>	41
HAM-D pre-test (T0), media (SD)	17.89 (\pm 7.70)
HAM-A pre-test (T0), media (SD)	18.47 (\pm 9.37)

HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale.

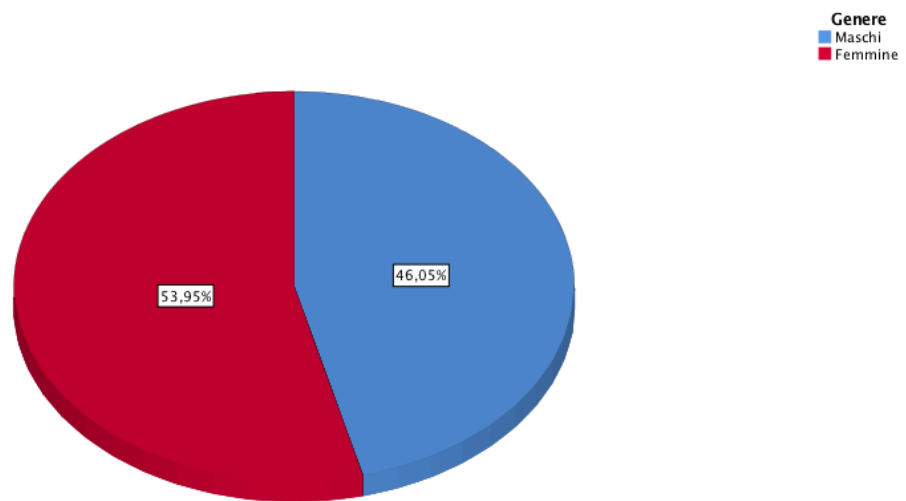


Figura 9. Percentuali relative al genere nel campione MDD/BIP.

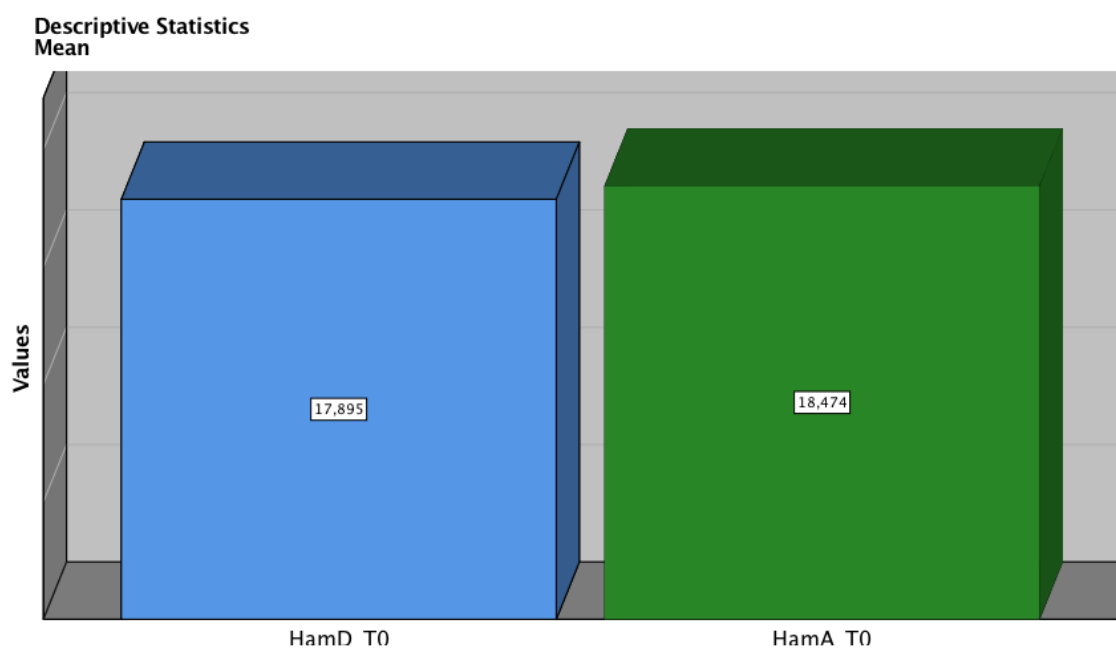


Figura 10. Valori HAM-D e HAM-A alla baseline nel campione MDD/BIP.

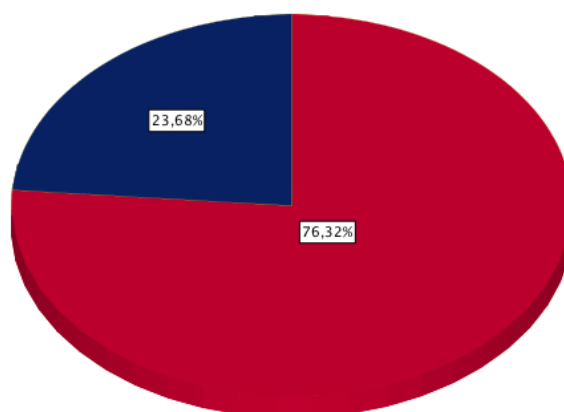


Figura 11. Percentuali relative alla diagnosi nel campione MDD/BIP.

2.2 Procedure

La stimolazione con rTMS è stata effettuata con uno stimolatore Magstim Rapid² (Magstim Company Ltd, UK) equipaggiato con un coil a forma di 8 del diametro di 70 mm. I parametri di stimolazione erano per il gruppo DOC: 1 Hz, 1200 impulsi/sessione al 100% della soglia motoria (MT: motor threshold) (usando il valore minimo relativo all'emisfero destro o sinistro), una sessione al giorno, per 5 giorni alla settimana per tre settimane consecutive (15 sessioni totali). Per il gruppo MDD/BIP: 1 Hz, 660 impulsi/sessione al 110% della soglia motoria (MT: motor threshold) (usando il valore minimo relativo all'emisfero destro o sinistro), una sessione al giorno, per 5 giorni alla settimana per tre settimane consecutive (15 sessioni totali). Il valore della soglia motoria è definito come il flusso magnetico minimo necessario ad elicitare una risposta nel muscolo target (abductor pollicis brevis) in 5/10 *trials* utilizzando un singolo impulso TMS diretto sulla corteccia motoria controlaterale. Il *targeting* delle aree di stimolazione è stato effettuato mediante riferimento al sistema EEG 10-20 in assenza di neuronavigazione. Il trattamento farmacologico per entrambi i gruppi doveva essere stabile per almeno le 8 settimane precedenti all'arruolamento e doveva restare invariato durante lo studio, ed è riportato nelle tabelle 3 e 4 (Tabella 3 e Tabella 4).

Tabella 3. Trattamento farmacologico del gruppo DOC.

Classe farmacologica	Frequenza
SSRIs	4
SSRIs + NL	14
SNRIs	1
Stabilizzanti + NL	1
Stabilizzanti + SSRIs	2
Stabilizzanti + SSRIs + BDZ	1
<i>Totale</i>	23

SSRIs: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRIs: inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina; NL: neurolettici; BDZ: benzodiazepine.

Tabella 4. Trattamento farmacologico del gruppo MDD/BIP.

Classe farmacologica	Frequenza
SSRIs	2
SSRIs + NL	1
SNRIs	5
SNRIs + NL	1
NL	3
BDZ	1
NL + BDZ	1
Stabilizzanti	11
Stabilizzanti + NL	6
Stabilizzanti + SSRIs	4
Stabilizzanti + SNRIs	7
Stabilizzanti + BDZ	7
Stabilizzanti + SSRIs + BDZ	2
Stabilizzanti + SSRIs + NL	1
Stabilizzanti + BDZ + NL	2
Stabilizzanti + SNRI + BDZ	1
Stabilizzanti + SNRI + NL	1
Stabilizzanti + SSRIs + SNRIs	1
SSRIs + SNRIs	2
SSRIs + BDZ	4
SNRIs + BDZ + NL	3
SSRIs + BDZ + NL	2
Altre tp	8

Totale	76
--------	----

SSRIs: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRIs: inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina; NL: neurolettici; BDZ: benzodiazepine.

2.3 Assessment alla baseline e ai follow-up

L'assessment alla baseline è stato effettuato precedentemente alla prima sessione con rTMS e successivamente all'arruolamento per entrambi i gruppi. Alla baseline i soggetti sono stati sottoposti ad intervista psichiatrica e clinica completa effettuata da uno psichiatra con estesa e comprovata esperienza nel campo. Le diagnosi sono state effettuate utilizzando la *Structured Clinical Interview* per il DSM-IV (SCID-I; First et al., 2002) per il gruppo DOC e la *Structured Clinical Interview* per il DSM-5 (SCID-5; First et al., 2015) per il gruppo MDD/BIP.

Per il gruppo DOC, l'intensità e gravità dei sintomi sono state valutate mediante l'impiego della Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Goodman et al., 1989), mentre la presenza di sintomi ansiosi e depressivi è stata valutata rispettivamente attraverso la Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A; Hamilton, 1959) e la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D; Hamilton, 1960).

Per il gruppo MDD/BIP, l'intensità e gravità dei sintomi sono state valutate mediante la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D; Hamilton, 1960) e la presenza di sintomi ansiosi attraverso la Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A; Hamilton, 1959).

Dopo la baseline, l'assessment è stato ripetuto a fine trattamento (quindicesima seduta) per determinare l'efficacia del trattamento. Le successive valutazioni al follow-up sono state eseguite: per il gruppo DOC, a distanza di 6 mesi e di un anno, per il gruppo MDD/BIP a distanza di 3 mesi e di 6 mesi. La sicurezza e la tollerabilità del trattamento, nonché l'eventuale verificarsi di eventi avversi, sono state valutate ad ogni sessione.

2.4 Misure di outcome

Per il gruppo DOC, la misura di outcome principale è rappresentata da una riduzione della gravità della sintomatologia secondo il punteggio alla scala di valutazione Y-BOCS.

La Y-BOCS (Goodman et al., 1989) è un'intervista strutturata che valuta l'intensità dei sintomi ossessivo-compulsivi, suddivisi nelle due sottoscale "ossessioni" e "compulsioni". La scala è stata esplicitamente creata per valutare la gravità del DOC e non come strumento diagnostico: l'impiego più specifico è nella valutazione del cambiamento della sintomatologia nel corso del trattamento. La scala si compone di 16 items ma il punteggio totale è dato dalla somma dei primi 10 items, valutati su una scala da 0 a 4 (0=assenza di sintomatologia; 4=sintomatologia molto grave), per cui il range varia tra 0 e 40. I cut-off sono così specificati: ≤ 7 = subclinico; 8-15 = DOC lieve; 16-23 = DOC moderato; 24-31 = DOC grave; 32-40 = DOC molto grave.

Poiché sintomi depressivi e ansiosi sono frequenti nei pazienti con DOC, le scale di valutazione HAM-D e HAM-A sono state scelte come misure di outcome secondarie.

