



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

## DOTTORATO DI RICERCA TOSCANO IN NEUROSCIENZE

CICLO XXXI

COORDINATORE Prof. Renato Corradetti

### **Research Domain Criteria (RdoC) e neuromodulazione nel disturbo ossessivo-compulsivo**

Settore Scientifico Disciplinare MED/25

**Dottorando**

Dott. Grassi Giacomo

**Tutore**

Prof. Pallanti Stefano

**Coordinatore**

Prof. Corradetti Renato

Anni 2015/2018

# Research Domain Criteria (RDoC) e neuromodulazione nel disturbo ossessivo-compulsivo

## 1. Introduzione:

1.1 Dalla diagnosi categoriale ai Research domain Criteria (RDoC).....	2
1.2 Le tecniche di neuromodulazione per il trattamento RDoC-based dei disturbi psichiatrici.....	5

## 2. Parte prima: la dissezione basata sugli RDoC del disturbo ossessivo-compulsivo

2.1 La diagnosi DSM-5 del disturbo ossessivo-compulsivo e la sua dissezione RDoC-based.....	9
2.2 <i>Primo studio</i> : Impulsività e processi decisionali in pazienti ossessivo-compulsivi vs controlli sani.....	12
2.3 <i>Secondo studio</i> : Impulsività, gratificazione e processi decisionali in pazienti ossessivo-compulsivi e pazienti con gioco d'azzardo patologico.....	25

## 3. Parte seconda: neuromodulazione delle dimensioni RDoC del disturbo ossessivo-compulsivo

3.1 <i>Terzo studio</i> : Stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation, DBS) del ginocchio ventrale anteriore della capsula interna: effetti su impulsività e processi decisionali in pazienti ossessivi trattati con DBS vs pazienti ossessivi trattati con trattamenti usuali.....	41
3.2 <i>Quarto studio</i> : Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS) dell'area premotoria supplementare e circuiti del controllo inibitorio: effetti in acuto sull'inibizione della risposta motoria.....	53

## 4. Parte terza: nuove frontiere per la neuromodulazione del disturbo ossessivo compulsivo

4.1 TMS profonda (deepTMS) della corteccia prefrontale mediale e del cingolo anteriore....	63
4.2 Nuovi protocolli di stimolazione: la continuous theta burst stimulation (cTBS).....	66
4.3 Nuove frontiere della neuromodulazione: imaging funzionale ed eeg-targeting.....	69
4.4 Nuovi protocolli per accelerare la risposta: la "Accelerated rTMS".....	73

## 5. Conclusioni.....

75

## Ringraziamenti.....

76

## Bibliografia.....

77

## **1. Introduzione:**

### *1.1 Dalla diagnosi categoriale ai Research domain Criteria (RDoC)*

I limiti dei sistemi nosografici, quali il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5; APA, 2013) e la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-11), 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). A differenza delle edizioni precedenti, il DSM-5 (APA, 2013) era stato auspicato come il sistema diagnostico che avrebbe superato l'approccio categoriale alle diagnosi psichiatriche adottando un approccio dimensionale e incorporando misure biologiche oggettivabile, spostando quindi il concetto di malattia mentale verso quello di malattia del cervello e dei suoi circuiti, ovvero consolidando il concetto di “brain disease”. Tale rivoluzione, tuttavia, non si è realizzata con l'uscita del DSM-5. Sebbene l'approccio dimensionale sia stato in parte inserito nel manuale (ad esempio con l'introduzione di una scala per la valutazione dei sintomi trasversali, la DSM-5 Self-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure, che valuta i cluster sintomatologici trasversalmente rilevanti alle categorie diagnostiche), il manuale non ha inserito al suo interno misure biologiche per la diagnosi. Una ragione primaria per tale mancata rivoluzione risiede nel fatto che ancora la ricerca non ha identificato marker biologici replicabili in grado di supportare la diagnosi. E questo appare in parte sorprendente se si pensa all'enorme mole di scoperte replicate nell'ultimo ventennio che mostrano chiaramente come a un livello più profondo di quello comportamentale, siano riscontrabili alterazioni biologiche (genetiche, molecolari, dei neurocircuiti e dei processi cognitivi) in tutti i principali disturbi psichiatrici. Tuttavia, tale contraddizione, diventa comprensibile se si tiene in conto che le categorie diagnostiche attuali non sono basate sulla conoscenza dei meccanismi fisiopatologici sottostanti ai disturbi. Nel resto della medicina, disturbi considerati una volta come unitari basandosi esclusivamente sulla presentazione clinica si sono poi dimostrati essere disturbi eterogenei sulla base dei dati biologici (si pensi ad esempio alla distruzione delle isole pancreatiche e alla resistenza all'insulina, due fenomeni fisiopatologicamente totalmente distinti, ma entrambi raggruppati sotto il termine di diabete mellito). Oppure, nel caso opposto, sindromi cliniche inizialmente considerate distinte hanno poi dimostrato di avere la stessa eziologia (si pensi alle infezioni sifilitiche). Pertanto, la ricerca in ambito psichiatrico soffre di questo bias categoriale di partenza: chiamiamo oggi e raggruppiamo con lo

stesso nome, sia questo schizofrenia, autismo o depressione, malattie probabilmente diverse (Insel 2010). Questo limite diagnostico rappresenta ad oggi la principale barriera allo sviluppo di nuovi e più efficaci trattamenti per i disturbi mentali.

E' in questo contesto che, a inizio 2009, il National Institute of Mental Health degli Stati Uniti lancia il progetto dei Research Domain Criteria (RDoC). Il progetto RDoC si propone come una nuova cornice di riferimento per la ricerca in psichiatria "integrando vari livelli di informazioni (dalla genetica e dai circuiti ai comportamenti e ai self reports) al fine di poter investigare le dimensioni del funzionamento cerebrale che sottendono a tutto lo spettro di comportamenti umani, da quelli normali a quelli patologici. Il progetto RDoC non è da intendersi come una guida diagnostica e tantomeno come sostituto agli attuali sistemi diagnostici. L'obiettivo è invece quello di considerare la natura della salute mentale e delle malattie mentali in termini di vari gradi di disfunzione dei sistemi psicologici e biologici" (Insel, 2010).

"La classificazione RDoC si basa su tre assunti fondamentali: 1) la cornice RDoC concettualizza le malattie mentali come disturbi del cervello. Rispetto ai disturbi neurologici con lesioni identificabili, i disturbi mentali possono essere affrontati come disturbi dei circuiti cerebrali; 2) la classificazione RDoC presuppone che la disfunzione nei circuiti cerebrali possa essere identificata con gli strumenti della neuroscienza clinica, tra cui l'elettrofisiologia, il neuroimaging funzionale e nuovi metodi per quantificare le connessioni in vivo; 3) il framework RDoC presuppone che i dati provenienti dalla genetica e dalla neuroscienza clinica produrranno biomarkers che potenzieranno i sintomi e i segni clinici per la gestione clinica." (Insel, 2010).

Il fine ultimo del progetto RDoC è infatti quello di una *precision-medicine* per la psichiatria. In un editoriale del 2014 su *American Journal of Psychiatry*, Thomas Insel spiega cosa si intenda oggi per *precision-medicine* tramite l'esempio della fibrosi cistica: "...è stato scoperto un nuovo farmaco per la fibrosi cistica, che è estremamente efficace, ma lo è solo per il 4% dei pazienti, quelli con una sola delle oltre 1.500 mutazioni del gene CFTR che produce questa malattia... (Insel, 2014)". L'obiettivo dell'approccio RDoC è quindi quello di decostruire la diagnosi categoriale in psichiatria e di identificare i circuiti implicati nei singoli disturbi, scomponendo la diagnosi basata su cluster di sintomi e basandola in dimensioni o domini neurofunzionali.

Nella pratica, la cornice RDoC è rappresentata da una matrice bi-dimensionale 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. Qui di seguito uno schema della RDoC matrix (www.nimh.nih.gov, ultimo aggiornamento ottobre 2018):

### Negative Valence Systems

Construct/Subconstruct	Genes Notice	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Report	Paradigms
Acute Threat ("Fear")		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
Potential Threat ("Anxiety")		Elements	Elements	Elements	Elements		Elements	Elements
Sustained Threat		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	
Loss		Elements		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
Frustrative Nonreward		Elements		Elements		Elements	Elements	Elements

### Positive Valence Systems

Construct/Subconstruct		Genes Notice	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Report	Paradigms
Reward Responsiveness	Reward Anticipation								Elements
	Initial Response to Reward		Elements		Elements		Elements	Elements	Elements
	Reward Satiation								Elements
Reward Learning	Probabilistic and Reinforcement Learning								Elements
	Reward Prediction Error		Elements		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
	Habit		Elements	Elements	Elements		Elements	Elements	Elements
Reward Valuation	Reward (probability)								Elements
	Delay								Elements
	Effort		Elements		Elements			Elements	Elements

## Cognitive Systems

Construct/Subconstruct		Genes Notice	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Report
<b>Attention</b>			Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	
<b>Perception</b>	<b>Visual Perception</b>		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
	<b>Auditory Perception</b>		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
	<b>Olfactory/Somatosensory/Multimodal/Perception</b>							
<b>Declarative Memory</b>			Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
<b>Language</b>					Elements	Elements	Elements	Elements
<b>Cognitive Control</b>	<b>Goal Selection; Updating, Representation, and Maintenance ⇒ Focus 1 of 2 ⇒ Goal Selection</b>				Elements			Elements
	<b>Goal Selection; Updating, Representation, and Maintenance ⇒ Focus 2 of 2 ⇒ Updating, Representation, and Maintenance</b>		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
	<b>Response Selection; Inhibition/Suppression ⇒ Focus 1 of 2 ⇒ Response Selection</b>		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
	<b>Response Selection; Inhibition/Suppression ⇒ Focus 2 of 2 ⇒ Inhibition/Suppression</b>		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
	<b>Performance Monitoring</b>		Elements		Elements	Elements	Elements	Elements
<b>Working Memory</b>	<b>Active Maintenance</b>		Elements	Elements	Elements	Elements		
	<b>Flexible Updating</b>		Elements	Elements	Elements	Elements		
	<b>Limited Capacity</b>		Elements		Elements	Elements		
	<b>Interference Control</b>		Elements	Elements	Elements	Elements		

## Social Processes

Construct/Subconstruct		Genes Notice	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Report	Paradigms
<b>Affiliation and Attachment</b>			Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
<b>Social Communication</b>	<b>Reception of Facial Communication</b>		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
	<b>Production of Facial Communication</b>		Elements		Elements	Elements	Elements	Elements	
	<b>Reception of Non-Facial Communication</b>		Elements		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
	<b>Production of Non-Facial Communication</b>				Elements		Elements	Elements	Elements
<b>Perception and Understanding of Self</b>	<b>Agency</b>				Elements	Elements	Elements	Elements	
	<b>Self-Knowledge</b>			Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
<b>Perception and Understanding of Others</b>	<b>Animacy Perception</b>				Elements	Elements	Elements		Elements
	<b>Action Perception</b>			Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
	<b>Understanding Mental States</b>		Elements		Elements		Elements	Elements	Elements

## Arousal and Regulatory Systems

Construct/Subconstruct	Genes Notice	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Report	Paradigms
Arousal		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
Circadian Rhythms		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
Sleep-Wakefulness		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements

Nella prima parte di questo lavoro la matrice RDoC verrà utilizzata come guida per una dissezione del disturbo ossessivo-compulsivo nei suoi domini e sistemi RDoC fondamentali. La seconda e la terza parte si incentreranno invece sull'utilizzo delle tecniche di neuromodulazione per il trattamento RDoC-based del disturbo ossessivo-compulsivo.

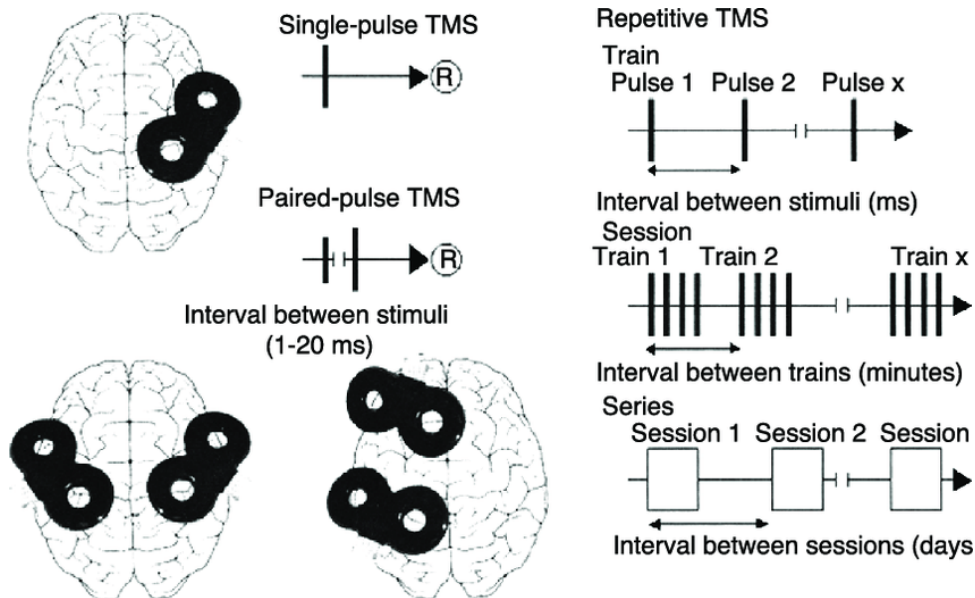
### *1.2 Le tecniche di neuromodulazione per il trattamento RDoC-based dei disturbi psichiatrici*

Le tecniche di neuromodulazione sono oggi uno strumento fondamentale per il trattamento RDoC-based dei disturbi psichiatrici, in quanto consentono di agire direttamente sui neurocircuiti implicati nel singolo disturbo. Si possono schematicamente dividere in tecniche di neuromodulazione non invasive e tecniche invasive. Nella prima categoria rientra la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione tran cranica a corrente diretta (tDCS). Nella seconda categoria rientra invece la stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation, DBS). In questa sede si tratterà della TMS e della DBS, in quanto rappresentano le due tecniche che sono state maggiormente utilizzate nel disturbo ossessivo-compulsivo.

La TMS è una tecnica di neuromodulazione 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 (Rossi et al., 2009).

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) 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) (Rossi et al., 2009).