La HAM-D (Hamilton, 1959) fornisce una valutazione quantitativa della gravità dei sintomi e delle condizioni del paziente e serve documentare le modificazioni di tali condizioni. Si compone di 21 items di cui 10 su di una scala a 5 punti (0-4), 2 su di una scala a 4 punti (0-3) ed i rimanenti 9 su una scala a 3 punti (0-2), per cui il range varia tra 0 e 64. I cut-off sono così specificati: 0-7 = subclinico; 8-13 = depressione lieve; 14-18 = depressione moderata; 19-22 = depressione grave; ≥ 23 = depressione molto grave.

La HAM-A (Hamilton, 1960) è una scala di valutazione dei sintomi ansiosi che è stata esplicitamente proposta per la valutazione del cambiamento e viene perciò utilizzata al pre-trattamento ed almeno al post-trattamento. Si compone di 14 items, ciascuno dei quali è valutato su una scala da 0 a 4, perciò il punteggio può variare tra 0 e 56. I cut-off sono così specificati: 0-13 = subclinico; 14-17 = ansia lieve; 18-24 = ansia moderata; 25-30 = ansia grave; ≥ 31 = ansia molto grave.

Per il gruppo MDD/BIP, la misura di outcome principale è rappresentata da una riduzione della gravità della sintomatologia secondo il punteggio alla scala di valutazione HAM-D.

Poiché i sintomi ansiosi sono frequenti nei pazienti con MDD/BIP, la scala di valutazione HAM-A è stata scelta come misura di outcome secondaria.

Le valutazioni sono state effettuate: alla baseline (T0), a fine trattamento (T2) e ad intervalli di follow-up (per il gruppo DOC: a 6 mesi (6M) e a 12 mesi (12M); per il gruppo MDD/BIP: a 3 mesi (3M) e a 6 mesi (6M)).

2.5 Analisi dei dati e statistiche

Per il gruppo DOC, dal momento che non tutte le variabili oggetto di studio (Y-BOCS, HAM-D, HAM-A) erano distribuite normalmente per tutti i tempi di rilevazione (pre-trattamento (T0); post-trattamento (T2); follow-up a 6 mesi (6M); follow-up a 12 mesi (12M)) sono stati utilizzati test non parametrici per la rilevazione degli effetti del trattamento nel tempo. È stata dunque effettuata un'analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati. I confronti *pairwise* sono stati corretti utilizzando la correzione per confronti multipli di Bonferroni per evitare il rischio di incorrere in errore di I tipo.

Per il gruppo MDD/BIP, le variabili risultano normalmente distribuite, per cui è stato utilizzato un modello generale lineare (GLM) per misure ripetute. Il campione si compone di 76 soggetti: tutti hanno concluso il trattamento (rilevazioni da T0 a T2), tuttavia una proporzione di soggetti non ha effettuato le successive valutazioni di follow-up a 3 e a 6 mesi. Pertanto le statistiche sono basate su tutti i casi con dati validi di tutte le variabili del modello. Per l'analisi dell'efficacia del trattamento è stato impiegato un *t-test* a due code che prendeva in esame il pre-trattamento (T0) e il post-trattamento (T2).

Per tutte le analisi statistiche, il livello di significatività *alpha* è stato settato a $p < .05$. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software SPSS per Windows e per Mac OS (versione 21.0 e versione 24.0) (IBM Corp., 2011, 2016).

Capitolo III

Risultati

3.1 Gruppo DOC

Relativamente alla misura di outcome principale (Y-BOCS), l'analisi ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa nei punteggi dal pre-trattamento (T0) alle misurazioni successive (T2, 6M, 12M) ($\chi^2(3) = 27.147$; $p < .05$) (Figura 12).

I confronti *pairwise* indicano che il punteggio medio della Y-BOCS si è ridotto in maniera significativa tra il pre- e il post-trattamento (T0-T2) e tra il pre-trattamento (T0) e i follow-up a 6 mesi (6M) e a 12 mesi (12M); ($p < .05$) (Figura 13).

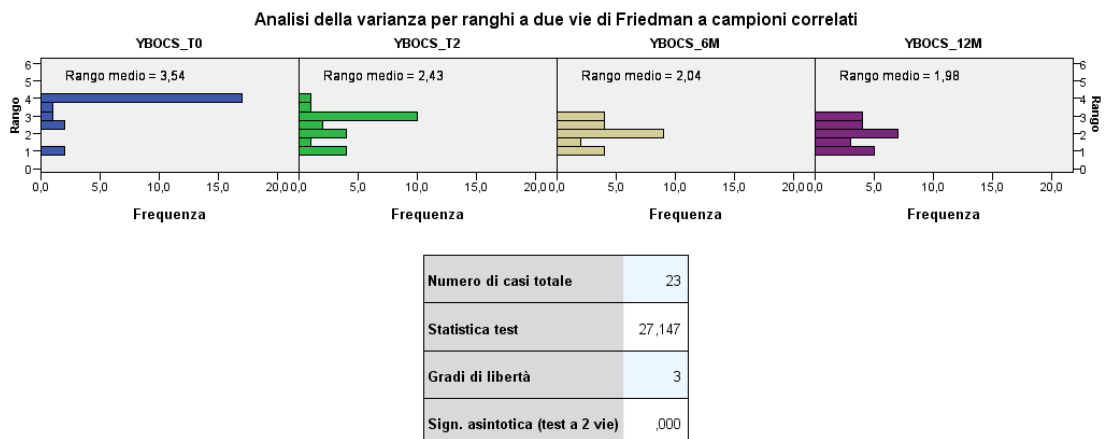
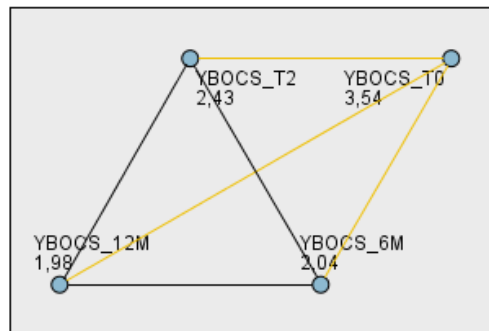


Figura 12. Analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati per la variabile Y-BOCS nel gruppo DOC.

Confronti pairwise



Ogni nodo mostra il rango medio campione.

Campione1-Campione2	Statistica test	Errore std.	Dev Statistica test	Sign.	Sign. reg.
YBOCS_12M-YBOCS_6M	,065	,381	,171	,864	1,000
YBOCS_12M-YBOCS_T2	,457	,381	1,199	,230	1,000
YBOCS_12M-YBOCS_T0	1,565	,381	4,111	,000	,000
YBOCS_6M-YBOCS_T2	,391	,381	1,028	,304	1,000
YBOCS_6M-YBOCS_T0	1,500	,381	3,940	,000	,000
YBOCS_T2-YBOCS_T0	1,109	,381	2,912	,004	,022

Ciascuna riga esegue il test per l'ipotesi nulla che le distribuzioni Campione 1 e Campione 2 siano identiche. Vengono visualizzate le significatività asintotiche (test a 2 via). Il livello di significatività è ,05.

Figura 13. Confronti *pairwise* per la variabile Y-BOCS nel gruppo DOC.

La riduzione del punteggio medio della Y-BOCS osservata tra T0 e T2 si è mantenuta agli intervalli di follow-up senza presentare una variazione statisticamente significativa del punteggio. Non sono state rilevate neanche differenze statisticamente significative nel punteggio medio tra i due intervalli di follow-up (Figura 13-14). La tabella 4 riporta le statistiche descrittive relative ai punteggi medi della Y-BOCS ai quattro intervalli di rilevazione.

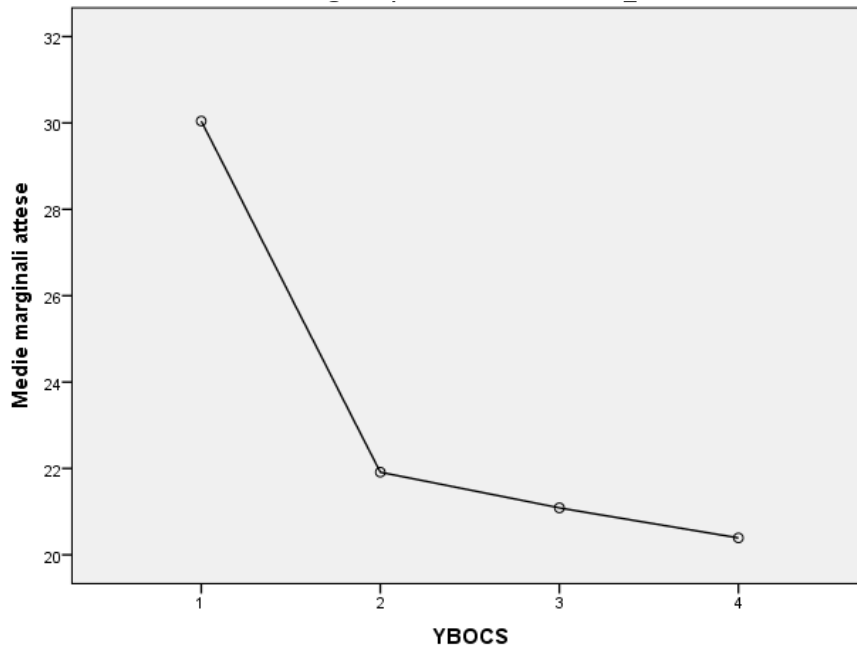


Figura 14. Punteggio medio Y-BOCS nel gruppo DOC ai 4 intervalli di rilevazione (T0, T2, 6M, 12M).

Tabella 4. Punteggio medio Y-BOCS ai quattro intervalli di rilevazione nel gruppo DOC

	Media	Deviazione standard Variabile	N
YBOCS_T0	30,04	5,165	23
YBOCS_T2	21,91	8,328	23
YBOCS_6M	21,09	8,517	23
YBOCS_12M	20,39	9,755	23

Relativamente alle misure di outcome secondarie (HAM-D, HAM-A), per la HAM-D l'analisi ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa nei punteggi dal pre-trattamento (T0) alle misurazioni successive (T2, 6M, 12M) ($\chi^2(3) = 39.541$; $p < .05$).