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, che ne influenzano anche gli effetti. È generalmente accettato che la stimolazione a bassa frequenza ( $< 5$  Hz) inibisce transitoriamente l'eccitabilità corticale, mentre quella ad alta frequenza ( $\geq 5$  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 rTMS è diventata uno strumento fondamentale nel trattamento RDoC-based poiché è in grado di modificare l'attività disfunzionale di un determinato circuito inducendo dei cambiamenti a medio-lungo termine grazie all'induzione di fenomeni di neuroplasticità. Tali fenomeni indotti dalla rTMS, sebbene non ancora del tutto chiariti, sembrano mediati da meccanismi neurofisiologici quali la long-term potentiation (LTP) e long-term depression (LTD), e dall'induzione di fenomeni neurogenetici (incremento dei livelli di fattori neurotrofici quali il BDNF, Brain Derived Neurotrophic Factor)



(Aftanas et al., 2018). Tuttavia, studi preclinici e clinici suggeriscono che la rTMS sia in grado anche di indurre fenomeni anti-apoptotici e abbia un effetto immunomodulante sui fenomeni di neuroinfiammazione e agisca infine riducendo lo stress ossidativo (Yulug et al., 2016).

Una tecnica di neuromodulazione invasiva è invece la stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation, DBS). La DBS è una procedura neurochirurgica che prevede l'impianto di un neurostimolatore connesso a due o più elettrodi impiantati in una regione cerebrale profonda. Gli elettrodi, tramite il neurostimolatore, producono un campo elettrico nell'area a loro circostante stimolando pertanto i neuroni e/o le fibre nervose adiacenti (Graat et al., 2017). Il sistema della DBS consiste di 3 componenti principali: il generatore di impulsi, il conduttore e l'estensore. Il generatore di impulsi consiste in un neurostimolatore alimentato a batteria (ad oggi anche ricaricabili), alloggiato in una scatola di titanio, che genera gli impulsi elettrici che arriveranno all'area cerebrale target; il conduttore è un filo a spirale isolato in poliuretano con 4 elettrodi di platino-iridio che vengono posizionati nel target cerebrale; il conduttore è connesso al neurostimolatore da un estensore, un filo isolato posizionato a livello sottocutaneo, che corre dalla testa al collo passando dietro l'orecchio fino a raggiungere il neurostimolatore che normalmente è posizionato a livello sottocutaneo al di sotto della clavicola. Il neurostimolatore permette di gestire vari parametri al fine di ottimizzare la stimolazione cerebrale: ad esempio intensità e frequenza dello stimolo elettrico, tipo e conformazione del campo elettrico prodotto. Pur essendo una tecnica invasiva che richiede un'operazione neurochirurgica, la DBS è considerata una tecnica reversibile, in quanto la gestione del neurostimolatore permette l'interruzione della stimolazione e gli elettrodi sono rimovibili con una successiva operazione chirurgica. Tuttavia, la DBS è gravata dai potenziali effetti avversi chirurgici, che in questo caso possono consistere in un'infezione o sanguinamento post-chirurgico o nello spostamento degli elettrodi posizionati. Tali effetti avversi sono rari ma documentati anche nella letteratura psichiatrica (Graat et al., 2017).

La DBS ha ricevuto l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento del tremore essenziale e del Parkinson nel 1997, per la distonia nel 2003 e per le forme refrattarie di disturbo ossessivo-compulsivo nel 2009. Molti studi hanno mostrato una sua efficacia anche nella depressione resistente (Graat et al., 2017).

L'esatto meccanismo d'azione della DBS non è ad oggi ancora chiarito. Le principali ipotesi sui meccanismi sono: 1) blocco della depolarizzazione: la corrente elettrica blocca l'output neuronale nella regione circostante gli elettrodi; 2) inibizione sinaptica: l'output neuronale è influenzato indirettamente dall'attivazione degli assoni terminali; 3) desincronizzazione dell'attività oscillatoria neuronale anormale; 4) attivazione/blocco antidromico tramite la stimolazione assonale di neuroni distanti dall'area di impianto (Graat et al., 2017).



In questa sede si presenteranno studi che hanno utilizzato queste due tecniche, rTMS e DBS, in pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo al fine di modulare l'attività di circuiti riconosciuti come dimensioni RDoC fondamentali del disturbo.

## **2. Parte prima: la dissezione basata sugli RDoC del disturbo ossessivo-compulsivo**

### *2.1 La diagnosi DSM-5 del disturbo ossessivo-compulsivo e la sua dissezione RDoC-based*

Il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) è una condizione cronica con una prevalenza lifetime intorno al 2-3% nella popolazione generale (Ruscio et al., 2010) ed è considerato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come uno dei dieci disturbi maggiormente invalidanti (Murray et al., 1997). Qui di seguito gli attuali criteri diagnostici secondo il DSM-5 (APA, 2013):

*A. Presenza di ossessioni, compulsioni o entrambi:*

*Le ossessioni sono definite da (1) e (2):*

*1. Pensieri, urgenze o immagini ricorrenti e persistenti vissuti, a un certo punto nel decorso del disturbo, come intrusivi e inappropriati e che, nella maggior parte dei soggetti, causano marcata ansia o disagio*

*2. Il soggetto tenta di ignorare o sopprimere tali pensieri, urgenze o immagini, o di neutralizzarle con qualche altro pensiero o azione (ad esempio mettendo in atto una compulsione).*

*Le compulsioni sono definite da (1) e (2):*

*1. Comportamenti ripetitivi (ad esempio lavarsi le mani, ordinare, controllare) o atti mentali (ad esempio pregare, contare, ripetere parole in silenzio) che il soggetto si sente spinto a mettere in atto in risposta ad un'ossessione o in accordo a regole che devono essere applicate in maniera rigida.*

*2. I comportamenti o gli atti mentali hanno il fine di prevenire o ridurre l'ansia o il disagio, o di prevenire qualche evento o situazione temuta. Tuttavia questi comportamenti o atti mentali non sono connessi in maniera realistica con ciò che sono designati a neutralizzare o prevenire o sono chiaramente eccessivi. Nota: i bambini potrebbero non essere in grado di esprimere il fine di questi comportamenti o atti mentali*

*B. Le ossessioni e le compulsioni consumano tempo (ad esempio più di un'ora al giorno) o causano un disagio clinicamente significativo o una compromissione in ambito sociale, lavorativo o in altre importanti aree del funzionamento*

*C. I sintomi ossessivo-compulsivi non sono attribuibili agli effetti fisiologici di una sostanza (ad esempio un farmaco o una sostanza d'abuso) o una altra condizione medica*

*D. Il disturbo non è meglio spiegato dai sintomi di un altro disturbo mentale*

*Specificare se:*

*Con buona o discreta consapevolezza: il soggetto riconosce che le credenze legate al disturbo ossessivo-compulsivo siano sicuramente o probabilmente non vere o che potrebbero o non potrebbero essere vere.*

*Con scarsa consapevolezza: il soggetto crede che le credenze legate al disturbo ossessivo-compulsivo siano probabilmente vere.*

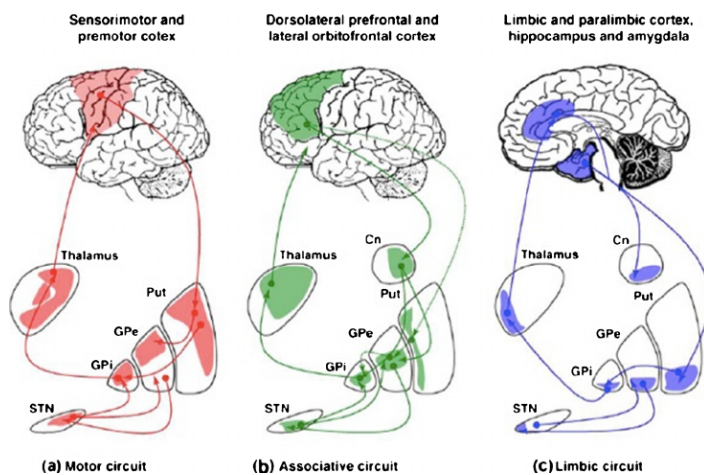
*Con consapevolezza assente/credenze deliranti: il soggetto è completamente convinto che le credenze legate al disturbo ossessivo-compulsivo siano vere.*

*Specificare se:*

*Tic-correlato: il soggetto ha una storia o attualmente presenta un disturbo da tic*

Con l'avvento del DSM-5 il disturbo ossessivo-compulsivo, categorizzato tra i disturbi d'ansia fino al DSM-IV, è stato inserito in un capitolo a sé stante del manuale, il capitolo "Obsessive-Compulsive and Related Disorders" (APA, 2013). Questa modifica arriva al termine di una serie di studi che hanno mostrato come il DOC abbia caratteristiche fenotipiche cliniche, epidemiologiche e genetiche, che lo avvicinano più ai disturbi dello spettro ossessivo (disturbo da dismorfismo corporeo, disturbo da accumulo, tricotillomania, disturbo da escoriazione) rispetto ai disturbi d'ansia (Marras et al., 2016). Da un punto di vista dimensionale tale shift sancisce il passaggio dalla centralità dell'ansia alla centralità della dimensione impulsivo-compulsiva e dei processi di gratificazione (Figeet et al.,

2011; 2013). In un'ottica RDoC, infatti, nel disturbo ossessivo-compulsivo le dimensioni centrali sono rappresentate da un'alterazione dei circuiti del controllo inibitorio (impulsività cognitiva e motoria) e dei circuiti della gratificazione. Studi clinici e di neuroimaging hanno infatti mostrato la presenza di impulsività (cognitiva e motoria), di un'alterazione dei processi di gratificazione e di un'alterazione dei processi decisionali nei pazienti ossessivi (Figeet et al., 2011; Benatti et al., 2014). Tali dati riflettono le conoscenze ad oggi raccolte sulla neurobiologia del DOC e sui circuiti implicati. Infatti, sappiamo che il così detto circuito cortico-striato-talamo-corticale (CSTC loop) ha un ruolo centrale nell'espressione sintomatologica del DOC (Menzies et al., 2007). Tuttavia, è anche noto che tale loop non rappresenta un solo circuito ma una serie di network paralleli. Schematicamente possiamo dividere tali networks in un network sensorimotorio, uno cognitivo dorsale (o circuito associativo) e uno cognitivo ventrale (o circuito limbico) (vedi figura) (Lapidus et al., 2014)



Ognuno di questi network connette parti diverse della corteccia ai nuclei della base e in un'ottica RDoC questi network rappresentano domini diversi: 1) il circuito sensorimotorio è una componente centrale dei circuiti del controllo inibitorio, responsabile in particolare delle funzioni di inibizione della risposta motoria, e quindi a livello fenotipico della dimensione di impulsività motoria e di compulsività; 2) il circuito associativo vede al suo interno componenti centrali dei circuiti del controllo cognitivo (impulsività cognitiva) e delle funzioni attentive e dei networks implicati nei processi decisionali; 3) il circuito limbico vede al suo interno infine componenti centrali dei circuiti della gratificazione e della risposta emozionale.

Impulsività (cognitiva e motoria), alterazione dei processi decisionali e alterazione dei processi di gratificazione, sono dimensioni prototipiche delle dipendenze e pertanto hanno spinto alcuni autori a ipotizzare un modello di disturbo ossessivo-compulsivo come dipendenza comportamentale (Denys, 2011).

In questa sezione, si riporteranno due studi che hanno avuto l'obiettivo di operare una dissezione RDoC-based del disturbo ossessivo-compulsivo andando ad indagare queste dimensioni RDoC: i circuiti del controllo inibitorio (indagando l'impulsività), i circuiti dei processi di gratificazione e dei

processi decisionali. Il primo studio è andato a confrontare tali dimensioni tra pazienti ossessivi e soggetti sani, il secondo studio ha invece confrontato un gruppo di pazienti con disturbo ossessivo e un gruppo di pazienti con disturbo da gioco d'azzardo e un gruppo di controllo sano al fine di verificare somiglianze e differenze tra le due categorie diagnostiche e di verificare la rilevanza di un modello di dipendenza comportamentale per il disturbo ossessivo-compulsivo.

Sempre in questa sede, nella seconda parte, verranno invece presentati due studi con i quali si è andato ad indagare l'effetto di due tecniche di neuromodulazione, DBS e TMS, su tali dimensioni.

## *2.2 Primo studio: Impulsività e processi decisionali in pazienti ossessivo-compulsivi vs controlli sani*

**Grassi G, Pallanti S, Righi L, Figeo M, Mantione M, Denys D, Piccagliani D, Rossi A, Stratta P. Think twice: Impulsivity and decision making in obsessive-compulsive disorder. Journal of Behavioral Addictions. 2015 Dec; 4(4): 263-72.**

*Background and aims:* Recent studies have challenged the anxiety-avoidance model of obsessive-compulsive disorder (OCD), linking OCD to impulsivity, risky-decision-making and reward-system dysfunction, which can also be found in addiction and might support the conceptualization of OCD as a behavioral addiction. Here, we conducted an exploratory investigation of the behavioral addiction model of OCD by assessing whether OCD patients are more impulsive, have impaired decision-making, and biased probabilistic reasoning, three core dimensions of addiction, in a sample of OCD patients and healthy controls. *Methods:* We assessed these dimensions on 38 OCD patients and 39 healthy controls with the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), the Iowa Gambling Task (IGT) and the Beads Task. *Results:* OCD patients had significantly higher BIS-11 scores than controls, in

particular on the cognitive subscales. They performed significantly worse than controls on the IGT preferring immediate reward despite negative future consequences, and did not learn from losses. Finally, OCD patients demonstrated biased probabilistic reasoning as reflected by significantly fewer draws to decision than controls on the Beads Task. *Conclusions:* OCD patients are more impulsive than controls and demonstrate risky decision-making and biased probabilistic reasoning. These results might suggest that other conceptualizations of OCD, such as the behavioral addiction model, may be more suitable than the anxiety-avoidance one. However, further studies directly comparing OCD and behavioral addiction patients are needed in order to scrutinize this model.

### Abstract

*Introduzione ed obiettivi:* Recenti studi hanno messo in discussione il modello di ansia-evitamento del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), sottolineando la presenza nel DOC di impulsività, processi decisionali rischiosi e ad una disfunzione del sistema di ricompensa, dimensioni centrali delle dipendenze e che potrebbero supportare la concettualizzazione del disturbo ossessivo-compulsivo come una dipendenza comportamentale. In questo studio, abbiamo condotto un'indagine esplorativa del modello di dipendenza comportamentale del disturbo ossessivo-compulsivo al fine di valutare se i pazienti DOC siano più impulsivi, abbiano un'alterazione dei processi decisionali e un ragionamento probabilistico distorto, ovvero tre principali dimensioni della dipendenza, in un campione di pazienti ossessivo-compulsivi e soggetti sani di controllo. *Metodi:* Abbiamo valutato queste dimensioni su 38 pazienti DOC e 39 soggetti sani, tramite la Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), l'Iowa Gambling Task (IGT) e il Beads Task. *Risultati:* i pazienti DOC hanno mostrato punteggi significativamente più elevati alla BIS-11 rispetto ai controlli, in particolare nelle sottoscale cognitive. Hanno avuto una performance significativamente peggiore rispetto ai controlli nell'IGT, preferendo una ricompensa immediata nonostante le conseguenze negative future e hanno dimostrato di non imparare dalle perdite. Infine, i pazienti DOC hanno mostrato un ragionamento probabilistico distorto, risultato da un numero significativamente inferiore di richiesta di informazioni al Bead Task. *Conclusioni:* I pazienti DOC sono stati più impulsivi rispetto ai controlli e hanno dimostrato di compiere scelte più rischiose e di avere un ragionamento probabilistico distorto. Questi risultati potrebbero suggerire che altre concettualizzazioni del disturbo ossessivo-compulsivo, come il modello di dipendenza comportamentale, possano essere più appropriate rispetto al modello di ansia-evitamento. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che vadano a confrontare direttamente pazienti DOC e pazienti con dipendenze comportamentali al fine di esaminare meglio questo modello.