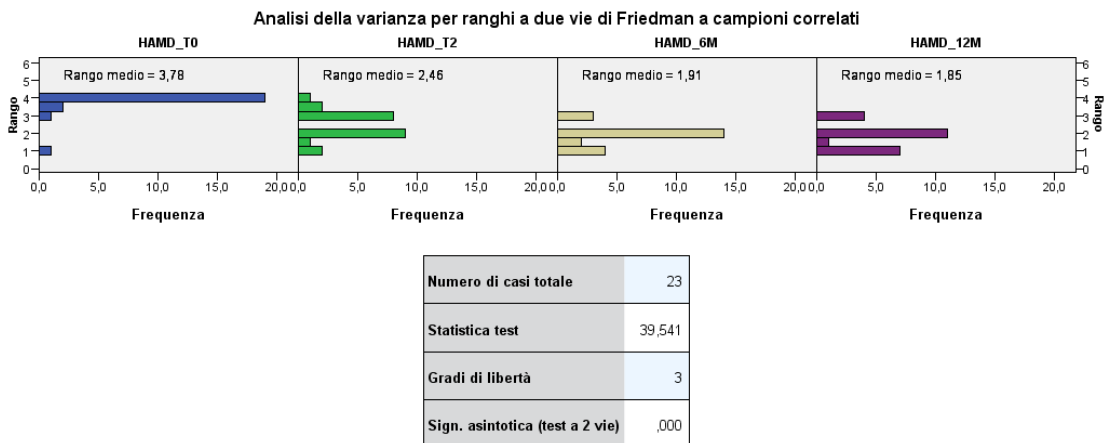
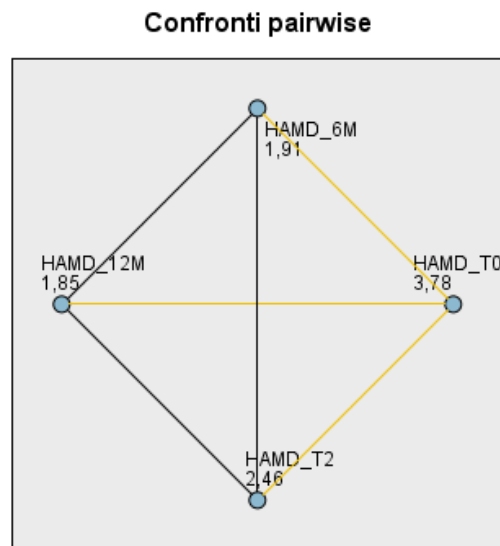


Figura 15. Analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati per la variabile HAM-D nel gruppo DOC.

I confronti *pairwise* indicano che il punteggio medio della HAM-D si è ridotto in maniera significativa tra il pre- e il post-trattamento (T0-T2) e tra il pre-trattamento (T0) e i valori riscontrati nel follow-up a 6 mesi (6M) e a 12 mesi (12M); ($p < .05$) (Figura 16).



Ogni nodo mostra il rango medio campione.

Campione1-Campione2	Statistica test	Errore std.	Dev Statistica test	Sign.	Sign. reg.
HAMD_12M-HAMD_6M	,065	,381	,171	,864	1,000
HAMD_12M-HAMD_T2	,609	,381	1,599	,110	,659
HAMD_12M-HAMD_T0	1,935	,381	5,082	,000	,000
HAMD_6M-HAMD_T2	,543	,381	1,428	,153	,920
HAMD_6M-HAMD_T0	1,870	,381	4,911	,000	,000
HAMD_T2-HAMD_T0	1,326	,381	3,483	,000	,003

Ciascuna riga esegue il test per l'ipotesi nulla che le distribuzioni Campione 1 e Campione 2 siano identiche. Vengono visualizzate le significatività asintotiche (test a 2 via). Il livello di significatività è ,05.

Figura 16. Confronti *pairwise* per la variabile HAM-D nel gruppo DOC.

La riduzione del punteggio medio della HAM-D osservata tra T0 e T2 si è mantenuta agli intervalli di follow-up senza presentare variazioni statisticamente significative del punteggio. Non sono state riscontrate neanche differenze statisticamente significative nel punteggio medio tra i due intervalli di follow-up (Figura 16-17). La tabella 5 riporta

le statistiche descrittive relative ai punteggi medi della HAM-D ai quattro intervalli di rilevazione.

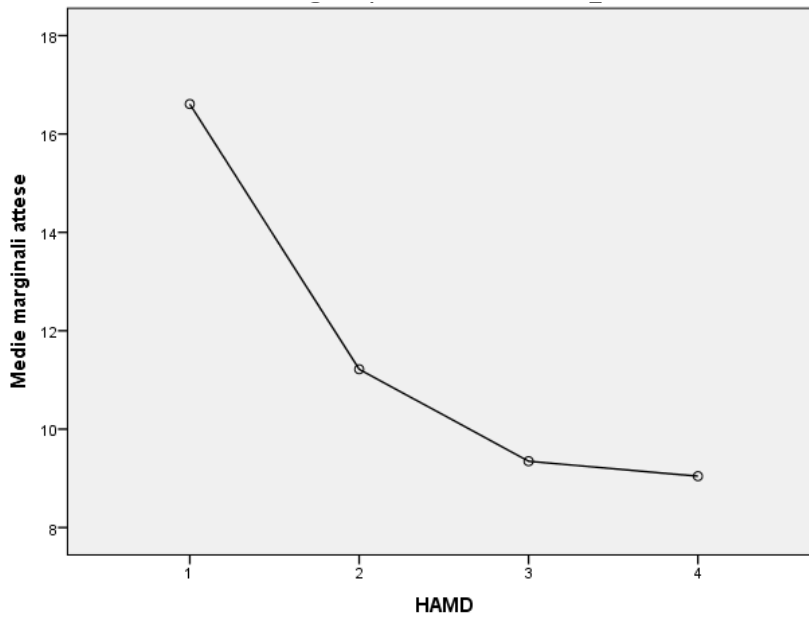


Figura 17. Punteggio medio HAM-D nel gruppo DOC ai 4 intervalli di rilevazione (T0, T2, 6M, 12M).

Tabella 5. Punteggio medio HAM-D ai quattro intervalli di rilevazione nel gruppo DOC

	Media	Deviazione standard Variabile	N
HAMD_T0	16,61	5,566	23
HAMD_T2	11,22	5,493	23
HAMD_6M	9,35	3,284	23
HAMD_12M	9,04	3,404	23

Lo stesso pattern è stato rilevato per i punteggi HAM-A, dove l'analisi ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa nei punteggi dal pre-trattamento (T0) alle misurazioni successive (T2, 6M, 12M) ($\chi^2(3) = 29.885$; $p < .05$) (Figura 18).

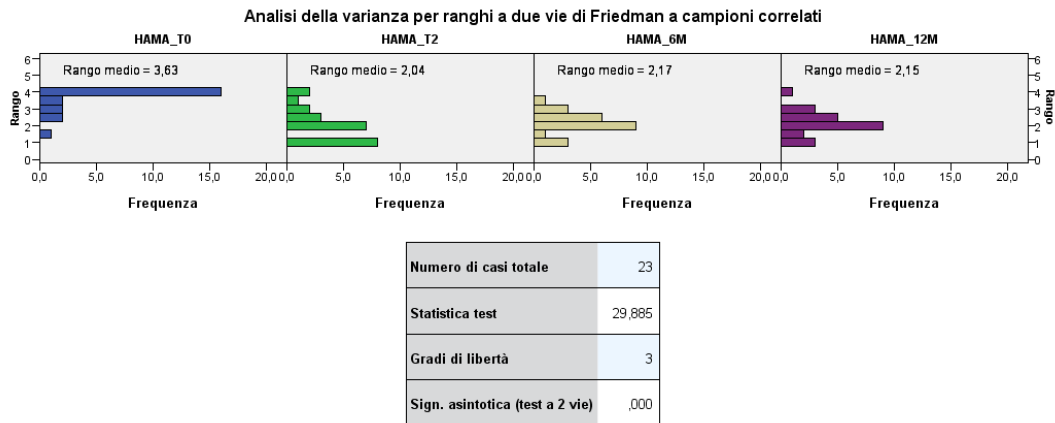
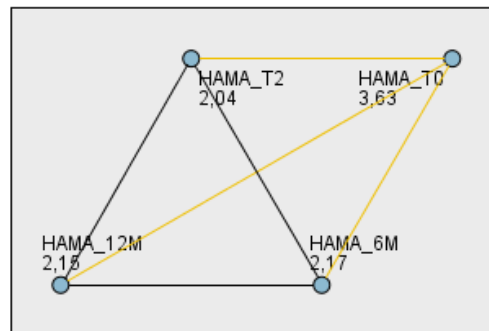


Figura 18. Analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati per la variabile HAM-A nel gruppo DOC.

I confronti *pairwise* indicano che il punteggio medio della HAM-A si è ridotto in maniera significativa tra il pre- e il post-trattamento (T0-T2) e tra il pre-trattamento (T0) e i valori riscontrati nel follow-up a 6 mesi (6M) e a 12 mesi (12M); ($p < .05$) (Figura 19).

Confronti pairwise



Ogni nodo mostra il rango medio campione.

Campione1-Campione2	Statistica test	Errore std.	Dev Statistica test	Sign.	Sign. reg.
HAMA_T2-HAMA_12M	-,109	,381	-,286	,775	1,000
HAMA_T2-HAMA_6M	-,130	,381	-,343	,732	1,000
HAMA_T2-HAMA_T0	1,587	,381	4,169	,000	,000
HAMA_12M-HAMA_6M	,022	,381	,057	,954	1,000
HAMA_12M-HAMA_T0	1,478	,381	3,883	,000	,001
HAMA_6M-HAMA_T0	1,457	,381	3,826	,000	,001

Ciascuna riga esegue il test per l'ipotesi nulla che le distribuzioni Campione 1 e Campione 2 siano identiche. Vengono visualizzate le significatività asintotiche (test a 2 via). Il livello di significatività è ,05.

Figura 19. Confronti *pairwise* per la variabile HAM-D nel gruppo DOC.

La riduzione del punteggio medio della HAM-A osservata tra T0 e T2 si è mantenuta agli intervalli di follow-up senza presentare variazioni statisticamente significative del punteggio. Non sono state riscontrate neanche differenze statisticamente significative nel punteggio medio tra i due intervalli di follow-up (Figura 19-20). La tabella 6 riporta le statistiche descrittive relative ai punteggi medi della HAM-A ai quattro intervalli di rilevazione.

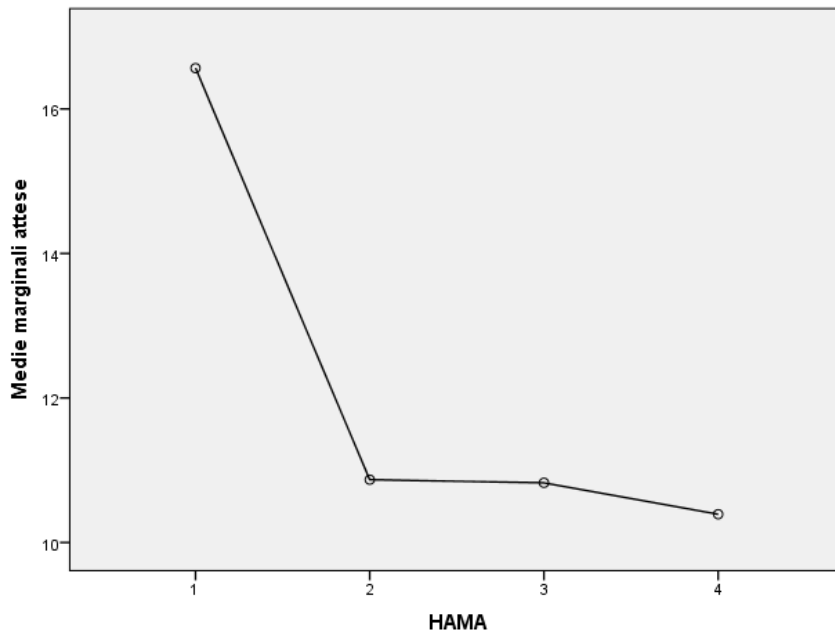


Figura 20. Punteggio medio HAM-A nel gruppo DOC ai 4 intervalli di rilevazione (T0, T2, 6M, 12M).