### *Introduzione*

Il ritratto stereotipato di un paziente ossessivo-compulsivo è quello di un soggetto eccessivamente auto-controllato, avverso al rischio e che agisce in modo da evitare potenziali perdite o punizioni. Anche se questo ritratto si adatta bene ai risultati di diversi studi clinici che mostrano un aumento dell'evitamento del danno nel disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), studi clinici, neuropsicologici e di neuroimaging più recenti, hanno messo in discussione questa idea, descrivendo un ritratto diverso del DOC (Kim et al., 2009). Prima di tutto, diversi studi clinici suggeriscono che l'impulsività possa essere una caratteristica del disturbo ossessivo-compulsivo (Benatti et al., 2013; Ettelt et al., 2007). Inoltre, un recente studio ha dimostrato che la presenza di eccessivo autocontrollo (la capacità di ritardare le ricompense) è presente solo in pazienti con disturbo di personalità ossessivo-compulsivo (DPOC), ma non in pazienti DOC (Pinto et al., 2013). Inoltre, diversi studi neurocognitivi riportano che il prendere decisioni rischiose (preferenza per una ricompensa immediata nonostante le conseguenze negative del futuro) è presente sia negli adulti che nei bambini con DOC (Cavedini et al. 2006; Cavedini et al., 2002a,b; Cavedini et al., 2012; Cavedini et al., 2010; da Rocha et al., 2011a,b; da Rocha et al. 2008; Kodaira et al., 2012; Kashyap et al., 2013; Starcke et al., 2010). Inoltre, studi sul ragionamento probabilistico hanno mostrato che i pazienti DOC non sono meno *self-confident* dei soggetti sani in quanto non hanno bisogno di più informazioni prima di prendere una decisione (Fear & Healy, 1997; Pelissier & O'Connor, 2002; Reese et al., 2011; Jacobsen et al., 2012). Infine, studi recenti di neuroimaging hanno mostrato la presenza di una disfunzione del processo di ricompensa nel DOC (Figeo et al., 2011; Admon et al., 2012), del tutto simile ai risultati riscontrati nei disturbi caratterizzati da un ridotto controllo degli impulsi e da comportamenti di ricerca di rischio come il gioco d'azzardo patologico e la dipendenza da sostanze (Feil et al., 2010; Miedl et al., 2012). Ulteriori prove provengono da studi di legame del recettore della dopamina D2 che mostrano una riduzione di legame nei pazienti DOC simile a quella trovata da altri studi in pazienti con dipendenza da sostanze (Blum et al., 2014; Denys et al., 2013; Lee et al., 2009). La presenza di impulsività, processi decisionali rischiosi e la disfunzione del sistema di ricompensa in questi studi non collima con il ritratto stereotipato del DOC caratterizzato da incertezza ed evitamento del rischio. In realtà, questi risultati sono caratteristici delle dipendenze e hanno portato alcuni autori, negli ultimi anni, a concettualizzare il DOC come una dipendenza comportamentale (Denys et al., 2004; Figeo et al., 2011; Grant et al., 2006; Holden, 2001). In questa prospettiva, paragonandolo ad una dipendenza, il DOC è stato concepito come un processo, in cui questi pazienti sviluppano nel tempo una dipendenza, nel momento in cui i loro comportamenti compulsivi danno luogo ad un effetto gratificante quando vengono eseguiti perfettamente oppure quando le compulsioni tendono a ridurre l'ansia o lo stress indotti dalle ossessioni (Denys, 2011). Tuttavia, questo modello non è mai stato testato accuratamente nel DOC e di conseguenza è ancora soltanto un paradigma teorico. Impulsività e processi decisionali

rischiosi sono stati collegati allo sviluppo di dipendenze da sostanze e dipendenze comportamentali (Grant & Chamberlain, 2014; Balogh et al., 2013). Inoltre, un bias nel ragionamento probabilistico è stato osservato in disturbi da uso di sostanze, giocatori patologici, malati di Parkinson con dipendenze comportamentali farmaco-indotte e recentemente anche in soggetti con elevato rischio per lo sviluppo di dipendenza da alcol (Morris et al., 2015; Voon et al. 2015). Pertanto, questi aspetti cognitivi potrebbero essere anche rilevanti per lo sviluppo di una dipendenza da compulsioni. Gli studi citati sopra hanno valutato separatamente l'impulsività (attraverso la scala BIS – Barratt Impulsiveness Scale), i processi decisionali (attraverso l'IGT - Iowa Gambling Task) e il ragionamento probabilistico (attraverso il Beads Task) (Benatti et al., 2013; Cavedini et al., 2010; Jacobsen et al., 2012); nessuno studio ha esaminato tutti questi domini contemporaneamente in un campione di soggetti con DOC. Inoltre, in questi studi sono stati inclusi solo piccoli campioni di pazienti e non sono stati esclusi i pazienti con DOC episodico o con comorbidità con disturbi di asse I o II (Jacobsen et al., 2012; Reese et al., 2011). Quindi, lo scopo del presente studio è quello di studiare il ruolo dell'impulsività, del ragionamento probabilistico e dei processi decisionali, come dimensioni centrali della dipendenza, in un singolo campione di pazienti con una diagnosi principale di DOC. Secondo un modello di dipendenza comportamentale del disturbo ossessivo compulsivo, la nostra ipotesi è che i pazienti con DOC mostrino una maggiore impulsività, processi decisionali rischiosi e un bias del ragionamento probabilistico rispetto ai controlli sani.

## *Metodi*

### *Partecipanti*

Abbiamo reclutato 40 pazienti ambulatoriali con DOC dall'unità per il DOC dell'Università degli studi di Firenze. Abbiamo incluso solo pazienti con una diagnosi principale di DOC, senza disturbi in comorbidità (fatta eccezione per i disturbi da tic) e con buona consapevolezza del loro disturbo. Quest'ultimo criterio di inclusione è stato selezionato al fine di evitare un effetto confondente sul ragionamento probabilistico delle convinzioni deliranti. I criteri di inclusione sono stati: 1) presenza dei criteri del DSM-IV per disturbo ossessivo-compulsivo, valutata da uno psichiatra e confermata dall'intervista clinica strutturata per i disturbi di asse I del DSM-IV (SCID-I/P – Patient Edition) (First et al., 2002a); 2) buona consapevolezza, stabilita da uno psichiatra e valutata con la scala Yale-Brown Obsessive-Compulsive (Y-BOCS) (Punteggio pari a 0 o 1 sulla voce insight) (Goodman et al., 1989; Goodman et al., 1989); 3) età compresa tra i 18 e i 65 anni. Abbiamo escluso i potenziali pazienti con una qualsiasi delle seguenti condizioni: 1) altra diagnosi attuale, diversa dal DOC, di disturbo di asse I del DSM-IV e/o diagnosi di disturbo bipolare I o II secondo il DSM-IV, diagnosi di schizofrenia o altri disturbi psicotici, di abuso di sostanze/dipendenza, Sindrome di Tourette; 2)



qualsiasi diagnosi clinica di disturbo di asse II (stabilita tramite un colloquio clinico condotto in conformità con l'intervista clinica strutturata per disturbi di personalità di asse II del DSM-IV (SCID-II) Flow-Chart) (First et al., 1997); 3) DOC episodico; 4) durata della malattia sotto ai due anni; 5) ricovero negli ultimi 6 mesi; 6) modifiche al trattamento farmacologico negli ultimi 3 mesi; 7) disturbo mentale a causa di una condizione medica generale o storia di ritardo mentale. Abbiamo reclutato 40 soggetti sani di controllo, comparabili per età, sesso e livello di istruzione, con un'età compresa tra i 18 e i 65 anni, senza una storia di DOC o qualsiasi altro disturbo mentale, come confermato da SCID-I/NP (Non-Patient Edition) (First et al., 2002b). Le variabili demografiche di tutti i soggetti possono essere visualizzate nella tabella 1. Tutte le procedure sono state effettuate in un giorno.

Table 1.

Sociodemographic variables and Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) mean scores and standard deviation (sd) for OCD patients and healthy controls

	OCD	Controls	<i>p</i>
Sex	39.47% F, 60.53% M	51.28% F, 48.72% M	0.298
Age	36.29 (sd 12.73)	34.10 (sd 11.18)	0.469
Years of education	14.63 (sd 2.69)	15.64 (sd 2.92)	0.085
BIS-11			
Attentional Impulsiveness	16.92 (sd 4.55)	14.33 (sd 3.31)	0.005
Motor Impulsiveness	21.10 (sd 4.93)	20.56 (sd 3.91)	0.751
Nonplanning Impulsiveness	27.18 (sd 5.11)	24.92 (sd 4.11)	0.035
BIS-11 Total Score	65.21 (sd 12.49)	59.82 (sd 8.34)	0.026

## *Procedure e Metodi*

### *Valutazioni cliniche*

I sintomi del disturbo ossessivo-compulsivo e la loro gravità sono stati valutati da esaminatori indipendenti utilizzando la Y-BOCS (range 0-40 con punteggi più elevati che rappresentano una maggiore gravità) e la Y-BOCS-Symptom Checklist (Y-BOCS-SC) (Goodman et al., 1989; Goodman et al., 1989). Sulla base della Y-BOCS-SC, i sintomi primari dei pazienti sono stati classificati secondo cinque dimensioni: 1) dubbio/controllo; 2) contaminazione/pulizia; 3) simmetria/ordine; 4) pensieri inaccettabili/tabù; 5) accumulo. La sotto-classificazione di queste dimensioni è stata basata su un'analisi fattoriale eseguita in base a precedenti studi (Brakoulias et al., 2013). Abbiamo anche effettuato un colloquio clinico al fine di valutare le variabili sociali e demografiche, la durata della malattia, storia attuale o passata di TIC (due pazienti hanno avuto una storia di disturbo da tic cronico e cinque pazienti una storia passata di disturbo da tic transitorio), trattamenti farmacologici attuali (32 pazienti su 38 stavano usando inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, (SSRI) e/oantidopaminergici) e la storia di resistenza al trattamento (definito come non-risposta (miglioramento inferiore al 25% nei punteggi di base della Y-BOCS) ad almeno un trattamento con

SRI (dose massima raccomandata per almeno 12 settimane), e non-risposta ad un trattamento cognitivo-comportamentale, con tecniche di esposizione e prevenzione della risposta per almeno 16 sessioni (Pallanti et al., 2002). Le variabili cliniche dei soggetti DOC possono essere visualizzate nella tabella 2.

Table 2.

OCD patients' clinical data

	Clinical data
YBOCS Total Score	21.79 (sd 6.48)
Illness duration (years)	18.24 (sd 12.76)
History of tic disorder (number of patients)	7/38 (18.42%)
Patients taking medications (SRIs or SRIs+ antipsychotics)	32/38 (84.21%)
Patients taking SRIs or SSRI+antipsychotics	5/38 (13.6%)–27/38 (71.05%)
History of treatment resistance (number of patients)	27/38 (71.05%)
Symptoms dimensions (number of patients per symptom dimension)	doubt/checking: 16/38 (42.1%) contamination/cleaning: 8/38 (21.05%) symmetry/ordering: 6/38 (15.79%) unacceptable/taboo thoughts: 7/38 (18.42%) hoarding: 1/38 (2.63%)

### *Impulsività*

I tratti di impulsività sono stati valutati utilizzando la scala BIS-11 (Barratt Impulsiveness Scale – 11). Questa scala è composta da 30 item autodescrittivi, con risposta basata su scala Likert da "Raramente/mai" a "Quasi sempre/sempre." (Patton et al., 1995). Essa misura il punteggio totale (range: 30-120) di impulsività e tre fattori: impulsività attentiva (AI), impulsività motoria (MI) e non-pianificazione degli impulsi (NPI), dove punteggi più elevati indicano maggiore impulsività. La BIS-11 è stata utilizzata nella sua traduzione italiana (Fossati et al., 2001).

### *Processi decisionali*

Per valutare i processi decisionali abbiamo usato l'Iowa Gambling Task (IGT), un gioco di carte che è ampiamente utilizzato per studiare i processi decisionali in condizioni di ambiguità (la probabilità degli esiti è sconosciuta) e di rischio (la probabilità degli esiti è nota) (Brand et al., 2007a,b). I pattern decisionali dell'IGT permettono di distinguere "giocatori-rischiosi", che preferiscono grandi ricompense immediate ma che portano a grandi perdite a lungo termine, e "giocatori che evitano il rischio" ovvero quei giocatori che preferiscono piccole ricompense a breve termine ma vantaggiose a lungo termine (Cavedini et al., 2012). Nel IGT, i partecipanti devono selezionare 100 carte da quattro mazzi (A, B, C e D) e l'obiettivo è quello di ottenere il massimo profitto. All'inizio del test i soggetti ricevono un prestito di soldi per giocare. Dopo aver girato ogni carta, ai partecipanti vengono dati dei soldi o gli viene chiesto di pagare una sanzione, secondo uno schema programmato di

ricompensa e punizione. Gli utili e le perdite sono diverse per ogni mazzo. I mazzi A e B (svantaggiosi) pagano molto ma hanno anche grosse perdite. I mazzi C e D (vantaggiosi), fanno guadagnare poco ma sono i più vantaggiosi perché le perdite sono più basse e complessivamente fanno guadagnare di più a lungo termine. In questo studio, abbiamo utilizzato una versione computerizzata della IGT originale (Bechara et al., 1994; Cois, 2007; Struglia et al., 2011; Tommasini et al., 2012). La prestazione è stata misurata utilizzando il punteggio netto, definito dalle scelte da vantaggiose (C e D) meno quelle svantaggiose (A e B), dove i punteggi più alti indicano un modello di rischio-evitante nel processo decisionale. Il punteggio netto per ogni blocco di 20 carte è stato anche considerato per valutare il comportamento di scelta durante il task. Abbiamo considerato il primo e secondo blocco come decisioni prese in condizioni di ambiguità, in quanto la probabilità dell'esito è sconosciuta durante questi blocchi. Abbiamo invece considerato il terzo, quarto e quinto blocco come decisioni prese in condizioni di rischio, poiché i soggetti avrebbero dovuto imparare come funzionano i mazzi durante il primo e il secondo blocco e quindi la probabilità dei diversi esiti è conosciuta (Brand et al., 2007).

### *Ragionamento probabilistico*

Per valutare i bias nel ragionamento probabilistico, i partecipanti hanno eseguito il Beads Task, un task sperimentale progettato per esaminare lo stile di ragionamento degli individui in condizioni di incertezza (Phillips & Edwards, 1966). I comportamenti di scelta durante il Beads Task possono identificare i soggetti normali da quelli definiti "rash decision-makers" (soggetti che compiono scelte impulsive) che sono fiduciosi nelle loro decisioni, pur non avendo abbastanza informazioni. Questo è un paradigma standard in cui i partecipanti sono tenuti a giudicare da quale vaso (su un totale di 2 vasi) viene estratta una pallina. Il primo vaso può contenere 85 palline dello stesso colore (verde) e 15 palline di un altro colore (viola). Il secondo vaso contiene lo stesso numero di palline, ma con una distribuzione inversa (15 verdi e 85 viola). Ai partecipanti, che conoscono aprioristicamente la distribuzione delle palline nei vasi, viene mostrata una serie di palline, estratte una alla volta da uno dei due vasetti, in seguito ogni pallina viene riposizionata nel proprio vaso dopo che è stata mostrata al partecipante. I partecipanti sono tenuti a indicare, quando si sentono abbastanza sicuri nel dare un giudizio, da quale barattolo sono state prese le palline. Al partecipante viene presentato un massimo di 20 palline in ogni prova. Se il partecipante non ha preso una decisione dopo 20 palline, gli viene richiesto dal computer. Abbiamo implementato una versione computerizzata del Beads Task (Stratta et al., 2013) sulla base della letteratura (Huq et al., 1988). La prestazione del partecipante è stata valutata in base al numero di palline presentate prima della decisione ("numero di palline prima di decidere"), come una misura della quantità di informazioni necessarie per prendere una decisione.

Secondo studi precedenti, abbiamo considerato la richiesta di 1 o 2 palline prima della presa di decisione come soglia per un bias nel ragionamento probabilistico (Ormrod et al., 2012). Al fine di ridurre al minimo gli effetti di incomprensione di entrambi i task decisionali (Beads Task e IGT), ogni prova è stata preceduta da una spiegazione del compito dopo la quale i partecipanti dovevano dimostrare di aver compreso il compito.

### *Analisi statistiche*

La normalità delle variabili è stata valutata usando lo Shapiro-Francia W' Test. Le variabili normalmente distribuite nel gruppo DOC e nel gruppo di controlli sani erano: anni di formazione, IGT Net Score1, IGT Net Score2, Net Score3, Net Score4, Net Score5, IGT Net Score finale, BIS-11 – fattore AI, BIS-11 – fattore NPI. Età e numero di presentazioni nel Beads Task erano variabili non-normalmente distribuite in entrambi i gruppi, BIS-11 – fattore MI era non-normalmente distribuito nel gruppo di controllo, mentre il punteggio della scala BIS-11 e la durata della malattia erano non-normalmente distribuite nel gruppo di pazienti. Al fine di confrontare i due gruppi di variabili, socio-demografiche e cliniche, è stato usato il test del chi-quadrato per il sesso e per la percentuale di soggetti che ha fatto solo 1 o 2 “palline prima di decidere” al Beads Task; il t-test è stato utilizzato per confrontare le variabili continue o ad intervalli normalmente distribuite. Il test di Wilcoxon-Mann-Whitney è stato utilizzato per confrontare le variabili continue o ad intervalli non normalmente distribuite. L'ANOVA a misure ripetute è stata utilizzata per valutare le prestazioni all'IGT nel corso del tempo. Il test di correlazione di Pearson è stato utilizzato per testare l'interazione tra le variabili cliniche (logaritmo naturale della durata della malattia, presenza del trattamento farmacologico e storia della resistenza al trattamento, il punteggio alla Y-BOCS, sottotipi sintomatologici, storia di tic) e logaritmo naturale del punteggio totale della BIS-11, punteggio netto finale di IGT, logaritmo naturale delle “palline prima di decidere” al Beads Task nel gruppo clinico; abbiamo usato il logaritmo naturale a causa della non normalità delle variabili “BIS-11 Punteggio totale” e “palline prima di decidere” del Beads Task. I test statistici erano a due code. Il livello di significatività è stato fissato a  $p = 0,05$ . Considerando che abbiamo testato più ipotesi utilizzando le stesse variabili con il test di correlazione di Pearson, è stata applicata la correzione di Hochberg. Abbiamo usato la correzione di Hochberg perché è meno prudente e ha più potere rispetto a quella di Bonferroni (Blakesley et al., 2009). Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il software statistico STATA V.12.1 (StataCorp, Texas).

### *Etica*

Le procedure di studio sono state effettuate in conformità con la dichiarazione di Helsinki. Lo studio è stato approvato dalla Institutional Review Board dell'Università degli Studi di Firenze e tutti i partecipanti dovevano firmare il consenso informato per essere inclusi nello studio.

### *Risultati*

Il campione finale è stato composto di 38 pazienti DOC (2 dei 40 pazienti reclutati non hanno completato le valutazioni, uno a causa di insorgenza di mal di testa durante la valutazione e l'altro perché ha deciso di chiudere l'esperimento dopo la firma del consenso informato) e 39 soggetti sani di controllo (1 dei 40 soggetti sani reclutati ha deciso di non completare la valutazione).

### *Impulsività*

Rispetto ai controlli sani, i pazienti hanno avuto punteggi totali significativamente più alti per quanto riguarda la BIS-11 ( $p = 0.0258$ ), e le sue sotto-scale, NIP ( $p = 0,0354$ ) e AI ( $p = 0.0055$ ) (tabella 1).

### *Processi decisionali*

Le prestazioni dei pazienti ai processi decisionali dell'IGT (IGT punteggio netto finale) erano significativamente peggiori rispetto ai controlli ( $-5$  (sd 40,45) vs  $11,03$  (sd 27,71);  $p = 0,046$ ) (tabella 3), ciò indica una preferenza per i guadagni immediati nonostante le conseguenze negative future nei pazienti DOC rispetto agli individui sani. Non abbiamo trovato una differenza significativa tra pazienti e controlli nei singoli blocchi di scelte o nelle prestazioni in condizioni di ambiguità (cumulando le prestazioni sul primo e secondo blocco di scelte) o nell'evitamento del rischio (considerando congiuntamente le prestazioni sul terzo, quarto e quinto blocco di scelte), ciò indica che le prestazioni dei pazienti non sono state influenzate dalla conoscenza della probabilità del risultato. Abbiamo anche confrontato le prestazioni nel tempo all'IGT, in ogni gruppo, al fine di analizzare le modifiche del modello decisionale durante il compito: le prestazioni dei controlli sono migliorate significativamente dal primo blocco di scelte all'ultimo blocco ( $F_{4, 152} = 3.00$ ,  $p = 0,021$ ,  $\eta^2$  parziale =  $0,073$ ), mentre non sono migliorate le prestazioni dei pazienti ( $F_{4, 148} = 0,84$ ,  $p = 0,501$ ,  $\eta^2$  parziale =  $0,022$ ), ciò indica una mancanza di apprendimento dopo esiti negativi (vedi tabella 3 e figura 1).

Table 3.

IGT net score per block, IGT Final net score and Beads Task draws to decision, mean and standard deviation (sd) in OCD patients and healthy controls. Percentage of subjects who drew 1 or 2 beads in OCD group and healthy controls group

	OCD	Controls	<i>p</i>
IGT (Iowa Gambling Task)			
IGT Net Score block 1	-1.84 (sd 6.68)	-1.02 (sd 6.68)	0.593
IGT Net Score block 2	-2.39 (sd 9.29)	0.90 (sd 7.83)	0.097
IGT Net Score block 3	0.37 (sd 10.96)	3.23 (sd 9.64)	0.227
IGT Net Score block 4	-1.05 (sd 12.16)	3.13 (sd 9.74)	0.099
IGT Net Score block 5	0.08 (sd 13.09)	4.79 (sd 11.40)	0.085
IGT Final Net Score	-5 (sd 40.45)	11.03 (sd 27.71)	0.046
Beads Task			
Draws to decision	3.76 (sd 4.54)	7.79 (sd 5.90)	0.000
Number of subjects who made 1 or 2 draws to decision	22/38 (57.89%)	8/39 (20.51%)	0.001

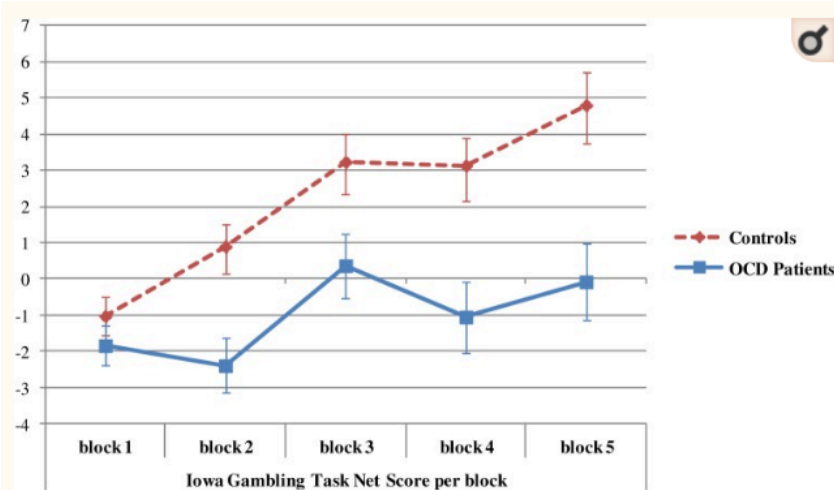


Figure 1.

Net score's mean and standard error for each block for OCD patients and healthy controls

### *Ragionamento probabilistico*

I pazienti hanno significativamente avuto meno bisogno di informazioni al Beads Task per prendere una decisione, rispetto ai soggetti di controllo (3,76 (sd 4,54) vs 7.79 (sd 5,90);  $p = 0.0002$ ) e la proporzione di soggetti che ha assistito a soltanto uno o due presentazioni prima di decidere (considerata la soglia per un bias nel ragionamento probabilistico, secondo studi precedenti) (Ormrod et al., 2012) era significativamente più alta nel gruppo di DOC (22/38: 57,89% vs 8/39: 20,51%;  $p = 0,001$ ), indicando un eccesso di fiducia nelle decisioni prese dai pazienti.

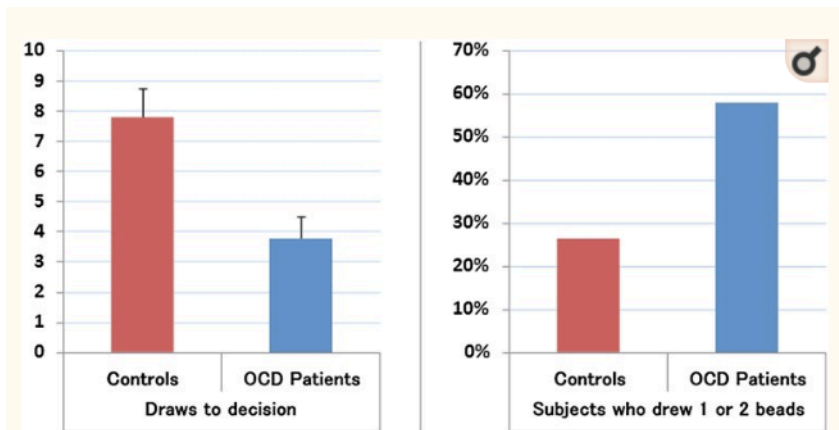


Figure 2.

On the left the mean beads draws (and standard errors) for OCD patients and healthy controls. On the right the percentage of subjects who drew 1 or 2 beads in the OCD and the control group

### *Analisi delle correlazioni*

Il coefficiente di correlazione di Pearson tra le variabili cliniche (gravità dei sintomi, durata di malattia, presenza o storia di TIC, presenza di farmaci, storia della resistenza al trattamento, dimensioni del sintomo), il logaritmo naturale del punteggio totale alla BIS-11, il punteggio netto finale all'IGT e il logaritmo naturale delle presentazioni necessarie prima di decidere al Beads Task, non era statisticamente significativo.

### *Discussione*

In questo studio abbiamo condotto un'indagine esplorativa del modello di dipendenza comportamentale del disturbo ossessivo compulsivo, valutando tre principali dimensioni della dipendenza nei pazienti con DOC. I pazienti DOC hanno mostrato maggiore impulsività, un processo decisionale più rischioso e un bias nel ragionamento probabilistico rispetto ai soggetti di controllo sani. Un alto punteggio di impulsività al BIS-11 nel disturbo ossessivo compulsivo è coerente con i risultati di altri studi, che indicano che i pazienti DOC sono più impulsivi rispetto ai controlli sani (Benatti et al., 2013; Ettelt et al., 2007) ed è in linea con gli studi che mostrano che la disinibizione, che è una dimensione nucleare dei comportamenti impulsivi, è centrale per il DOC e potrebbe rappresentare anche un endofenotipo distinto (Fineberg et al., 2010). Abbiamo riscontrato un aumento nel punteggio di impulsività in particolare nei domini BIS-11 - NIP e AI, ciò è in linea con gli studi precedenti (Benatti et al., 2013; Ettelt et al., 2007), confermando la prevalenza di impulsività cognitiva nel disturbo ossessivo compulsivo. Il nostro secondo risultato, che mostra processi decisionali rischiosi nell'IGT dei pazienti DOC rispetto ai controlli, è coerente con altri studi che mostrano un'alterata performance in questo task in pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo rispetto a controlli (Cavedini et al., 2006; Cavedini et al., 2002; Cavedini et al., 2002; Cavedini et al.,