Tabella 6. Punteggio medio HAM-A ai quattro intervalli di rilevazione nel gruppo DOC.

	Media	Deviazione standard Variabile	N
HAMA_T0	16,57	5,892	23
HAMA_T2	10,87	6,904	23
HAMA_6M	10,83	5,433	23
HAMA_12M	10,39	5,719	23

3.2 Gruppo MDD/BIP

Il campione MDD/BIP è composto da 76 soggetti: tutti hanno concluso il trattamento (rilevazioni da T0 a T2), tuttavia una proporzione di soggetti non ha effettuato le successive valutazioni di follow-up a 3 e a 6 mesi. Pertanto le statistiche sono basate su tutti i casi con dati validi di tutte le variabili del modello.

L'analisi dell'efficacia del trattamento è stata effettuata mediante un *t-test* per campioni appaiati che ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($t(75)=7.757$; $p<.05$, due code) nella misura di outcome principale, ovvero tra il punteggio medio HAM-D pre-trattamento (T0) e post-trattamento (T2) (Figura 21).

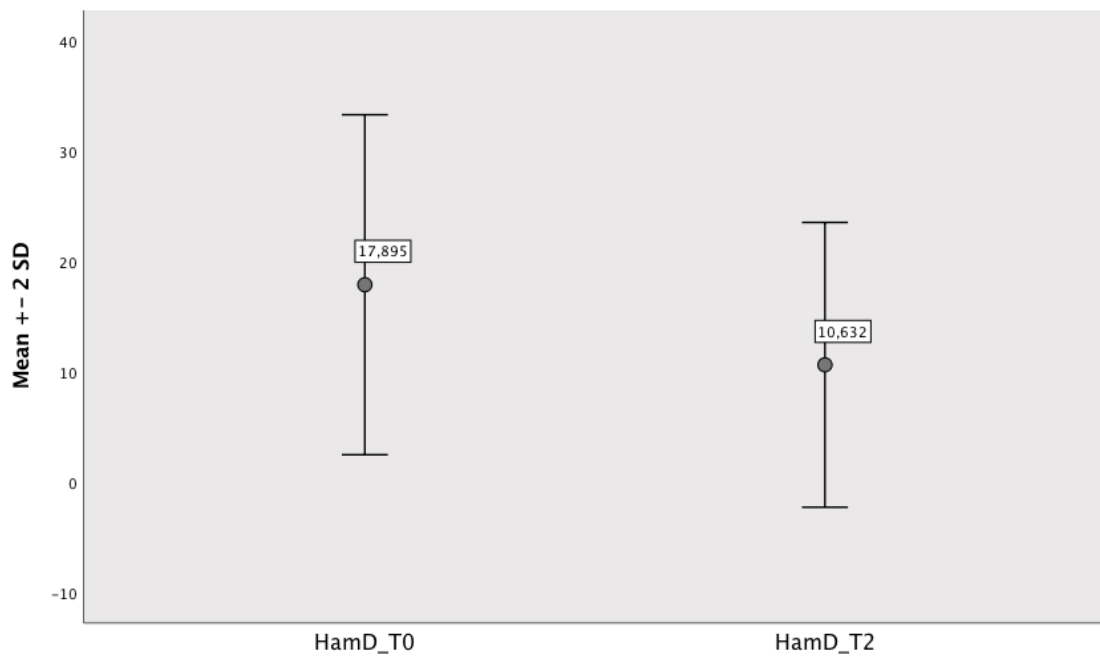


Figura 21. Punteggio medio HAM-D nel gruppo MDD/BIP al pre- e post-trattamento (T0, T2).

La tabella 7 riporta le statistiche descrittive relative ai punteggi medi della HAM-D al pre- e post-trattamento.

Tabella 7. Punteggio medio HAM-D al pre- e post-trattamento nel gruppo MDD/BIP

	Media	Deviazione standard Variabile	N
HAMD_T0	17,89	7,706	76
HAMD_T2	10,63	6,458	76

Il *t-test* per campioni appaiati effettuato sulla misura di outcome secondaria (HAM-A) ha evidenziato anche in questo caso una differenza statisticamente significativa ($t(75)=7.563$; $p<.05$, due code) tra il punteggio medio HAM-A pre-trattamento (T0) e post-trattamento (T2) (Figura 22).

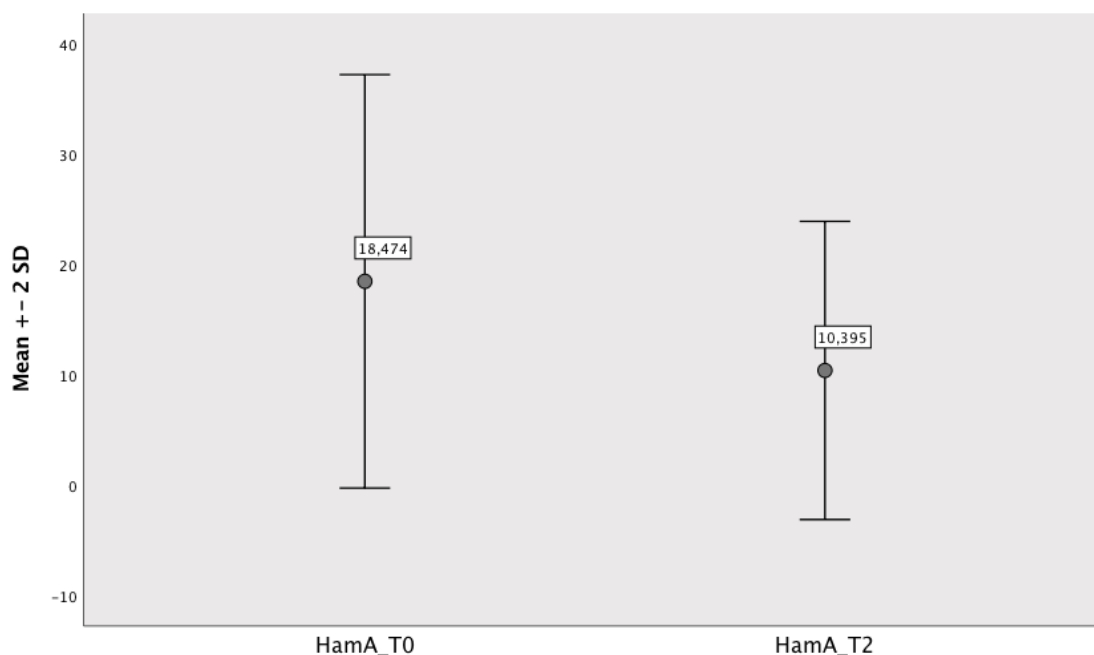


Figura 22. Punteggio medio HAM-A nel gruppo MDD/BIP al pre- e post-trattamento (T0, T2).

La tabella 8 riporta le statistiche descrittive relative ai punteggi medi della HAM-A al pre- e post-trattamento.

Tabella 8. Punteggio medio HAM-A al pre- e post-trattamento nel gruppo MDD/BIP

	Media	Deviazione standard Variabile	N
HAMA_T0	18,47	9,372	76
HAMA_T2	10,39	6,761	76

Per quanto riguarda la valutazione degli effetti agli intervalli di follow-up, per la misura di outcome principale, ovvero la HAM-D, l'analisi è stata condotta su 24 soggetti, mentre quella sulla HAM-A su 25 soggetti.

Per la HAM-D, l'analisi della varianza per misure ripetute secondo procedura GLM (*general linear model*) evidenzia una riduzione statisticamente significativa tra i punteggi del pre-trattamento (T0) all'ultimo follow-up (6M) ($F(3)=15.707$; $p<.05$). Per l'indagine sulle rilevazioni in cui tale riduzione è risultata più evidente, sono stati condotti i confronti *pairwise* (a coppie), qui di seguito riportati.

I confronti a coppie indicano che il punteggio medio della HAM-D si è ridotto in maniera statisticamente significativa tra il pre-trattamento e il post-trattamento (T0-T2)

e tra il pre-trattamento (T0) e i follow-up a 3 mesi (3M) e a 6 mesi (6M); ($p < .05$) (Figura 23).

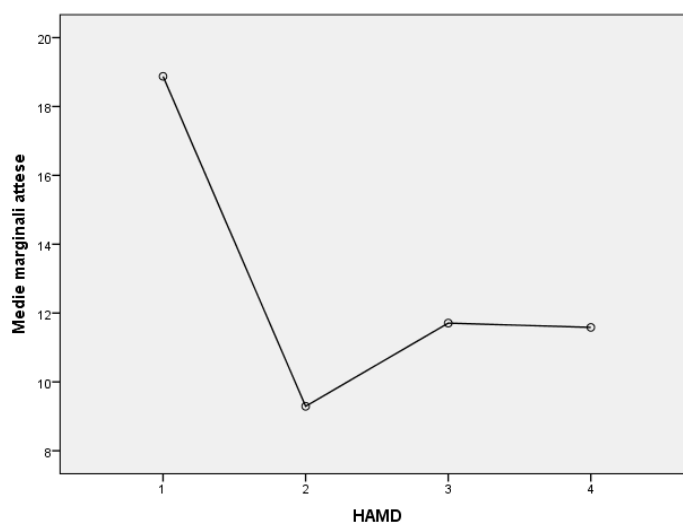


Figura 23. Punteggio medio HAM-D nel gruppo MDD/BIP ai 4 intervalli di rilevazione (T0, T2, 3M, 6M).

La tabella 9 riporta le statistiche descrittive relative ai punteggi medi della HAM-D ai quattro intervalli di rilevazione ($n=24$).

Tabella 9. Punteggio medio HAM-D ai quattro intervalli di rilevazione nel gruppo MDD/BIP.

	Media	Deviazione standard Variabile	N
HamD_T0	18,88	8,629	24
HamD_T2	9,29	4,016	24
HamD_fu2	11,71	6,766	24
HamD_fu3	11,58	5,934	24

Per la HAM-A, l'analisi della varianza per misure ripetute evidenzia una riduzione statisticamente significativa nei punteggi dal pre-trattamento (T0) all'ultimo follow-up (6M) ($F(2,13)=21.676$; $p < .05$). Per l'indagine sulle rilevazioni in cui tale riduzione è risultata più evidente, sono stati condotti i confronti *pairwise* (a coppie), qui di seguito riportati.