2012, Cavedini et al., 2010; da Rocha et al., 2011a,b; da Rocha et al. 2008; Kashyap et al., 2013; Kodaira et al., 2012; Starcke et al., 2010). Il nostro campione DOC ha mostrato una preferenza per i premi immediati nonostante le conseguenze negative a lungo termine e una tendenza a non imparare dalle perdite. I soggetti di controllo sani all'inizio dell'IGT solitamente sono propensi a scegliere mazzi svantaggiosi, a causa delle vincite più elevate. Tuttavia, passano progressivamente ai mazzi vantaggiosi dopo aver appreso che, evitando le perdite più elevate derivati dai mazzi svantaggiosi, possono ottenere maggiori guadagni a lungo termine. Questo modello di comportamento, in cui le perdite sono più efficaci delle ricompense nell'orientare le scelte, è stato ampiamente descritto come avversione alla perdita ed evitamento della perdita (Kahneman & Tversky, 1984, 1979). Di conseguenza, abbiamo riscontrato l'evitamento della perdita anche nei nostri controlli sani. Tuttavia, i pazienti DOC non hanno mostrato alcun miglioramento significativo durante il compito, ciò implica che le loro scelte non venivano orientate dall'evitamento della perdita. Al contrario di alcuni studi che hanno utilizzato un'altro task decisionale (Starcke et al., 2010; Starcke et al., 2009), non abbiamo trovato evidenze di un'alterazione dei processi decisionali in condizioni di ambiguità rispetto alle condizioni di rischio. Al contrario, i pazienti hanno avuto perdite maggiori in condizioni rischiose, ciò è coerente con alcuni studi che hanno utilizzato l'IGT nel disturbo ossessivo-compulsivo (Kodaira et al., 2012), suggerendo che il processo decisionale nel DOC può non essere correlato alla presenza di una situazione ambigua. Tuttavia, queste osservazioni sono limitate dal fatto che la dissociazione del processo decisionale in condizioni di ambiguità e in condizioni rischiose attraverso l'IGT è ancora dibattuta e studi recenti hanno mostrato risultati diversi in condizioni di rischio in pazienti DOC, utilizzando diversi task (Kim et al., 2015). Il nostro terzo risultato, ovvero la presenza di un bias nel ragionamento probabilistico dei pazienti DOC, ad es. meno presentazioni di palline prima della decisione nel Beads Task, potrebbe riflettere un'impulsività di riflessione (*reflection impulsivity*) dovuta ad un'eccessiva sicurezza (Voon et al., 2015). Anche se questo punto sembra paradossale pensando all'incertezza di un paziente con sintomi di controllo, l'impulsività di riflessione e l'eccessiva sicurezza sono due aspetti cognitivi coerenti con il nostro ed altri studi che hanno trovato una maggiore impulsività cognitiva in pazienti DOC (Benatti et al., 2013, Ettelt et al., 2007). Inoltre, più del 70% dei pazienti inclusi nel campione finale ha avuto una storia di resistenza al trattamento che è stata collegata, negli studi precedenti, alla presenza di un elevato grado di tratti di impulsività nei pazienti ossessivi (Kashyap et al., 2012). Gli studi precedenti che hanno confrontato DOC e controlli sani, non hanno trovato delle prestazioni diverse utilizzando questo task (Fear and Healy, 1997; Pelissier and O'Connor, 2002; Reese et al., 2011). Tuttavia, questo lavoro si differenzia dai precedenti studi, grazie al fatto di aver incluso solo pazienti DOC senza comorbidità (ad eccezione di due pazienti con disturbo da tic cronico) ed escludendo pazienti con DOC episodico, poiché queste



caratteristiche potrebbero essere correlate a disturbi all'interno del spettro bipolare (Mahasuar et al., 2011). Infatti, il DOC in pazienti nello spettro bipolare, sembra si verifichi significativamente più spesso nelle fasi depressive del disturbo e in comorbidità con disturbi di ansia (panico, agorafobia, ansia sociale e personalità evitante) due volte di più frequentemente rispetto a un DOC non bipolare (Amerio et al., 2014; Shashidhara et al., 2015). Così, possiamo ipotizzare che queste sfaccettature riguardo il DOC episodico potrebbero influenzare la performance cognitiva in una direzione diversa rispetto al DOC non ad andamento cronico.

I nostri risultati sembrano corroborare la concettualizzazione del DOC come disturbo da dipendenza comportamentale. Infatti, molti studi hanno mostrato che i pazienti con dipendenza da sostanze hanno punteggi più elevati di impulsività al BIS-11 (Kjome et al., 2010; Verdejo- Garcia, Lawrence & Clark, 2008) e diversi studi hanno mostrato che i giocatori d'azzardo patologici e dipendenti da sostanze mostrano anch'essi processi decisionali rischiosi, ovvero preferendo una ricompensa immediata, nonostante le conseguenze negative nel lungo termine all'IGT (Cavedini et al., 2002; Cavedini et al., 2002; Lemenager et al., 2011; Tommasini et al., 2012) (vedere anche Choi et al., 2014; Dannon et al., 2010). Inoltre, recenti studi hanno mostrato che pazienti disintossicati da alcool e soggetti con dipendenza da sostanze mostrano un ragionamento probabilistico distorto nel Beads Task, risultati simili a quelli riscontrati da noi nei pazienti DOC (Stratta et al., 2013; Voon et al., 2015). La preferenza per una ricompensa immediata e l'impulsività sono state collegate alla dipendenza da sostanze dagli studi neuro-economici a causa della loro capacità di motivare il comportamento verso una sostanza (la ricompensa immediata) nonostante le conseguenze negative future (Monterosso et al., 2012). Tuttavia, anche le compulsioni rappresentano una ricompensa immediata (alleviando l'ansia) con conseguenze negative future (sia in termini di tempo e di disagio). Così, in una visione di dipendenza comportamentale, la preferenza per una ricompensa immediata, l'eccessiva sicurezza e l'impulsività cognitiva potrebbero essere rilevanti anche nello sviluppo di una dipendenza verso le compulsioni. Alcune limitazioni sono degne di nota. Una potenziale limitazione è che non abbiamo valutato i quozienti intellettivi (QI) dei pazienti e dei soggetti sani. Tuttavia, una grande maggioranza degli studi condotti con l'IGT in campioni sia clinici che non clinici, hanno mostrato una relazione non significativa tra le prestazioni all'IGT e i QI (Toplak, Sorge, Benoit, West & Stanovich, 2010). Inoltre, i QI non hanno influenzato le prestazioni al Beads Task in altri campioni clinici (Ormrod et al., 2012). Infine, ogni partecipante dello studio doveva dimostrare di aver compreso il compito prima di iniziare l'esperimento ed abbiamo escluso i soggetti con disabilità intellettive. Quindi, è improbabile che le differenze di QI abbiano influenzato i nostri risultati. Un'altra limitazione potenziale è che abbiamo usato un colloquio clinico per escludere la presenza di disturbi della personalità e non la SCID-II (First et al., 1997). Così, non possiamo escludere l'ipotetica presenza di

alcuni sintomi di asse II sotto soglia, principalmente i tratti di personalità ossessivo-compulsivo e il suo presunto effetto sui compiti decisionali. Inoltre, al nostro studio manca una misura comportamentale di impulsività che potrebbe rilevare più specificamente, rispetto alla BIS-11, la presenza di tratti impulsivi. Per quanto riguarda i nostri criteri di inclusione/esclusione, l'esclusione di comorbidità psichiatrica può compromettere la generalizzabilità dei risultati all'intera popolazione di pazienti DOC. Infatti, riteniamo necessari ulteriori studi che includano pazienti con comorbidità. Infine, 32 pazienti su 38 stavano usando serotonergici e/o agenti dopaminergici che potrebbero aver influenzato le loro performance poiché questi neurotrasmettitori sono stati collegati all'impulsività e ai processi decisionali (Cools et al., 2008; Simon et al., 2013). Tuttavia, i nostri risultati sul processo decisionale e sull'impulsività sono coerenti con gli studi precedenti su pazienti DOC non-trattati (Boisseau et al., 2012; Cavedini et al., 2012) e la nostra analisi di regressione ha confermato che i farmaci non hanno influenzato né le prestazioni cognitive, né i punteggi sull'impulsività. Infine, non possiamo direttamente ipotizzare quale componente del processo di scelta sia alterata nel DOC, perché non abbiamo incluso nel nostro studio una misura neurofisiologica, come la conduttanza transdermica, durante l'attività decisionale. Da notare che altri modelli di DOC possono spiegare i nostri risultati riguardo il ragionamento probabilistico e i processi decisionali. Infatti, i nostri risultati potrebbero essere interpretati in termini di deficit del sistema del controllo inibitorio (interessa principalmente le parti mediale delle strutture della corteccia frontale) e delle funzioni esecutive (interessa principalmente le parti dorsali delle strutture della corteccia frontale), rispettivamente, come proposto da alcuni autori (Friedlander & Desrocher, 2006).

### *Conclusioni*

In conclusione, i pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo sono più impulsivi rispetto ai controlli sani e mostrano processi decisionali più rischiosi e un bias nel ragionamento probabilistico. Questi risultati potrebbero corroborare l'ipotesi del disturbo ossessivo-compulsivo visto come una dipendenza comportamentale e sottolineano la necessità di ulteriori studi sistematici che confrontino direttamente il comportamento di soggetti con dipendenze comportamentali e pazienti con DOC.

2.3 Secondo studio: Impulsività, gratificazione e processi decisionali in pazienti ossessivo-compulsivi e pazienti con gioco d'azzardo patologico

**Grassi G, Makris N, Pallanti S. Addicted to compulsion: assessing three core dimensions of addiction across obsessive-compulsive disorder and gambling disorder. Submitted CNS Spectrum**

## **Abstract**

*Introduction:* a growing body of evidence suggested that obsessive-compulsive disorder (OCD) patients display increased impulsivity, impaired decision-making and reward system dysfunction. In a Research Domain Criteria (RDoC) perspective, these findings are prototypical for addiction and have led some authors in the last years to view OCD as a behavioural addiction. Thus, the aim of the present study was to investigate similarities and differences on impulsivity, decision-making and reward system, as core dimensions of addiction, across OCD patients and gambling disorder (GD) patients. *Methods:* Forty-four OCD patients, 26 GD patients and 40 healthy controls (HC) were included in the study. Impulsivity was assessed through the Barratt Impulsiveness Scale, decision-making through the Iowa Gambling Task and reward system was assessed through a self-report clinical instrument (the Shaps-Hamilton Anhedonia Scale) assessing hedonic tone and through an olfactory test assessing hedonic appraisal to odors. *Results:* both OCD and GD patients showed increased impulsivity respect to healthy controls, but differently driven by cognitive and both cognitive and motor impulsivity respectively. Also, both OCD and GD patients showed impaired decision-making performances respect to healthy controls. Finally, GD patients showed increased anhedonia and blunted hedonic response to pleasant odors unrelated to gambling or depression/anxiety symptoms, while OCD patients showed only increased anhedonia levels related to OC and depression/anxiety symptoms. *Conclusions:* OCD patients showed several commonalities with GD patients respect to healthy controls on impulsivity, decision-making and reward system, three core dimensions of addiction. These results could have relevant implications for the search of new treatment targets for OCD and thus deserve further investigation.

## *Abstract*

*Introduzione:* Un numero crescente di studi ha suggerito che i pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) mostrano una maggiore impulsività, processi decisionali alterati e una disfunzione del sistema di ricompensa. Nella cornice dei Research Domain Criteria (RDoC), queste dimensioni sono prototipiche delle dipendenze e hanno portato alcuni autori negli ultimi anni a concettualizzare il DOC come una dipendenza comportamentale. Lo scopo di questo studio è quello di studiare le analogie e le differenze di impulsività e dei processi decisionali e di ricompensa, come dimensioni fondamentali delle dipendenze, tra pazienti con DOC e pazienti con disturbo da gioco d'azzardo (GD). *Metodi:* Sono stati inclusi nello studio 44 pazienti DOC, 26 pazienti GD e 40 controlli sani (HC). L'impulsività è stata valutata attraverso la Barratta Impulsiveness Scale, i processi decisionali con l'Iowa Gambling Task e il sistema di ricompensa è stato valutato attraverso uno strumento clinico self-report (Shaps – Hamilton Anhedonia Scale) e con una valutazione della

risposta edonica agli odori tramite un test olfattivo. *Risultati*: I pazienti DOC e GD hanno mostrato una maggiore impulsività rispetto ai controlli sani, ma in domini diversi, rispettivamente nell'impulsività cognitiva, e in quella cognitiva e motoria. Inoltre, sia pazienti DOC che GD hanno mostrato una performance decisionale alterata rispetto ai controlli sani. Infine, i pazienti GD hanno mostrato una maggiore anedonia e una ridotta risposta edonica a odori piacevoli non correlata ai sintomi da gioco d'azzardo o ai sintomi di depressione/ansia, mentre i pazienti DOC hanno mostrato una maggior anedonia rispetto ai controlli sani, ma correlata ai sintomi di depressione/ansia e ai sintomi ossessivo-compulsivi. *Conclusioni*: I pazienti DOC hanno mostrato diversi aspetti in comune con i pazienti GD rispetto ai controlli sani per quanto riguarda l'impulsività, i processi decisionali e di ricompensa, ovvero tre dimensioni centrali delle dipendenze. Questi risultati potrebbero avere importanti implicazioni per la ricerca di nuovi metodi di trattamento per il disturbo ossessivo-compulsivo e pertanto meritano un'indagine più approfondita.

## Introduzione

Negli ultimi anni un crescente numero di evidenze hanno suggerito che i pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) mostrano una maggiore impulsività, processi decisionali alterati e una disfunzione del sistema di ricompensa (Grassi et al., 2018; Grassi et al., 2015; Benatti et al., 2014; Figeo et al., 2011; Cavedini et al., 2010; Chamberlain et al., 2007). Nella prospettiva dei Research Domain Criteria (RDoC), questi risultati sono prototipici delle dipendenze e hanno portato alcuni autori negli ultimi anni a considerare il DOC come una dipendenza comportamentale. In questa prospettiva, paragonandolo alle dipendenze, il DOC è percepito come un processo, in cui i pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo sviluppano nel tempo una dipendenza nel momento in cui attuano i loro comportamenti compulsivi, a causa dell'effetto gratificante quando questi vengono eseguiti perfettamente o quando riducono l'ansia e il disagio indotti dall'ossessione (Denys, 2011). Infatti, un recente studio ha mostrato che i comportamenti compulsivi nel disturbo ossessivo compulsivo sono percepiti come gratificanti, come avviene nelle dipendenze (Ferreira et al., 2017). Recentemente, abbiamo studiato il modello di dipendenza comportamentale del disturbo ossessivo compulsivo, valutando due dimensioni fondamentali della dipendenza (impulsività e processi decisionali) in pazienti con DOC e soggetti sani di controllo. In maniera simile ai risultati per la dipendenza, i pazienti DOC hanno mostrato una maggiore impulsività cognitiva ed un'alterazione dei processi decisionali rispetto ai controlli sani (Grassi et al., 2015). Il disturbo da gioco d'azzardo (GD) è stato incluso dal DSM-5 (APA, 2013) nel capitolo dei disturbi correlati a sostanze e disturbi da addiction, e quindi rappresenta il prototipo di una dipendenza comportamentale. In una prospettiva RDoC, maggiore impulsività, processi decisionali rischiosi e disfunzione del sistema di ricompensa

rappresentano le tre dimensioni fondamentali del disturbo da gioco d'azzardo (Grant et al., 2016). Tuttavia, fino ad oggi, nessuno studio ha mai confrontato direttamente i pazienti DOC e GD su queste tre principali dimensioni. Quindi, lo scopo del presente studio è quello di studiare analogie e differenze per quanto riguarda l'impulsività, i processi decisionali e il sistema di ricompensa, come dimensioni fondamentali della dipendenza, in pazienti DOC, GD e controlli sani. Secondo il modello di dipendenza comportamentale del disturbo ossessivo-compulsivo, la nostra ipotesi è che i pazienti DOC, in maniera analoga ai pazienti gamblers, mostrino maggiore impulsività, processi decisionali alterati e disfunzione del sistema di ricompensa rispetto ai soggetti di controllo sani.