I confronti a coppie indicano che il punteggio medio della HAM-A si è ridotto in maniera statisticamente significativa tra il pre- e il post-trattamento (T0-T2) e tra il pre-trattamento (T0) e i successivi follow-up a 3 mesi (3M) e a 6 mesi (6M); ($p < .05$) (Figura 24).

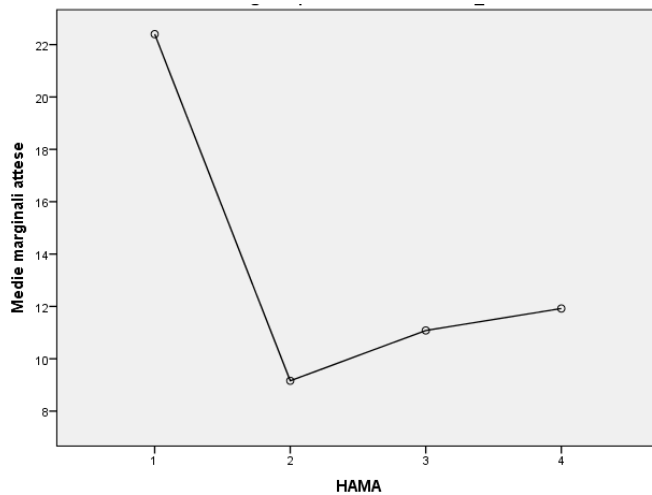


Figura 24. Punteggio medio HAM-A nel gruppo MDD/BIP ai 4 intervalli di rilevazione (T0, T2, 3M, 6M).

La tabella 10 riporta le statistiche descrittive relative ai punteggi medi della HAM-A ai quattro intervalli di rilevazione (n=25).

Tabella 10. Punteggio medio HAM-A ai quattro intervalli di rilevazione nel gruppo MDD/BIP.

	Media	Deviazione standard Variabile	N
HamA_T0	22,40	10,440	25
HamA_T2	9,16	6,890	25
HamA_fu2	11,08	5,894	25
HamA_fu3	11,92	6,904	25

3.3 Sicurezza e tollerabilità del trattamento

Gli standard di sicurezza applicati per la somministrazione del trattamento con rTMS sono in accordo con quanto specificato dalle linee guida di Wassermann (1998) e di Rossi et al. (2009).

Prima di iniziare il trattamento, a tutti i soggetti è stato somministrato il *TMS Safety Screening Questionnaire* (Keel et al., 2001), per escludere la presenza di controindicazioni al trattamento.

Durante lo svolgimento del trattamento, le sedute di rTMS sono state ben tollerate da tutti i pazienti: non si è verificato alcun *drop-out*, poiché nessun paziente ha sperimentato effetti avversi gravi tali da motivare un'interruzione del trattamento. Non si sono verificati episodi convulsivi, sincopali o *switch* ipomaniacali/maniacali.

Capitolo IV

Discussione e conclusioni

4.1 Discussione

I risultati riportati in questo lavoro rappresentano il frutto dell'analisi dei dati su due gruppi di soggetti, il primo composto da 23 pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) resistente al trattamento farmacologico con SSRI e il secondo composto da 76 pazienti con diagnosi di depressione maggiore (MDD) e disturbo bipolare (BIP). Entrambi i gruppi di pazienti sono stati sottoposti a tre settimane di trattamento con rTMS (per un totale di 15 sedute), rispettivamente sull'area motoria supplementare (SMA) e sulla corteccia dorsolaterale prefrontale destra (r-DLPFC).

Scopo di questa ricerca è quello di indagare l'efficacia di un ciclo di stimolazione con i suddetti protocolli sulla sintomatologia dei disturbi presi in considerazione e di verificare l'eventuale durata del miglioramento clinico a lungo termine, specificamente ad intervalli di follow-up di 6 e 12 mesi per il gruppo DOC e di 3 e 6 mesi per il gruppo MDD/BIP.

Per raggiungere tale obiettivo sono state impiegate le seguenti misure di outcome: nel campione DOC, la misura di outcome principale era rappresentata dalla scala Y-BOCS, che valuta la gravità della sintomatologia ossessivo-compulsiva ed è utilizzata come riferimento a livello internazionale per la valutazione del cambiamento sintomatologico nel tempo. Le misure di outcome secondarie erano la scala HAM-D, per la valutazione dei sintomi depressivi e la scala HAM-A per la valutazione dei sintomi d'ansia. Nel campione MDD/BIP la misura di outcome principale era invece rappresentata dalla HAM-D e la HAM-A rappresentava invece la misura secondaria.

Per quanto riguarda le caratteristiche del trattamento, per i pazienti del gruppo DOC, i parametri di stimolazione erano: 1 Hz, 1200 impulsi/sessione al 100% della soglia motoria, una sessione al giorno, per 5 giorni alla settimana per tre settimane consecutive (15 sessioni totali), mentre per il gruppo MDD/BIP: 1 Hz, 660 impulsi/sessione al 110% della soglia motoria, una sessione al giorno, per 5 giorni alla settimana per tre settimane consecutive (15 sessioni totali). Il trattamento farmacologico

per entrambi i gruppi doveva essere stabile per almeno le 8 settimane precedenti all'arruolamento e restare invariato durante lo studio.

4.2 Gruppo DOC

Le statistiche descrittive condotte sui 23 soggetti appartenenti al gruppo DOC hanno evidenziato i seguenti valori alla baseline nelle misure di outcome: il punteggio medio baseline della misura principale, ovvero la Y-BOCS era pari a 30.04 (\pm 5.16), equivalente cioè ad un livello di gravità indicato come “grave”, quello della HAM-D pari a 16.61 (\pm 5.56), equivalente cioè ad un livello di gravità indicato come “moderato” ed infine quello della HAM-A pari a 16.57 (\pm 5.89), equivalente ad un livello di gravità indicato come “lieve”.

Le successive analisi statistiche effettuate mediante analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati hanno evidenziato una riduzione significativa nella misura di outcome principale, ovvero nel punteggio Y-BOCS tra il pre-trattamento (T0) e il post-trattamento (T2). In particolare, si è osservata una riduzione del punteggio medio da 30.04 (\pm 5.16) a 21.91 (\pm 8.32): il livello di gravità post-trattamento equivale al range di punteggio indicato come “moderato”. A livello clinico questo si traduce in una riduzione della sintomatologia ossessivo-compulsiva osservata al post-trattamento. Tale riduzione si è mantenuta ad entrambi gli intervalli di follow-up, come evidenziato dai confronti *pairwise*: la differenza nel punteggio medio Y-BOCS è statisticamente significativa tra il pre-trattamento (T0) e il follow-up a 6 mesi (6M) e tra il pre-trattamento (T0) e il follow-up a 12 mesi (12M), dove i valori medi della Y-BOCS sono pari rispettivamente a 21.09 (\pm 8.51) e 20.39 (\pm 9.75). Il dato permette di inquadrare ancora il punteggio medio in un range indicato come “moderato”.

Non vi sono differenze statisticamente significative nel punteggio medio Y-BOCS tra la fine del trattamento (T2) ed il primo intervallo di follow-up (6M) e tra la fine del trattamento (T2) e il secondo intervallo di follow-up (12M), così come tra i due intervalli a 6 e 12 mesi. Il punteggio medio non è tuttavia aumentato e si rileva, al contrario un trend non statisticamente significativo di ulteriore riduzione di circa un punto.

Tali risultati appaiono in linea con quanto atteso rispetto alla pubblicazione dei dati preliminari sulla risposta acuta al trattamento, per cui avevamo osservato una risposta al

trattamento in 17/25 pazienti (68%) indicata da una riduzione del punteggio Y-BOCS pari o superiore al 25% ed una remissione della sintomatologia in 3/25 pazienti (17.6%) indicato da un punteggio Y-BOCS inferiore o uguale a 11 (Pallanti et al., 2016). Inoltre, dati i criteri di inclusione nello studio per il gruppo DOC (punteggio Y-BOCS \geq 16; mancata risposta ad almeno due trials con SSRI, ad un trial con clomipramina e ad un trial con CBT) e la gravità del quadro clinico dei pazienti al pre-trattamento, l'entità della riduzione del punteggio Y-BOCS è coerente con quanto riportato in letteratura in trials effettuati con lo stesso protocollo di stimolazione (Mantovani et al., 2006, 2010, 2013).

Per quanto riguarda le misure di outcome secondarie, ed in particolare la HAM-D, le analisi statistiche effettuate mediante analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati hanno evidenziato una riduzione significativa nel punteggio HAM-D tra il pre-trattamento (T0) e il post-trattamento (T2). In particolare, si è osservata una riduzione del punteggio medio da 16.61 (\pm 5.56) a 11.22 (\pm 5.49): il livello di gravità post-trattamento equivale al range di punteggio indicato come "lieve". A livello clinico questo si traduce in una riduzione della sintomatologia depressiva osservata al post-trattamento. Questo risultato appare in linea con l'ipotesi di una relazione gerarchica tra i due disturbi (Marazziti et al., 2008), per cui la remissione della sintomatologia depressiva non è generalmente seguita da una riduzione nella sintomatologia DOC, mentre la riduzione di quest'ultima sembra avere effetti benefici sulla depressione. Tale riduzione si è mantenuta ad entrambi gli intervalli di follow-up, come evidenziato dai confronti *pairwise*: la differenza nel punteggio medio HAM-D è statisticamente significativa tra il pre-trattamento (T0) e il follow-up a 6 mesi (6M) e tra il pre-trattamento (T0) e il follow-up a 12 mesi (12M), dove i valori medi della HAM-D sono pari rispettivamente a 9.35 (\pm 3.28) e 9.04 (\pm 3.40). Il dato permette di inquadrare ancora il punteggio medio in un range indicato come "lieve". Non vi sono differenze statisticamente significative nel punteggio medio HAM-D tra la fine del trattamento (T2) ed il primo intervallo di follow-up (6M) e tra la fine del trattamento (T2) e il secondo intervallo di follow-up (12M), così come tra i due intervalli a 6 e 12 mesi. Il punteggio medio non è tuttavia aumentato e si rileva, al contrario un trend non statisticamente significativo di ulteriore riduzione di circa due punti.

Infine, per quanto riguarda la HAM-A, le analisi statistiche effettuate mediante analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati hanno evidenziato una riduzione significativa nel punteggio HAM-A tra il pre-trattamento

(T0) e il post-trattamento (T2). In particolare, si è osservata una riduzione del punteggio medio da 16.57 (\pm 5.89) a 10.89 (\pm 6.90): il livello di gravità post-trattamento equivale al range di punteggio indicato come “subclinico”. Il dato relativo alla sintomatologia ansiosa è degno di nota, poiché questi risultati sembrano in linea con la modifica nella classificazione del DOC al di fuori dei disturbi d’ansia operata nel DSM-5. Il riscontro di un punteggio HAM-A denotante un livello di ansia “lieve” al pre-trattamento in pazienti con DOC definito invece come “grave” secondo i range della scala e la riduzione del punteggio medio della HAM-A a “subclinico” seppure in presenza di sintomatologia ossessivo-compulsiva residuale sembra essere in linea con il riscontro di caratteristiche cliniche distinte del DOC rispetto ai disturbi d’ansia, come in questo caso obiettivato anche dalle scale cliniche.

Tale riduzione si è mantenuta ad entrambi gli intervalli di follow-up, come evidenziato dai confronti *pairwise*: la differenza nel punteggio medio HAM-A è statisticamente significativa tra il pre-trattamento (T0) e il follow-up a 6 mesi (6M) e tra il pre-trattamento (T0) e il follow-up a 12 mesi (12M), dove i valori medi della HAM-A sono pari rispettivamente a 10.83 (\pm 5.43) e 10.39 (\pm 5.71). Il dato permette di inquadrare ancora il punteggio medio in un range indicato come “lieve”.

Anche nel caso della HAM-A, non vi sono differenze statisticamente significative nel punteggio medio tra la fine del trattamento (T2) ed il primo intervallo di follow-up (6M) e tra la fine del trattamento (T2) e il secondo intervallo di follow-up (12M), così come tra i due intervalli a 6 e 12 mesi. Il punteggio medio non è tuttavia aumentato e si rileva una sostanziale stabilità del dato nel tempo.

4.3 Gruppo MDD/BIP

Le statistiche descrittive condotte sui 76 soggetti appartenenti al gruppo MDD/BIP hanno evidenziato i seguenti valori alla baseline nelle misure di outcome: il punteggio medio baseline della misura principale, ovvero la HAM-D era pari a 17.89 (\pm 7.70), equivalente cioè ad un livello di gravità indicato come “moderato”, quello della HAM-A pari a 18.47 (\pm 9.37), equivalente cioè ad un livello di gravità indicato come “moderato”.

La riduzione significativa della sintomatologia depressiva appare in linea alla vastità di dati che supportano l’efficacia del protocollo di stimolazione utilizzato nell’ambito della depressione maggiore, e soprattutto appare in linea con il riscontro di una efficacia del

protocollo a bassa frequenza sulla r-DLPFC parificabile a quello del protocollo ad alta frequenza sulla l-DLPFC (Isenberg et al., 2005). L'impiego di un protocollo a bassa frequenza appare inoltre di maggiore efficacia rispetto all'impiego di un trattamento sequenziale con alta e bassa frequenza (Pallanti et al., 2010). Inoltre, l'impiego di questo protocollo in pazienti con diagnosi di disturbo bipolare è motivato dal riscontro in letteratura di studi che suggeriscono l'efficacia della rTMS come *augmentation* nel trattamento in acuto e di mantenimento della depressione bipolare (Agarkar et al., 2011).

Le successive analisi statistiche si sono basate su tutti i casi con dati validi di tutte le variabili del modello, ovvero su tutti quei soggetti per i quali era disponibile una rilevazione al pre-trattamento (T0), post-trattamento (T2), follow-up a 3 mesi (3M) e follow-up a 6 mesi (6M). Pertanto l'analisi sulla misura di outcome principale, ovvero la HAM-D, è stata condotta su 24 soggetti, mentre quella sulla HAM-A su 25 soggetti.

Per quanto riguarda la misura di outcome principale, ovvero il punteggio HAM-D, le analisi statistiche mediante analisi della varianza hanno evidenziato una riduzione significativa nel punteggio medio tra il pre-trattamento (T0) e il post-trattamento (T2). In particolare, si è osservata una riduzione del punteggio medio da 18.88 (\pm 8.62) a 9.29 (\pm 4.01): è stata osservata una modifica del livello di gravità pre-trattamento ("grave") al livello post-trattamento ("lieve"). Tale riduzione permette di classificare i soggetti come *responders*, poiché una riduzione del 50% sulla scala HAM-D rappresenta il criterio generalmente accettato per definire la risposta al trattamento su questa scala (Cusin et al., 2009).

Tale riduzione si è mantenuta ad entrambi gli intervalli di follow-up, come evidenziato dai confronti a coppie: la differenza nel punteggio medio HAM-D è statisticamente significativa tra il pre-trattamento (T0) e il follow-up a 3 mesi (3M) e tra il pre-trattamento (T0) e il follow-up a 6 mesi (6M), dove i valori medi della HAM-D sono pari rispettivamente a 11.71 (\pm 6.76) e 11.58 (\pm 5.93). Il dato permette di inquadrare ancora il punteggio medio in un range indicato come "lieve". Non vi sono differenze statisticamente significative nel punteggio medio HAM-D tra la fine del trattamento (T2) ed il primo intervallo di follow-up (3M) e tra la fine del trattamento (T2) e il secondo intervallo di follow-up (6M), così come tra i due intervalli a 3 e 6 mesi.

Lo stesso pattern è stato rilevato nei punteggi della misura di outcome secondaria, ovvero la HAM-A, in cui analisi della varianza ha evidenziato una riduzione

significativa nel punteggio medio tra il pre-trattamento (T0) e il post-trattamento (T2). In particolare, si è osservata una riduzione del punteggio medio da 22.40 (\pm 10.44) a 9.16 (\pm 6.89): è stata osservata una modifica del livello di gravità pre-trattamento (“moderata”) al livello post-trattamento (“subclinico”). Tale riduzione si è mantenuta ad entrambi gli intervalli di follow-up, come evidenziato dai confronti a coppie: la differenza nel punteggio medio HAM-A è statisticamente significativa tra il pre-trattamento (T0) e il follow-up a 3 mesi (3M) e tra il pre-trattamento (T0) e il follow-up a 6 mesi (6M), dove i valori medi della HAM-A sono pari rispettivamente a 11.08 (\pm 5.89) e 11.92 (\pm 6.90). Il dato permette di inquadrare ancora il punteggio medio in un range indicato come “subclinico”. La riduzione del punteggio nella HAM-A in seguito al trattamento con rTMS è coerente con quanto riportato in letteratura relativamente agli alti tassi di comorbidità tra disturbi depressivi e d’ansia e relativamente al riscontro nella depressione di sintomi somatici ascrivibili al disturbo d’ansia in comorbidità (Sartorius et al., 1996). È stato inoltre suggerito che la presenza di sintomi somatici ansiosi possa rappresentare un predittore di migliore outcome della rTMS nei pazienti con depressione maggiore (Eschweiler et al., 2001; Durmaz et al., 2017).

Non vi sono differenze statisticamente significative nel punteggio medio HAM-A tra la fine del trattamento (T2) ed il primo intervallo di follow-up (3M) e tra la fine del trattamento (T2) e il secondo intervallo di follow-up (6M), così come tra i due intervalli a 3 e 6 mesi.

4.4 Conclusioni

I risultati di questo lavoro di ricerca suggeriscono la permanenza a lungo termine degli effetti della rTMS nei disturbi della connettività psichiatrici, in particolare nel disturbo ossessivo-compulsivo e nei disturbi depressivi e bipolari. Gli effetti di un ciclo di stimolazione di 15 sedute sono evidenziabili sia in acuto (come riduzione statisticamente significativa del punteggio nella misura di outcome principale e riduzione della sintomatologia) sia a lungo termine, con intervalli di follow-up fino ad un anno.

I dati attualmente presenti in letteratura relativamente agli effetti a lungo termine della rTMS sono scarsi: il contributo maggiore deriva da uno studio multicentrico naturalistico osservazionale con l’impiego di un protocollo di stimolazione ad alta frequenza (10 Hz) in pazienti con depressione maggiore (Dunner et al., 2014) che

riporta una permanenza dei benefici ottenuti ad un intervallo di follow-up di un anno. La maggior parte dei dati di follow-up sono relativi all'impiego della rTMS nella depressione maggiore (Mantovani et al., 2012; Dannon et al., 2002; O'Reardon et al., 2005; Fitzgerald et al., 2006; Demirtas-Tatlidede et al., 2008; Cohen et al., 2009; Janicak et al., 2010), mentre mancano in letteratura dati relativi a protocolli di stimolazione nel DOC, in particolare sulla SMA, i cui trials si focalizzano sull'effetto acuto ed estendono l'intervallo di follow-up ad un massimo 12 settimane (Gomes et al., 2012).

Mentre l'analisi degli effetti a breve termine si focalizza sull'efficacia clinica della rTMS, i suoi meccanismi d'azione a livello neurofunzionale sono ancora in parte da elucidare. E proprio questi potrebbero essere responsabili invece del mantenimento dei risultati clinici al follow-up. Un numero crescente di studi evidenzia come oltre ai già noti effetti sulla modifica dell'eccitabilità corticale, vi sono altri meccanismi che potrebbero contribuire ai suoi effetti a lungo termine. I fenomeni di long-term potentiation (LTP) e long-term depression (LTD) non sono di per sé sufficienti a spiegare le modifiche a breve e a lungo termine che si verificano dopo brevi trattamenti di neuromodulazione non invasiva. Studi sperimentali preliminari presentano uno scenario complesso potenzialmente rilevante per comprendere gli effetti di tali tecniche, che include il ruolo dell'attivazione/regolazione genica, l'espressione de novo di proteine, modifiche morfologiche, modifiche nelle proprietà di firing neuronale e modifiche nelle proprietà a livello di network che dipendono da modifiche nell'inibizione, nei processi omeostatici e nella funzione gliale. Ad essi si aggiungono la modulazione del rilascio neurotrasmettitoriale, gli effetti sull'espressione dei recettori AMPA e NMDA (attraverso l'influenza sulle dinamiche degli ioni calcio), l'azione sui sistemi neuroendocrini, gli effetti neuroprotettivi attraverso la riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione, nonché una notevole attivazione dei fattori neurotrofici (Cirillo et al., 2017). Questi effetti molecolari potrebbero essere in grado di modificare le proprietà elettrofisiologiche dei neuroni e riprogrammare l'espressione dei neurotrasmettitori eccitatori ed inibitori e dei loro recettori, determinando di conseguenza modifiche a lungo termine legate alla plasticità sinaptica, tra cui i fenomeni di LTP e LTD (Chervyakov et al., 2015; Cirillo et al., 2017). Nella depressione maggiore ad esempio, è stato evidenziato che la rTMS a bassa frequenza sulla r-DLPFC determina una riduzione nel metabolismo cerebrale nella corteccia orbitofrontale e nella corteccia cingolata subgenuale (tra cui la BA 25) e che queste

modifiche correlano con l'effetto antidepressivo della stimolazione, come evidenziato dalla riduzione nei punteggi HAM-D ad essi associata (Kito et al., 2008; 2011). Per quanto riguarda il DOC, come precedentemente menzionato, vi sono numerose conferme in letteratura di un coinvolgimento del circuito cortico-striato-talamo-corticale (CSTC) nel disturbo, la cui disregolazione sarebbe alla base dell'espressione sintomatologica di ossessioni e compulsioni. Studi di neuroimaging hanno evidenziato un ipermetabolismo e iperattivazione delle aree facenti parte di un network che include la corteccia prefrontale e orbitofrontale, l'area motoria supplementare e le aree premotorie, lo striato, il *globus pallidus* e il talamo (de Wit et al., 2012; van den Heuvel et al., 2005). Pertanto, la modulazione dell'eccitabilità corticale attraverso la rTMS a bassa frequenza sulla SMA sembra essere il meccanismo alla base dell'efficacia clinica nel DOC: essa appare in grado di ristabilire l'inibizione corticale e ciò correla con la risposta clinica associata alla riduzione dei punteggi Y-BOCS (Russo et al., 2014; Mantovani et al., 2013).