## *Metodi*

### *Partecipanti*

Sono stati inclusi nello studio 44 pazienti DOC, 26 pazienti GD e 40 soggetti sani (HC). I pazienti sono stati reclutati nell'unità per disturbi ossessivo-compulsivi dell'Università di Firenze, tra il 2014 e il 2015. I soggetti di controllo sani sono stati reclutati con passaparola. Tutti i gruppi sono stati associati per sesso, età e livello d'istruzione. Il gruppo DOC e il gruppo GD hanno rispettivamente avuto una diagnosi primaria di disturbo ossessivo-compulsivo e di disturbo da gioco d'azzardo. I criteri di inclusione per entrambi i gruppi di pazienti sono stati: 1) presenza dei criteri DSM-IV per il disturbo ossessivo-compulsivo o per il GD, stabilita da uno psichiatra e confermata dall'intervista clinica strutturata per disturbi dell'asse I del DSM-IV (SCID-I/P) (Patient Edition) (First et al., 2002a); 2) età compresa tra i 18 e i 65 anni. Abbiamo escluso i potenziali pazienti con una qualsiasi delle seguenti condizioni: 1) diagnosi attuale di disturbo di asse I del DSM-IV per episodio dell'umore, disturbo correlato a sostanze (esclusa la dipendenza da nicotina), schizofrenia o altri disturbi psicotici, disturbo di Tourette; 2) qualsiasi diagnosi di asse II (basata su un colloquio clinico condotto in conformità con l'intervista clinica strutturata per l'asse II del DSM-IV per disturbi di personalità (SCID-II) Flow-Chart) (First et al., 1997); 3) OCD episodico (questo criterio è stato selezionato al fine di escludere pazienti con disturbo dello spettro bipolare mal diagnosticato); 4) durata della malattia inferiore ai due anni; 5) ricovero negli ultimi 6 mesi; 6) modifiche al trattamento farmacologico nelle ultime 4 settimane; 7) disturbo mentale dovuto ad altra condizione medica generale o storia di ritardo mentale. I soggetti di controllo sani non hanno alcuna storia di disturbi psichiatrici o una storia familiare di DOC o GD, come confermato dalla SCID-I/NP (Non-patient Edition) (First et al., 2002b). Le variabili demografiche e cliniche di tutti i soggetti possono essere visualizzate nella tabella 1. I pazienti OCD e GD con disturbi psichiatrici in comorbidity non sono stati esclusi dallo studio qualora il DOC e il GD fosse la patologia dominante e il motivo della ricerca del trattamento. Nel gruppo di pazienti DOC, 12 pazienti su 44 (27,3%) hanno avuto una storia di

disturbi psichiatrici nel corso della vita in comorbidità: disturbo depressivo (6 pazienti), disturbi d'ansia (due pazienti con disturbo di panico e due con disturbo d'ansia sociale), disturbi dello spettro ossessivo (un paziente con disturbo da accumulo e un paziente con disturbo da dismorfismo corporeo), disturbi da tic (4 pazienti). Nel gruppo di pazienti GD, 15 pazienti su 26 (57,7%) hanno avuto una storia di disturbi psichiatrici nel corso della vita in comorbidità: disturbo dell'umore (5 pazienti con disturbi dello spettro bipolare e 4 pazienti con disturbo depressivo maggiore), disturbi da uso di sostanze (due pazienti con disturbo da uso di alcol e un paziente con disturbo da uso di cocaina), disturbi d'ansia (due pazienti con disturbo di panico e un paziente con ansia sociale). Nel gruppo di pazienti DOC, 41 pazienti su 44 (93,2% del campione totale) erano in trattamento farmacologico: 31 pazienti stavano assumendo solo farmaci SSRI (citalopram, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina o clomipramina) e 10 pazienti stavano prendendo SSRI e farmaci antidopaminergici (riiperidone o aripiprazolo). 20 pazienti DOC stavano effettuando una terapia cognitivo-comportamentale. Nel gruppo di pazienti GD, 16 pazienti su 26 (61,5% del campione totale) erano sotto farmacoterapia in corso: 6 pazienti stavano prendendo farmaci SSRI (paroxetina, sertralina e citalopram) mentre 10 pazienti stavano prendendo stabilizzatori dell'umore (litio, valproato, topiramato). Sono stati esclusi i soggetti, in entrambi i gruppi, le cui condizioni avrebbero potuto influenzare le funzioni dell'epitelio nasale e quindi la capacità di riconoscimento degli odori. Così, abbiamo escluso i soggetti affetti da sintomi significativi olfattivi, come ad esempio quelli connessi con il comune raffreddore, influenza, allergie nasali o qualsiasi altra condizione biologica come infezione del tratto respiratorio superiore (rinosinusiti, poliposi, allergie con rinite allergica) o pazienti che avevano subito un intervento chirurgico al setto nasale, turbinati o seni paranasali. Inoltre, abbiamo escluso i pazienti con qualsiasi condizione sistemica che avrebbe potuto influire sulla capacità olfattiva, come broncopneumopatia cronica ostruttiva, asma, epatite attiva, cirrosi, insufficienza renale cronica, carenza di vitamina B12, incidenti vascolari cerebrali, diabete mellito insulino dipendente, ipotiroidismo e la sindrome di Cushing. I fumatori sono stati inclusi nello studio, anche se a nessuno dei soggetti era consentito fumare nelle ore immediatamente precedenti l'esame olfattivo. Le procedure di studio sono state effettuate in conformità con la dichiarazione di Helsinki. Tutti i partecipanti dovevano firmare il consenso informato per essere inclusi nello studio. Tutte le procedure si sono svolte in un giorno.

### *Metodi e Valutazioni*

#### *Valutazioni cliniche*

La gravità dei sintomi dei pazienti DOC e GD è stata valutata da esaminatori indipendenti, utilizzando rispettivamente la scala Yale-Brown Obsessive-Compulsive (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989a) e la

scala Yale-Brown Obsessive-Compulsive adattata per il gioco d'azzardo patologico (PG-YBOCS) (Pallanti et al., 2005). Entrambe le scale hanno un range di punteggio di 0 – 40, dove i punteggi più elevati rappresentano una maggiore gravità dei sintomi. Per valutare il sottotipo di sintomi nel DOC abbiamo utilizzato la Y-BOCS Symptom Checklist (Y-BOCS-SC). Sulla base della Y-BOCS-SC, i sintomi primari dei pazienti DOC sono stati classificati in base a una delle cinque dimensioni basate sull'analisi fattoriale eseguita in precedenti studi (Brakoulias et al., 2013): 1) dubbio/controllo; 2) contaminazione/pulizia; 3) simmetria/ordine; 4) pensieri inaccettabili/tabù; 5) accumulo. I sintomi primari dei pazienti GD sono stati classificati secondo il tipo di gioco in base a una delle cinque dimensioni seguenti: 1) slot machine 2) lotteria, 3) scommesse, 4) giochi di carte (tra cui giochi online), 5) casinò. Abbiamo anche effettuato un colloquio clinico al fine di valutare le variabili sociali e demografiche, durata di malattia, farmacologia attuale o trattamenti di CBT. Le variabili cliniche dei soggetti DOC e GD possono essere visualizzate nella tabella 1. La presenza di sintomi di ansia e depressione è stata valutata rispettivamente attraverso la Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (Hamilton, 1959) e la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17 items) (Hamilton, 1967). Il quoziente intellettivo dei pazienti e dei soggetti di controllo è stato valutato attraverso la versione italiana del National Adult Reading Test (Test di Intelligenza Breve, TIB) (Sartori et al., 1997). Il TIB è costituito da 54 parole (34 parole con accento irregolare e 20 parole di controllo ad alta frequenza d'uso), che i soggetti devono leggere e pronunciare. Il numero totale di errori nella lettura definisce il punteggio di errore al TIB. I punteggi IQ stimati (cioè, prestazioni verbali e totali) sono calcolati attraverso la regressione delle equazioni tenendo conto di sesso, età e livello di istruzione. Le variabili che abbiamo usato nell'analisi statistica erano il IQ totale stimato, il IQ stimato della performance e il IQ verbale stimato. Al fine di controllare la valutazione olfattiva nei soggetti fumatori, abbiamo valutato la dipendenza da nicotina con il test di Fagerstrom (FTND), un test ampiamente utilizzato per valutare le diverse dimensioni della dipendenza da nicotina, tra cui il numero di sigarette fumate al giorno (Heatherton et al., 1991).

### *Valutazione dell'impulsività*

I tratti di impulsività sono stati valutati utilizzando la scala BIS-11 (Barratt Impulsiveness Scale – 11). Questa scala è composta da 30 item autodescrittivi, con risposta basata su scala Likert da "Raramente/mai" a "Quasi sempre/sempre." (Patton, Stanford & Barratt, 1995). Essa misura il punteggio totale (range: 30-120) di impulsività e tre fattori: impulsività attentiva (AI), impulsività motoria (MI) e non-pianificazione degli impulsi (NPI), dove punteggi più elevati che indicano maggiore impulsività. La BIS-11 è stata utilizzata nella sua traduzione italiana (Fossati, Di Ceglie, Acquarini & Barratt, 2001).

### *Valutazione dei processi decisionali*

Per valutare i processi decisionali abbiamo usato l'Iowa Gambling Task (IGT), un gioco di carte che è ampiamente usato per studiare i processi decisionali in condizioni di ambiguità (la probabilità degli esiti è sconosciuta) (Bechara et al., 1994; Brand et al., 2007). I pattern decisionali dell'IGT permettono di distinguere “giocatori-rischiosi”, che preferiscono grandi ricompense immediate ma che portano a grandi perdite a lungo termine, e “giocatori che evitano il rischio” ovvero quei giocatori che preferiscono piccole ricompense a breve termine ma vantaggiose a lungo termine (Cavedini et al., 2012). Nel IGT, i partecipanti devono selezionare 100 carte da quattro mazzi (A, B, C e D) e l'obiettivo è quello di ottenere il massimo profitto. All'inizio del test i soggetti ricevono un prestito di soldi per giocare. Dopo aver girato ogni carta, ai partecipanti vengono dati dei soldi o gli viene chiesto di pagare una sanzione secondo un calendario programmato di ricompensa e perdita. Gli utili e le perdite sono diverse per ogni mazzo. I mazzi A e B (svantaggiosi) pagano molto ma hanno anche grosse sanzioni. I mazzi C e D (vantaggiosi), fanno guadagnare poco ma sono i più vantaggiosi perché le sanzioni sono più basse e complessivamente fanno guadagnare di più a lungo termine. In questo studio, abbiamo utilizzato una versione computerizzata della IGT originale (Bechara et al., 1994). La prestazione è stata misurata utilizzando il punteggio netto, definito dalle scelte vantaggiose (C e D) meno quelle svantaggiose (A e B), dove i punteggi più alti indicano un modello di rischio-evitante nel processo decisionale. Il punteggio netto per ogni blocco di 20 carte è stato anche considerato per valutare il comportamento di scelta durante l'attività.

### *Valutazione dei sistemi di gratificazione*

Al fine di indagare il funzionamento del sistema di ricompensa abbiamo valutato il tono edonico attraverso uno strumento clinico self-report e attraverso un esame olfattivo valutando la risposta edonica agli odori. Infatti, molti studi hanno suggerito che l'esposizione a odori piacevoli e/o sgradevoli sia in grado di attivare le strutture più rilevanti del sistema di ricompensa umano e le possibili anomalie nel funzionamento del sistema di ricompensa umana potrebbero essere indagate con gli stimoli olfattivi (Anderson et al., 2003; Fagundo et al., 2015). Così, un'anormale attivazione edonica agli odori è stata ritrovata nei disturbi psichiatrici caratterizzati da alterazioni del sistema di ricompensa, come nella schizofrenia (Mesholam-Gately et al., 2014).

### *Valutazione dell'anedonia*

Per valutare il tono edonico abbiamo usato la Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS; Snaith et al., 1995). La SHAPS è uno strumento self-report con 14 item, progettato per valutare il tono edonico.



Ai partecipanti vengono presentate 14 affermazioni riguardo attività piacevoli (ad es., "sarei in grado di godermi il mio pasto preferito," "Mi sarebbe piaciuto un bagno caldo o una doccia rinfrescante.") e deve scegliere una delle quattro risposte opzionali: "assolutamente d'accordo", "d'accordo", "in disaccordo" e "fortemente in disaccordo". Ognuna delle risposte in positivo ("assolutamente d'accordo" e "d'accordo") riceve un punteggio pari a 0 e ognuna delle risposte in negativo ("fortemente in disaccordo" e "in disaccordo") riceve un punteggio pari a 1. Il punteggio totale alla SHAPS va da 0 a 14, dove i punteggi più elevati riflettono una maggiore gravità di anedonia. Secondo i criteri stabiliti da Snaith et al (1995), un punteggio che supera il cut-off di due risposte negative, determina la presenza di anedonia clinicamente significativa. In questo studio abbiamo usato la versione italiana convalidata della SHAPS (S'Antangelo et al., 2009).

#### *Risposta edonica allo stimolo olfattivo*

Ai pazienti sono stati presentati tre penne-stick odorose utilizzando le 12 penne-stick del Burghart's Sniffin' Sticks Screening Test (Steinbach et al., 2009). Le tre penne-stick rappresentavano rispettivamente un odore "piacevole", un odore "neutro" e un odore "sgradevole". Sulla base dei dati di una precedente inchiesta su 10 uomini e 10 donne volontarie, sani, di età compresa tra i 18 ai 65 anni, lo stick profumato alla rosa, quello con odore di cuoio e quello che odorava di pesce sono stati usati rispettivamente come gli odori piacevoli, neutri e sgradevole. L'odore piacevole è stato sempre presentato prima al fine di evitare i possibili effetti più duraturi di trascinarsi dello stimolo sgradevole. Successivamente, è stato presentato l'odore neutro, seguito dall'odore sgradevole. I partecipanti sono stati esposti a ogni odore per 30 secondi, con 1 minuto tra ognuno degli odori. I partecipanti hanno valutato l'intensità e la valenza edonica di ogni odore indicando un valore specifico in una scala analogica visiva. L'intervallo della scala andava da -7 (estremamente sgradevole) a +7 (estremamente piacevole). Al fine di evitare potenziali effetti confondenti sulla gradevolezza/sgradevolezza degli odori, le abilità di identificazione olfattiva dei soggetti sono state valutate usando il Burghart's Sniffin' Sticks Screening Test (Steinbach et al, 2009). Il test comprende 12 penne-stick profumate e richiede al soggetto di scegliere tra quattro risposte alternative per ogni odore. Il punteggio possibile va da 0 a 12 (punteggi più elevati indicano una migliore capacità di identificazione dell'odore). L'ordine di presentazione degli odori del test è stato lo stesso per tutti i partecipanti. Per la presentazione dell'odore, il tappo è stato rimosso per 3 secondi e la punta della penna è stata posta a 2 centimetri dalle narici dei partecipanti. L'intervallo fra gli stimoli è stato di almeno 20 secondi per prevenire la desensibilizzazione olfattiva. Le prove olfattive sono state effettuate in una camera tranquilla e ben ventilata per evitare qualsiasi odore di sfondo, interferendo con gli odori di prova.