Nella valutazione degli effetti a lungo termine del trattamento è fondamentale prendere in considerazione il confronto con la terapia farmacologica. Sebbene nell'ambito di questa ricerca i soggetti erano sotto terapia farmacologica (costante per le 8 settimane precedenti al trattamento e per tutta la durata dello stesso), una menzione all'efficacia a lungo termine del trattamento farmacologico come unica terapia è necessaria. Nell'ambito della depressione, il più diffuso trattamento a lungo termine è rappresentato dalla somministrazione di SSRI. Tuttavia, per la maggior parte di essi, non vi sono dati univoci sulla valutazione dell'efficacia al di là di un anno (Uher et al., 2016) e ciò dà luogo alla ricerca di trattamenti alternativi. Una revisione della letteratura sugli outcome a medio e lungo termine dei pazienti con depressione resistente al trattamento farmacologico (Fekadu et al., 2009) riporta i risultati di nove studi sull'outcome di 1279 pazienti con durata di follow-up tra uno e dieci anni. I risultati indicano che nell'80% dei casi si verifica una ricaduta entro un anno anche a seguito di un trattamento farmacologico efficace e che i tassi di remissione a breve termine sono molto bassi (al di sotto del 20% entro i due anni). Dati più promettenti sono invece quelli relativi all'utilizzo della CBT in aggiunta alla terapia farmacologica: un contributo interessante in questa direzione è il lavoro di Wiles et al. (2016) che evidenzia come la riduzione dei sintomi depressivi e il miglioramento della qualità di vita si mantengono per circa 46 mesi, ovvero per circa 40 mesi successivi alla fine del trattamento. Nel caso della depressione, oltre alla terapia farmacologica, è necessario

prendere in considerazione anche i risultati a lungo termine ottenuti tramite la terapia elettroconvulsivante (ECT) che rappresenta una delle strategie adottate nel caso di depressione farmacoresistente. In uno studio con follow-up a un anno (Tokutsu et al., 2013), nel campione di 42 soggetti sottoposti a ECT i tassi di risposta erano molto alti (85.7%), con un tasso di eventi avversi pari al 21.4%, ma dei 34 pazienti rivalutati al follow-up 18 andavano incontro a ricaduta (52.9%) e 6 pazienti hanno ricevuto un trattamento supplementare con ECT.

Per quanto riguarda il DOC, nella pubblicazione dei dati preliminari (Pallanti et al., 2016) abbiamo già evidenziato una maggiore efficacia in acuto del trattamento con rTMS rispetto all'augmentation standard con atipici (TAU; treated as usual): mentre nel gruppo rTMS abbiamo osservato un 68% di responders, il tasso era pari al 24.0% nel gruppo TAU; solo nel gruppo rTMS inoltre il 17.6% dei pazienti ha raggiunto la remissione. I dati sono coerenti con quanto riportato in letteratura: in uno studio con follow-up fino a 5 anni, su 60 con DOC trattati con SSRIs e CBT, al follow-up a lungo termine 22 pazienti mostravano ancora un punteggio Y-BOCS superiore a 16 o una riduzione del punteggio inferiore al 35% ed erano pertanto considerati non-responders (Alonso et al., 2001). Studi naturalistici in soggetti con DOC sottoposti a CBT e fluvoxamina con un follow-up prolungato a 6-8 anni riportano tassi di responders pari al 67% che si mantenevano significativi al follow-up (Rufer et al., 2004), sebbene quasi tutti i pazienti erano ricorsi, durante il periodo di follow-up, ad ulteriori sessioni di psicoterapia o ulteriore terapia farmacologica. Infine, un dato relativo al follow-up a tre anni nella farmacoterapia con SSRIs nel DOC (Catapano et al., 2006) indica che la probabilità di remissione parziale è pari al 65%, mentre quella di remissione totale pari al 38%. Tuttavia, nei soggetti che avevano ottenuto una remissione parziale dei sintomi, la probabilità di ricaduta era comunque pari al 60%, concludendo che nonostante una terapia adeguata con SSRIs, relativamente pochi pazienti raggiungono una remissione completa della sintomatologia e la maggioranza di quelli che raggiungono remissione parziale sono esposti a ricaduta.

Oltre al trattamento farmacologico, nel DOC è necessario considerare anche il confronto con gli outcome a lungo termine della *deep brain stimulation* (DBS), in quanto terapia approvata per il DOC farmaco-resistente. Studi con un follow-up a due anni (Roh et al., 2012), sebbene con un numero molto limitato di soggetti, ne evidenziano l'efficacia a lungo termine sia sulla sintomatologia ossessivo-compulsiva che depressiva, con relativo miglioramento del funzionamento psicosociale. Sebbene

questi risultati siano estremamente promettenti, è necessario considerare l'invasività della tecnica ed i rischi ad essa correlata, così come nel caso della cingulotomia (Dougherty et al., 2002): sebbene i risultati indichino un tasso pari 45% di pazienti classificabili come responders, gli eventi avversi e i rischi associati fanno sì che questa procedura trovi posto ad un livello successivo rispetto alla rTMS negli algoritmi di trattamento per il DOC.

4.5 Limiti e considerazioni future

Uno dei principali limiti della presente ricerca è la mancanza di un gruppo di controllo, che impone necessaria cautela nell'interpretazione dei dati per l'eventuale verificarsi di un effetto placebo. Tuttavia, il prolungato periodo di follow-up (fino a 12 mesi per il gruppo DOC e fino a 6 mesi per il gruppo MDD/BIP) riduce la probabilità che gli effetti siano imputabili unicamente ad un effetto placebo, il quale è generalmente ritenuto di durata transitoria (Wall, 1994).

Ulteriormente, il drop-out di una proporzione di soggetti dopo la conclusione del trattamento, specialmente nel gruppo MDD/BIP, fa emergere interrogativi relativamente alla motivazione di tale abbandono e non permette di escludere modifiche nei risultati agli intervalli di follow-up qualora i dati fossero stati completi.

Infine, l'assenza della neuronavigazione rappresenta un aspetto da considerare nell'interpretazione dell'efficacia del trattamento poiché, particolarmente per alcune regioni target, questa risente in maniera sensibile dell'accuratezza del targeting. Tuttavia, soprattutto per aree quali la DLPFC, diversi contributi di ricerca evidenziano come il riferimento al sistema EEG 10-20 possa rappresentare un'alternativa a basso costo rispetto ai sistemi di neuronavigazione, e che nel 90% dei casi il posizionamento del coil corrisponde alla regione target identificata (Herwig et al., 2003).

Uno degli aspetti più interessanti che potrebbero rappresentare un'integrazione a questa ricerca è l'analisi dei predittori di risposta alla rTMS. Vi sono infatti diverse evidenze relative alle caratteristiche neurofunzionali e sintomatologiche del soggetto, nonché al trattamento farmacologico che possono orientare in questa direzione. Ad esempio, tra i predittori di risposta positiva vi sono: l'aumento dell'eccitabilità corticale durante il trattamento (che correla con una maggiore crescita e attività sinaptica e con l'effetto antidepressivo) (Canali et al., 2014); un incrementato metabolismo (rCBF) della corteccia cingolata anteriore pre-trattamento (Langguth et al., 2007); una minore attività cerebrale frontale a baseline (Dumas et al., 2012); la breve durata dell'episodio

depressivo e scarsa farmaco-resistenza (Brakemeier et al., 2007) ed il trattamento aggiuntivo con antidepressivi (Dumas et al., 2012). Al contrario, predittori di risposta negativa alla rTMS sono una marcata farmaco-resistenza (Brakemeier et al., 2007); il trattamento aggiunto con anticonvulsivanti e benzodiazepine (Dumas et al., 2012) e la presenza di marcati sintomi anedonici alla baseline (Downar et al., 2014).

Bibliografia

Agarkar S, Mahgoub N, Young RC. Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Bipolar Disorder. *J Neuropsych Clin Neurosci*. 2011;23(2):E12-E13.

Alba-Ferrara LM, Fernandez F, de Erausquin GA. The Use of Neuromodulation in the Treatment of Cocaine Dependence. *Addict Disord Their Treat*. 2014;13(1):1-7.

Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D et al. Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62(7), 535-540.

Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchón JM, Vallejo J. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(7), 1143-1145.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., Text Revision). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000.

American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder*. Arlington: American Psychiatric Association (APA), 2007.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7.

Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, Fairbanks L. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1988;145(12):1560-3.

Bechtel W. Reducing psychology while maintaining its autonomy via mechanistic explanations. In: Schouton M, de Jong HL (eds). *The matter of mind: philosophical essays of psychology, neuroscience, and reduction*. Malden: Blackwell, 2007: 172-98.

Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(4):543-51.

Brakemeier EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res*. 2007;41(5):395-403.

Brody AL, Saxena S. Brain imaging in obsessive-compulsive disorder: evidence for the involvement of frontal-subcortical circuitry in the mediation of symptomatology. *CNS Spectr*. 1996; 1, 27–41.

Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(2):143-152.

Camprodon J et al. (eds.). *Psychiatric Neurotherapeutics: Contemporary Surgical and Device-Based Treatments*. New York: Humana Press, 2015.

Canali P, Sferrazza Papa G, Casali AG, Schiena G, Fecchio M, Pigorini A, Smeraldi E, Colombo C, Benedetti F. Changes of cortical excitability as markers of antidepressant response in bipolar depression: preliminary data obtained by combining transcranial magnetic stimulation (TMS) and electroencephalography (EEG). *Bipolar Disord*. 2014;16(8):809-19.

Catapano F, Perris F, Masella M, Rossano F, et al. Obsessive-compulsive disorder: A 3-year prospective follow-up study of patients treated with serotonin reuptake inhibitors: OCD follow-up study. *J Psychiatric Res*, 2006; 40(6):502-510.

Chen R, Classen J, Gerlo C et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-1403.

Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015;16(9):303.

Cirillo G, Di Pino G, Capone F, Ranieri F, Florio L, Todisco V, Tedeschi G, Funke K, Di Lazzaro V, Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation, *Brain Stimulation*. 2017; 10(1):1-18.

Cohen RB, Boggio PS, Fregni F. Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depress Anxiety*. 2009;26:682–688.

Cusin C, Yang H, Yeung A, Fava M. *Rating scales for depression*. In: Baer L, Blais MA, editors. *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health*. Humana Press; New York: 2009. pp. 7–36

Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine*. 2013; 11(1):126.

Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014; 13(1):28-35.

Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, et al. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals—preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2002;51:687–690.

Daskalakis ZJ, Möller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res* 2006;174:403–12.

de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, et al. Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2012;169(10):1100-1108.

Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ, et al. An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:930–934.

Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, Jenike MA, Rauch SL. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):269-75.

Downar J, Geraci J, Salomons TV, Dunlop K, Wheeler S, McAndrews MP, Bakker N, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, Flint AJ, Giacobbe P. Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry*. 2014;76(3):176-85.

Dumas R, Padovani R, Richieri R, Lançon C. Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor. *Encephale*. 2012;38(4):360-8.

Dunner DL, Aaronson ST, Sackeim HA, Janicak PG, et al. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with

pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(12):1394-401.

Durmaz O, Ebrinc S, Ates MA, Algul A. Evaluation of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression and the impact of anxiety symptoms on outcome. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*, 2017;27(1), 14-18.

Eschweiler GW, Plewnia C, Bartels M. Which patients with major depression benefit from prefrontal repetitive magnetic stimulation. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2001;69(9):402–409.

Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulo K, Donaldson C, et al. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affect Dis*. 2009;116(1–2):4-11.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition. (SCID-I/NP) New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, November 2002.

First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL: Structured Clinical Interview for DSM-5—Research Version (SCID-5 for DSM-5, Research Version; SCID-5-RV). Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2015.

Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella AR, et al. Naturalistic study of the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive relapse. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40:764–768.

Fornito A, Harrison BJ. Brain Connectivity and Mental Illness. *Front Psychiatry*. 2012;3:72.

Gay A, Boutet C, Sigaud T, Kamgoue A, Sevos J, Brunelin J, Massoubre C. A single session of repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cue-induced craving in patients with gambling disorder. *Eur Psychiatry*. 2017;41:68-74.

Gomes PVO, Brasil-Neto JP, Allam N, et al. A randomized, double blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive–compulsive disorder with three months follow-up. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012; 24: 437–443.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. (1989) The Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1006–1011.

Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, BERPohl F, Niehaus L, Boeker H, Northoff G. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):369-76.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50–55.

Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain topography*. 2003; 16(2): 95-99.

Higgins S, George MS. *Brain Stimulation Therapies for Clinicians*. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2009.

Hollander E, Cohen LJ. *Impulsivity and Compulsivity*. American Psychiatric Press Inc, Washington DC; 1996.

IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Released 2012. Armonk, NY: IBM Corp.

IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Released 2016. Armonk, NY: IBM Corp.

Insel TR. The NIMH research domain criteria (RDoC) project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2014; 171(4):395-397.

Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, North C, Kormos TC. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(3):153-9.

Jablonski A. The multidimensional characteristics of symptoms reported by patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J*. 2007;34(1):29-37.

Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, et al. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimul*. 2010;3:187–199.

Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(4):720.

Kito S, Fujita K, Koga Y. Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*. 2008; 58, 29–36.

Kito S, Hasegawa T, Koga Y. Neuroanatomical correlates of therapeutic efficacy of low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65, 175–182.

Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res*. 2009;201(2):239-243.

Kuwabara S, Cappelen Smith C, Lin CSY, Mogyoros I, Burke D. Effects of voluntary activity on the excitability of motor axons in the peroneal nerve. *Muscle Nerve*. 2002; 25:176–184.

Langguth B, Wiegand R, Kharraz A, Landgrebe M, Marienhagen J, Frick U, Hajak G, Eichhammer P. Pre-treatment anterior cingulate activity as a predictor of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(5):633-8.

Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014; 125(11):2150-2206.

Loonen AJ, Stahl SM. Functional psychopharmacology is the way to go in pharmacotherapy for psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(6):435-7.

Makris N, Marras A. A Research Domain Criteria (RDoC) approach to Gambling Disorder: focus on preference-based decision-making and response inhibition. *Arch Behav Add*. 2017 [in press].

Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive–compulsive disorder (OCD) and Tourette’s syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006; 9: 95–100.

Mantovani A, Rossi S, Bassi BD, et al. Modulation of motor cortex excitability in obsessive–compulsive disorders: An exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. *Psychiatry Res*. 2013; 210: 1026–1032.

Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, et al. Randomized sham- controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive–compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13: 217–227.

Marazziti D, Golia F, Presta S, et al. Effectiveness of long-term augmentation with citalopram to clomipramine in treatment-resistant OCD patients. *CNS Spectr*. 2008; 13: 971–976.

Marras A, Fineberg N, Pallanti S. Obsessive compulsive and related disorders: comparing DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectr*. 2016;21(4):324-33.

Marras A. La neuromodulazione: un nuovo approccio alla cura della schizofrenia. In: Pallanti S. (eds) *Oltre la Schizofrenia* (pp. 297-316). Milano: Edra LSWR S.p.A. 2015.

Mateos-Cáceres PJ, García-Méndez A, López Farré A, Macaya C, Núñez A, Gómez J, Alonso-Orgaz S, Carrasco C, Burgos ME, de Andrés R, Granizo JJ, Farré J, Rico LA. Proteomic analysis of plasma from patients during an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(8):1578-83.

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*. 2005;45:651-660.

Melkerson MN. Special Premarket 510(k) Notification for NeuroStar® TMS Therapy System for Major Depressive Disorder (PDF). Food and Drug Administration, 2008. [consultato: 21-10-2017].

Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, et al. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive- compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:525-49.

National Institute of Mental Health: The National Institute of Mental Health Strategic Plan. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health; 2008 [http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml]

National Research Council. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.

O'Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ. Genetic factors in type 2 diabetes: the end of the beginning? *Science*. 2005; 307(5708):370-3.

O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, et al. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1524–1528.

Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience*. 2010;167(2) 323-328.

Pallanti S, Grassi G, Marras A, Hollander E. Can we modulate obsessive-compulsive networks with neuromodulation? *J Psychopatol.* 2015;21:262-265.

Pallanti S, Hollander E, Goodman WK. A qualitative analysis of nonresponse: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 (S14):6-10.

Pallanti S, Marras A, Grassi G. Outcomes with neuromodulation in obsessive-compulsive disorder. *Psych Annals.* 2015; 45(6):316-320.

Pallanti S, Marras A, Salerno L, Makris N, Hollander E. Better than treated as usual: Transcranial magnetic stimulation augmentation in selective serotonin reuptake inhibitor- refractory obsessive-compulsive disorder, mini-review and pilot open label trial. *J Psychopharm.* 2016;30(6):568-78.

Pallanti S, Marras A. Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease: A Review of Investigational and Therapeutic Findings. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2015; 5(187):2161-0460.

Pallanti S, Marras A. Transcranial Magnetic Stimulation treatment for motor symptoms in Parkinson's Disease: a review of two decades of studies. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2015; 5:2.

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-858.

Pharmacogenomics. 2005; 6(5):503-13.

Remijnse PL, Nielen MM, van Balkom AJ, Cath DC, van Oppen P, Uylings HB, Veltman DJ. Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(11):1225-36.

Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: Towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci.* 2012;16:81-91.

Roh D, Chang WS, Chang JW, Kim CH. Long-term follow-up of deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research,* 201; 200(2), 1067-1070.

Rosenberg O, Klein LD, Dannon PN. Deep transcranial magnetic stimulation for the treatment of pathological gambling. *Psychiatry Res.* 2013;206(1):111-3.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use

of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120(12):2008-2039.

Rufer M, Hand I, Alsleben H et al. Long-term course and outcome of obsessive-compulsive patients after cognitive-behavioral therapy in combination with either fluvoxamine or placebo. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255: 121

Russo M, Naro A, Mastroeni C, Morgante F, Terranova C, Muscatello MR, Zoccali R, Calabrò RS, Quartarone A. Obsessive-compulsive disorder: a "sensory-motor" problem? *Int J Psychophysiol*. 2014; 92(2):74-8.

Sabatine MS, Liu E, Morrow DA, Heller E, McCarroll R, Wiegand R, Berriz GF, Roth FP, Gerszten RE. Metabolomic identification of novel biomarkers of myocardial ischemia. *Circulation*. 2005; 112(25):3868-75.

Sackeim HA, George MS. Brain stimulation—basic, translational, and clinical research in neuromodulation: Why a new journal?. *Brain Stimul*, 2008;1(1):4-6.

Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y, et al. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;30:38–43.

Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, Ianculescu AG, Yue L, Lo JC, Burchard EG, Brett CM, Giacomini KM. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest*. 2007; 117(5):1422-31.

Silvanto J, Pascual-Leone A. Why the assessment of causality in brain-behavior relations requires brain stimulation. *J Cogn Neurosci*. 2012;24(4):775-7.

Sporns O (Eds.). *Networks of the Brain*. 2010 Cambridge, MA: MIT Press.

Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001; 21(15):RC157.

Tokutsu Y, Umene-Nakano W, Shinkai T, et al. Follow-up Study on Electroconvulsive Therapy in Treatment-resistant Depressed Patients after Remission: A Chart Review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013;11(1):34-38.

Tschernegg M, Crone JS, Eigenberger T, et al. Abnormalities of functional brain networks in pathological gambling: a graph-theoretical approach. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013;7:625.

Uher R, Pavlova B. Long-term effects of depression treatment. *The Lancet*. 2016; 3(2):95-96.

van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartkamp J, Barkhof F, van Dyck R. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(3):301-9.

Voora D, McLeod HL, Eby C, Gage BF. The pharmacogenetics of coumarin therapy.

Wall PD. *The placebo and the placebo response*. In P. D. Wall & R. Melzack (Eds). *Textbook of pain* (3rd ed). (pp. 1297-1308). New York: Churchill Livingstone, 1994.

Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(8):1367-77.

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1–16.

Wiles NJ, Thomas L, Turner N, et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: follow-up of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2016; 3(2):144-6.

Wong EHF, Yocca F, Smith MA, Lee CM: Challenges and opportunities for drug discovery in psychiatric disorders: the drug hunters' perspective. *Int J Neuropsychopharm*. 2010;13:1269–1284.

Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(8), 946-955.

Zack M, Cho SS, Parlee J, Jacobs M, Li C, Boileau I, Strafella A. Effects of High Frequency Repeated Transcranial Magnetic Stimulation and Continuous Theta Burst Stimulation on Gambling Reinforcement, Delay Discounting, and Stroop Interference in Men with Pathological Gambling. *Brain Stimul*. 2016;9(6):867-875.

Zohar J, Stahl S, Moller HJ, Blier P, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(12):2318-2325.