### *Analisi statistica*

La normalità delle variabili è stata valutata usando lo Shapiro-Wilk Test. Le variabili non-normalmente distribuite erano: sesso, età, anni di istruzione, stima totale IQ, IQ prestazionale e IQ verbale, durata della malattia, le sotto-scale di impulsività attentiva e motoria della BIS-11, Punteggio totale BIS-11, punteggio totale di identificazione degli odori, odore piacevole, neutro e sgradevole, IGT NetScore 1,2,3,4 e 5, punteggio al FTND, HAM-D, HAM-A, PG-YBOCS e Y-BOCS. Le uniche variabili distribuite normalmente erano la sottoscala di Non-Pianificazione alla BIS-11 e il punteggio NetScore totale all'IGT. Poiché la maggior parte delle variabili esaminate non erano normalmente distribuite, sono stati usati test non parametrici. I risultati primari erano il punteggio di impulsività (misurato con la BIS-11), le prestazioni decisionali (misurate con il IGT) e la misura del tono edonico (misurata con la SHAPS e la risposta edonica agli odori). Il Kruskal-Wallis Rank Sum Test è stato utilizzato per confrontare le variabili continue e ad intervalli fra i tre gruppi, mentre il test del chi-quadrato è stato utilizzato per le variabili categoriche. La correzione di Bonferroni è stata utilizzata per tutte le analisi post-hoc. Lo Spearman Rank Correlation Test (al fine di correlare le variabili dicotomiche e continue) è stato utilizzato per valutare l'interazione delle variabili demografiche e cliniche (età, sesso, livello di istruzione, punteggi QI, dipendenza da nicotina, tipo di gioco d'azzardo o sotto-tipi di sintomi OC, durata della malattia, storia di tics, presenza di comorbidità e/o farmaci) e le misure primarie (impulsività, processi decisionali e tono edonico). Il livello di significatività è stato fissato a  $p = 0,05$ . Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando lo Statistical Package for the Social Sciences v25 (SPSS)

### *Risultati*

#### *Caratteristiche demografiche e cliniche*

Non c'erano differenze significative fra i tre gruppi per quanto riguarda il sesso e l'età (tabella 1). I tre gruppi hanno differito negli anni di studio ( $\chi^2(2) = 14.364$ ,  $p = 0,001$ ). Il test post-hoc ha rivelato che i pazienti GD hanno un livello di istruzione inferiore (mediana 12,5) rispetto ai pazienti DOC (mediana 13,  $p = 0,004$ ) e ai controlli sani (mediana 13,  $p = 0,001$ ), mentre nessuna differenza significativa è stata trovata fra i pazienti DOC e i soggetti di controllo sani (tabella 1). Tuttavia, i tre gruppi non hanno differito nel IQ totale ( $p = 0.085$ ) e nelle prestazioni IQ ( $p = 0.474$ ), ma differiva solo il IQ verbale ( $\chi^2(2) = 9.903$ ),  $p = 0,007$ ) (pazienti affetti da GD hanno mostrato punteggi significativamente più bassi (mediana 103.66) rispetto ai pazienti DOC (mediana 108,65,  $p = 0,034$ ) e ai controlli sani (mediana 109.59,  $p = 0,007$ ), mentre nessuna differenza è stata osservata fra i pazienti DOC e controlli sani). I tre gruppi differivano sui punteggi del test di Fagerstrom ( $\chi^2(2) =$

11.954,  $p = 0,003$ ) e i pazienti GD (mediana 2.5) hanno mostrato punteggi significativamente più elevati rispetto ai pazienti DOC (mediana 0,  $p = 0,003$ ) e ai controlli sani (mediana 0,  $p = 0,013$ ), mentre i pazienti DOC e i controlli non hanno mostrato differenze significative (tabella 1). I tre gruppi differivano sulle capacità di identificazione dell'odore ( $\chi^2(2) = 20.564$ ,  $p < 0,001$ ). Sia pazienti DOC (mediana 10,5) che GD (mediana 10) hanno mostrato punteggi significativamente più bassi rispetto ai controlli sani (mediana 11) ( $p = 0,019$  per DOC vs HCs e  $p < 0,001$  per GD vs HCs), mentre non hanno differito DOC e GD ( $p = 0,096$ ). Come previsto i tre gruppi differivano sull'ansia ( $\chi^2(2) = 39.638$ ,  $p < 0,001$ ) e sui sintomi depressivi ( $\chi^2(2) = 42.031$ ,  $p < 0,001$ ) (tabella 1). I pazienti GD e DOC hanno mostrato entrambi punteggi più alti alle scale HAM-D e HAM-A, rispetto ai controlli sani ( $p < 0,001$  per entrambi i test), ma nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata fra loro. Inoltre, abbiamo trovato una differenza significativa fra i tre gruppi per quanto riguarda i sintomi ossessivo-compulsivi, valutati con la Y-BOCS e con il PG-YBOCS (rispettivamente  $\chi^2(2) = 89.675$ ,  $p < 0,001$  e  $\chi^2(2) = 86.479$ ,  $p < 0,001$ ). Come previsto, i pazienti GD hanno mostrato punteggi al PG-YBOCS significativamente più elevati rispetto agli altri gruppi ( $p < 0,001$ ), mentre i pazienti DOC e i controlli non ha mostrato differenze e i pazienti DOC hanno ottenuto il punteggio più altri alla Y-BOCS rispetto agli altri gruppi ( $p < 0,001$ ), mentre GD e controlli non hanno differito. I pazienti DOC e GD non hanno differito sulla durata della malattia ( $\chi^2(2) = 2.969$ ,  $p = 0.085$ ), mentre essi differiscono sui tassi di comorbidità ( $\chi^2(2) = 6.383$ ,  $p = 0,012$ ) e sulla proporzione di pazienti trattati ( $\chi^2(2) = 10.821$ ,  $p = 0,001$ ) (tabella 1).

*Tabella 1 Caratteristiche cliniche e demografiche dei soggetti inclusi nello studio*

	<b>OCD</b>	<b>GD</b>	<b>Controls</b>	<b>p</b>
Età	33 (42.75; 26)	39 (57.25; 33.75)	34 (48; 27)	0.078
Sesso (donne)	3/26 (11.5%)	14/44 (31.8%)	8/40 (20%)	0.129
Anni di educazione	13 (17; 13)	12.5 (13; 8)	13 (18; 13)	<b>0.001</b>
Durata di malattia	15.6(±10.4)	12.1(±9.9)	//	0.085
Sottotipi sintomatologici DOC o GD	Checking 26/44 (59.1%) Whashing 9/44 (20.5%) Simmetry 3/44 (6.8%) Taboo 6/44 (13.6%) Hoarding 0/26	slot machines 13/26 (50%) lottery 2/26 (7.7%) bets 7/26 (26.9%) card games 4 (15.4%) casino 0/26	//	//
Comorbidità	12/44 (27.3%)	15/26 (57.7%)	//	<b>0.012</b>

Pazienti in farmacoterapia	41/44 (93.2%)	16/26 (61.5%)	//	<b>0.001</b>
IQ verbale	108.65 (110.77; 105.59)	103.66 (108.78; 100.37)	109.59 (111.22; 105;92)	<b>0.007</b>
IQ prestazionale	107.92 (111.57; 105.51)	106.15 (110.57; 102.19)	108.10 (111.33; 105.46)	0.474
IQ totale	108.45 (111.72; 105.97)	105.32 (110.35; 101.8)	108.79 (112.15; 105.95)	0.085
Fagerstorm	0 (0; 0)	2.5 (5.25; 0)	0 (1; 0)	<b>0.003</b>
Y-BOCS	24 (28.75; 17.25)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	<b>&lt;0.001</b>
PG-YBOCS	0 (0; 0)	23 (26.5; 14.9)	0 (0; 0)	<b>&lt;0.001</b>
HAM-D	4 (7.75; 1.5)	4 (6; 1.75)	1 (2; 0)	<b>&lt;0.001</b>
HAM-A	5 (7.75; 3)	4 (5; 2)	1 (3; 0)	<b>&lt;0.001</b>
Identificazione degli odori	10.5 (11; 9)	10 (11; 9)	11 (12; 11)	<b>&lt;0.001</b>

### *Risultati sull'impulsività*

I tre gruppi differivano significativamente nel punteggio totale della BIS-11 e in tutte le sue sotto-scale ( $\chi^2(2) = 23.007$ ,  $p < 0,001$  per punteggio totale BIS-11,  $\chi^2(2) = 28.049$ ,  $p < 0,001$  per la sotto-scala attentiva della BIS-11,  $\chi^2(2) = 11.487$ ,  $p = 0,003$  per la sotto-scala motoria della BIS-11 e  $\chi^2(2) = 9.989$ ,  $p = 0,007$  per la sotto-scala non-pianificazione della BIS-11) (tabella2). Il test post-hoc ha rivelato che sia i pazienti DOC (mediana 67,  $p < 0,001$ ) che GD (mediana 68,  $p < 0,001$ ) hanno avuto un punteggio significativamente superiore rispetto ai controlli (mediana 58) nel punteggio totale della BIS-11, mentre nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata fra i pazienti DOC e GD. Per quanto riguarda la sotto-scale della BIS-11, il test post-hoc ha mostrato che sia i pazienti DOC che GD hanno ottenuto punteggi significativamente più elevati alla sotto-scala attentiva della BIS-11 (mediana 19,  $p < 0,001$  per OCD e 13 per GD,  $p = 0,006$ ) rispetto ai controlli (mediana 13), ma nessuna differenza è stata trovata fra OCD e GD ( $p = 0,4$ ). D'altra parte, i pazienti GD hanno mostrato punteggi significativamente più elevati nella sotto-scale motoria della BIS-11 (mediana 22.5) rispetto ai controlli (mediana 19,  $p = 0,002$ ), mentre non sono state osservate differenze tra GD e DOC (mediana 21,  $p = 0,122$ ) e DOC e controlli ( $p = 0.335$ ). Inoltre, i pazienti GD hanno mostrato punteggi significativamente più elevati nella sott-scala non-pianificazione della BIS-11 (mediana 31.5) rispetto ai controlli (mediana 25,  $p = 0,007$ ), mentre non sono state osservate differenze tra GD e DOC (mediana 27,  $p = 0.761$ ) e DOC e controlli ( $p = 0.085$ ).

### *Risultati sui processi decisionali*

I tre gruppi hanno mostrato una differenza significativa nel punteggio netto totale all'IGT ( $\chi^2(2) = 24.877$ ,  $p < 0,001$ ). Il test post-hoc ha rivelato che il punteggio netto totale IGT era significativamente più basso nei pazienti DOC (mediana 9,  $p < 0,001$ ) e nei pazienti GD (mediana 3,  $p < 0.001$ ) rispetto

ai controlli (mediana 22) (tabella 2), mentre non c'era differenza statisticamente significativa tra DOC e GD. Per quanto riguarda le cinque serie di blocchi dell'IGT i tre gruppi non hanno mostrato differenze significative nei blocchi 1 e 2 (che rappresentano le prestazioni decisionali in condizioni ambigue), mentre differiscono nei blocchi 3, 4 e 5 (che rappresentano le prestazioni decisionali in condizioni rischiose) (tabella 2). Per i blocchi 3, 4 e 5, sia i pazienti DOC (rispettivamente, mediana 0,  $p = 0,013$ , mediana 2,  $p = 0,008$  e mediana 0,  $p < 0,001$ ) che GD (rispettivamente, mediana 0,  $p = 0,013$ , mediana 2,  $p = 0,006$  e mediana 2,  $p = 0,014$ ) hanno mostrato punteggi netti significativamente più bassi rispetto ai controlli (rispettivamente mediana 4 6 e 7) (tabella 2). Tuttavia, i pazienti DOC e GD non hanno differito fra loro sui blocchi 3 ( $p = 0.401$ ), 4 ( $p = 1.000$ ) e 5 ( $p = 0.241$ ) (tabella 2).

### *Risultati dei sistemi di gratificazione*

I tre gruppi differivano significativamente nei punteggi di SHAPS ( $\chi^2(2) = 31.876$ ,  $p < 0.001$ ). Il Test post-hoc ha rivelato che sia i pazienti DOC (mediana 1.25,  $p < 0.001$ ) che GD (mediana 3,  $p < 0.001$ ) hanno mostrato punteggi di maggiore anedonia rispetto ai controlli (mediana 0), mentre nessuna differenza significativa è emersa tra pazienti DOC e GD ( $p = 0,333$ ). La percentuale di presenza di significativa anedonia (punteggio allo SHAPS che supera di due punti il cut-off) era del 53,8% per GD (14 su 26 pazienti), del 40,9% per OCD (18 su 44 pazienti) e del 0% per i controlli (0 su 40 soggetti). I punteggi riguardo sintomi della depressione valutati con la scala HAM-D non hanno correlato con il punteggio allo SHAPS per GD e controlli, mentre una moderata correlazione positiva ( $r_s = .358$ ,  $p = 0,017$ ) è stata trovata fra i punteggi di HAM-D e punteggi SHAPS per pazienti DOC. Relativamente alle risposte dei soggetti riguardo agli odori piacevoli, neutri e sgradevoli, i tre gruppi differivano significativamente sulla valutazione dell'odore gradevole ( $\chi^2(2) = 11.856$ ,  $p = 0,003$ ), mentre non hanno differito sull'odore neutro ( $\chi^2(2) = 5.573$ ,  $p = 0,062$ ) e su quello sgradevole ( $\chi^2(2) = 3.036$ ,  $p = 0.219$ ). Il test post-hoc ha mostrato che i pazienti GD hanno dato voti significativamente più bassi (mediana 3,  $p < 0.002$ ) per l'odore piacevole rispetto ai controlli (mediana 5), mentre nessuna differenza è stata riscontrata tra DOC (mediana 4,  $p = 0,110$ ) e controlli sani e pazienti DOC e GD ( $p = 0.327$ ). Le capacità di identificazione dell'odore e la dipendenza dal fumo/nicotina non ha correlato con il voto di piacevolezza dell'odore per nessuno dei tre gruppi.

### *Analisi di correlazione*

Quando siamo andati a guardare la correlazione tra le caratteristiche cliniche demografiche e cliniche e le misure primarie, abbiamo trovato diverse correlazioni. I pazienti GD e DOC differiscono per comorbidità e percentuali di pazienti trattati. Tuttavia, la presenza di comorbidità non ha correlato

con nessuna misura primaria sia per i pazienti DOC, che GD e la presenza di farmaci ha correlato solo con il voto dell'odore sgradevole, ma i pazienti non hanno differito rispetto ai controlli su questo dato. Nel gruppo DOC, per quanto riguarda l'impulsività, il punteggio totale alla BIS-11 correlava positivamente con punteggi alla HAM-D ( $r_s = .350$ ,  $p = .020$ ), alla HAM-A ( $r_s = .319$ ,  $p = .035$ ) e alla SHAPS ( $r_s = .402$ ,  $p = .007$ ), mentre riguardo le sotto-scale della BIS-11, la sotto-scala attentiva correlava positivamente con il punteggio alla HAM-D ( $r_s = .393$ ,  $p = .008$ ) e alla HAM-A ( $r_s = .357$ ,  $p = .017$ ), la sotto-scala motoria della BIS-11 correlava positivamente con il punteggio alla Fagerstrom ( $r_s = .355$ ,  $p = .018$ ) e la sotto-scala non-pianificazione della BIS-11 correlava positivamente con il punteggio alla SHAPS ( $r_s = .354$ ,  $p = .018$ ). Per quanto riguarda il processo decisionale è stata trovata solo una correlazione positiva tra il punteggio dell'odore piacevole e NetScore totale dell'IGT ( $r_s = .433$ ,  $p = .003$ ). I sintomi di depressione, ansia e OC correlavano positivamente con il punteggio alla SHAPS (HAM-D  $r_s = .358$ ,  $p = .017$ ; per HAM-A  $r_s = .384$ ,  $p = .010$ ; per Y-BOCS  $r_s = .389$ ,  $p = .049$ ). Infine, gli anni di scolarità correlavano negativamente con la valutazione sull'odore gradevole ( $r_s = -.340$ ,  $p = .024$ ) e l'assunzione del farmaco correlava positivamente con il punteggio alla PG-YBOCS ( $r_s = .453$ ,  $p = .020$ ), la sotto-scala attentiva della BIS-11 correlava positivamente con la PG-YBOCS ( $r_s = .559$ ,  $p = .003$ ), la sotto-scala motoria della BIS-11 correlava positivamente con la valutazione sull'odore sgradevole ( $r_s = .409$ ,  $p = .038$ ), e la sotto-scala non-pianificazione della BIS-11 correlava positivamente con la PG-YBOCS ( $r_s = .409$ ,  $p = .038$ ). Il punteggio della valutazione sull'odore gradevole correlava positivamente con il punteggio totale di IQ ( $r_s = -.431$ ,  $p = .028$ ), il punteggio di IQ verbale e le prestazioni IQ (rispettivamente  $r_s = -.425$ ,  $p = .031$  e  $r_s = -.412$ ,  $p = .036$ ), mentre il punteggio dell'odore neutro correlava positivamente con il NetScore totale dell'IGT ( $r_s = .405$ ,  $p = .040$ ) e il punteggio dell'odore sgradevole correlava positivamente con il punteggio totale di IQ ( $r_s = .404$ ,  $p = .041$ ) e negativamente con l'assunzione del farmaco ( $r_s = -.400$ ,  $p = .043$ ). Infine, il punteggio alla SHAPS ha mostrato una correlazione debole con il punteggio alla Y-BOCS ( $r_s = -.390$ ,  $p = .049$ ). Nel gruppo di controllo, il punteggio totale alla BIS-11 correlava positivamente con la PG-YBOCS ( $r_s = .316$ ,  $p = .047$ ). Per quanto riguarda le sotto-scale della BIS-11, la sotto-scala attentiva correlava positivamente con i punteggi Y-BOCS, PG-YBOCS e HAM-D (rispettivamente,  $r_s = .501$ ,  $p = .001$ ,  $r_s = .444$ ,  $p = .004$ ,  $r_s = .438$ ,  $p = .005$ ), mentre la sotto-scala non-pianificazione correlava con il punteggio alla SHAPS ( $r_s = .434$ ,  $p = .005$ ). Per quanto riguarda il tono edonico, il punteggio alla SHAPS correlava positivamente con la PG-YBOCS ( $r_s = .365$ ,  $p = .021$ ) e negativamente con l'età ( $r_s = -.429$ ,  $p = .006$ ). Infine, per quanto riguarda il compito edonico olfattivo, il punteggio sull'odore sgradevole correlava con il sesso ( $r_s = .370$ ,  $p = .019$ ) e il punteggio dell'odore neutro correlava con la scolarità ( $r_s = .340$ ,  $p = .032$ ).

Tabella 2: confronti tra pazienti DOC, GD e controlli sani sulle outcome measure

	<b>OCD</b>	<b>GD</b>	<b>Controls</b>	<b>p</b>
BIS-11 totale	67 (73; 16)	68 (84; 60.75)	58 (61; 56)	<b>&lt;0.001</b>
BIS-11 attenzione	19 (21.75; 16)	17 (20; 13)	13 (15.75; 11)	<b>&lt;0.001</b>
BIS-11 motoria	21 (23.75; 17)	22.5 (29.25; 19)	19 (21; 17)	<b>0.003</b>
BIS-11 Non-pianificazione	27 (32; 24.25)	31.5 (32.25; 24.25)	25 (28; 23.25)	<b>0.007</b>
Netscore 1	-2 (0; -4)	-2 (2.5; -4.5)	0 (2; -4)	0.309
Netscore 2	0 (4; -2)	0 (4; -4)	2 (6; 0)	0.196
Netscore 3	0 (7.5; -3.5)	0 (2; -2.5)	4 (12; 2)	<b>&lt;0.001</b>
Netscore 4	2 (7.5; -4)	2 (6; -6)	6 (15.5; 2)	<b>0.002</b>
Netscore 5	0 (3.5; -4)	2 (6; 0)	7 (18; 2)	<b>&lt;0.001</b>
Netscore totale	9 (17.5; -15.5)	3 (14.5; -8.5)	22 (41.5; 8)	<b>&lt;0.001</b>
SHAPS	1.25 (5; 0)	3 (5; 1)	0 (1; 0)	<b>&lt;0.001</b>
Odore piacevole	4 (5; 2)	3 (5; 0.5)	5 (6; 3.25)	<b>0.003</b>
Odore neutro	-1.5 (1; -4)	0 (2; -2)	0 (1; -1.75)	0.062
Odore sgradevole	-6 (1; -4)	-7 (-5.75; -7)	-6 (-5; -7)	0.219

### Discussione

Questo è il primo studio che è andato ad indagare l'impulsività, i processi decisionali e il sistema di gratificazione nei pazienti DOC e con disturbo da gambling. Il risultato principale di questo studio è che i pazienti DOC rivelano parecchie somiglianze con i pazienti GD riguardo l'impulsività, i processi decisionali e il meccanismo di ricompensa, ovvero le tre dimensioni fondamentali delle dipendenze da sostanze e comportamentali.

Per quanto riguarda i risultati sull'impulsività, entrambi i gruppi di pazienti DOC e GD hanno mostrato livelli significativamente più alti di impulsività, rispetto ai controlli sani. Tuttavia, sono emerse caratteristiche diverse d'impulsività tra loro. Infatti, per i pazienti DOC la differenza rispetto ai controlli sani sui punteggi di impulsività totale, è stata data soprattutto dalla sotto-scala dell'impulsività cognitiva, soprattutto la sotto-scala dell'impulsività attentiva, mentre per pazienti GD la differenza era data dall'impulsività motoria (essi differiscono rispetto ai controlli sani nelle sotto-scale attenzionale, non-pianificazione e motoria). Così, i pazienti DOC e GD in maniera simile mostrano un aumento dei livelli di impulsività, ma per i DOC questo è principalmente dovuto all'impulsività cognitiva mentre per pazienti GD questo è dovuto dall'impulsività motoria e cognitiva. Questi risultati sono in linea con la letteratura precedente, la quale mostrava che i pazienti DOC hanno un'impulsività cognitiva superiore rispetto ai controlli sani nella scala BIS-11 (Grassi et al., 2015; Benatti et al., 2014) e con studi precedenti che mostrano l'impulsività motoria e cognitiva come caratteristica di base nei pazienti GD (Chowdhury et al., 2017). Da notare che alcuni studi, valutando l'impulsività motoria in pazienti DOC con un task comportamentale (Stop Signal Task), hanno

mostrato una maggiore impulsività motoria rispetto ai controlli sani (Chamberlain et al., 2007). Di conseguenza, si potrebbe ipotizzare che la BIS-11 non è una scala abbastanza specifica o sensibile per acquisire le caratteristiche di impulsività motoria in pazienti DOC. Quindi, ulteriori studi, andando a confrontare pazienti DOC e GD riguardo l'impulsività motoria utilizzando dei task comportamentali, sono necessari per chiarire analogie e differenze tra DOC e GD.

Per quanto riguarda i risultati delle attività decisionali, sia i pazienti DOC che i GD hanno mostrato delle prestazioni decisionali alterate, rispetto ai controlli sani. La differenza tra pazienti e controlli è stata data dagli ultimi tre blocchi di carte, ovvero durante i compiti con processo decisionale in condizioni rischiose. Questi risultati sono sostanzialmente in linea con la letteratura precedente che mostrano alterate performance rispetto ai controlli sani all'IGT da parte di pazienti DOC e GD (Cavedini et al., 2010, 2012; Grassi et al., 2015; Kovacs et al., 2017). Infine, i risultati riguardo la valutazione del sistema di ricompensa (self-report dei sintomi di anedonia e risposta edonica olfattiva) hanno riscontrato che sia GD che DOC hanno dimostrato la presenza di una disfunzione nei meccanismi di gratificazione. Tuttavia, questa disfunzione della ricompensa sembra essere mediata in maniera diversa nei pazienti GD e DOC. Infatti, sia i pazienti DOC che GD mostrano punteggi di anedonia più elevati rispetto ai controlli sani. Tuttavia, mentre per i pazienti GD i sintomi di anedonia erano indipendenti dal gioco d'azzardo, dalla depressione e dai sintomi di ansia, per i pazienti DOC i sintomi di anedonia sono stati correlati ai sintomi OC, alla depressione e ai sintomi dell'ansia. Questi risultati sui pazienti DOC sono in linea con un precedente studio che mostrava, un'alta percentuale di anedonia clinicamente significativa nei pazienti DOC che correlava positivamente con la gravità dei sintomi ossessivo-compulsivi. Tuttavia, al contrario dei nostri risultati, in questo studio precedente i punteggi di anedonia dei pazienti DOC non sono stati correlati ai sintomi depressivi (Abramovitch et al., 2014). In quello studio gli autori hanno utilizzato i nostri stessi strumenti (HAM-D e SHAPS) per valutare l'anedonia e sintomi depressivi, tuttavia il campione era più grande del nostro (più di cento pazienti). Per questo, non possiamo escludere l'ipotesi che i nostri risultati abbiano differito dallo studio per la limitatezza del campione. Inoltre, nel compito edonico olfattivo, i pazienti GD hanno mostrato punteggi edonici significativamente inferiori per l'odore piacevole sia rispetto ai pazienti DOC che ai controlli sani, mentre i pazienti DOC non hanno differito dai controlli. Questi risultati sembrano essere in linea con gli studi di neuroimaging che indagavano il sistema della ricompensa nel DOC e nel GD. Infatti, mentre gli studi di imaging nel GD hanno costantemente mostrato sia una disfunzione anticipatoria che contemporanea della ricompensa (Lujiten et al., 2017), gli studi di imaging nel DOC hanno mostrato principalmente una disfunzione di anticipazione della ricompensa (Figeo et al. 2011). Così, dal momento che i nostri strumenti valutavano principalmente la ricompensa consumatoria (tono edonico e risposta edonica agli odori piacevoli), ulteriori indagini



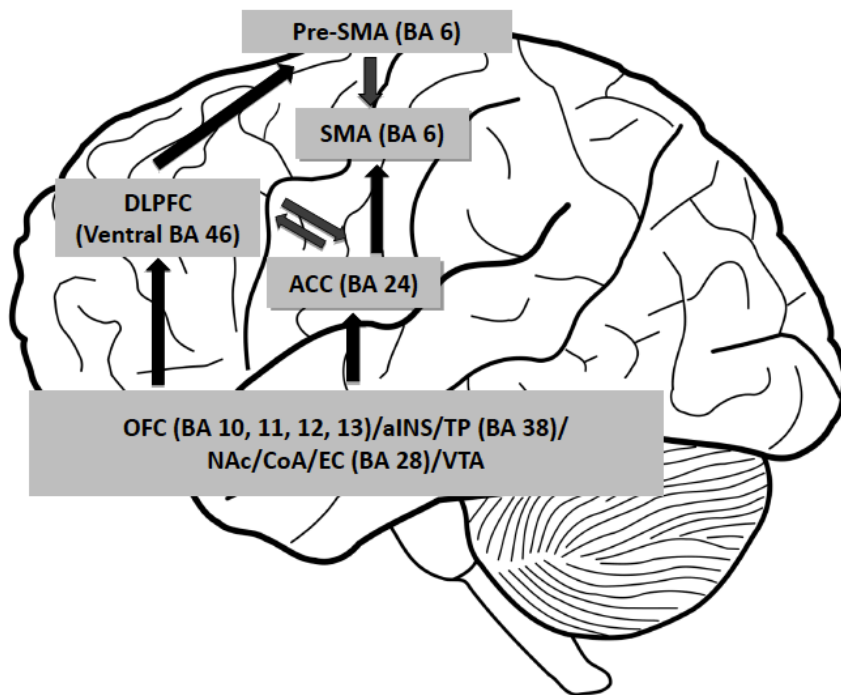
sulla ricompensa sia anticipatoria e che consumatoria nel GD e nel DOC sono necessari al fine di delucidare somiglianze e differenze.

Alcune limitazioni valgono la pena di essere menzionate. In primo luogo, abbiamo studiato il sistema di ricompensa con due strumenti (un self-report riguardo l'anedonia e la risposta edonica olfattiva) che valutano solamente la ricompensa consumatoria, invece di indagare anche l'anticipazione di ricompensa. Pertanto, non siamo in grado di indagare ulteriormente le presunte analogie e differenze tra i diversi circuiti di ricompensa in questi due disturbi. Inoltre, non abbiamo usato nessuna misura comportamentale di impulsività e pertanto non possiamo escludere la presenza di alcune analogie riguardo l'inibizione comportamentale che la BIS-11 non valuta tra pazienti DOC e GD. Infine, non abbiamo valutato il funzionamento e la disabilità dei pazienti e così non possiamo fare ipotesi su come diversamente la presenza di impulsività, di processi decisionali alterati e la disfunzione nella ricompensa possano avere un impatto sui pazienti DOC e GD.

I nostri risultati potrebbero essere rilevanti nel portare avanti i modelli correnti di disturbo ossessivo compulsivo, principalmente focalizzati su ansia e compulsività, mettendo in evidenza la rilevanza di altre dimensioni di RDoC come network del controllo inibitorio (impulsività), processi decisionali e disfunzioni del processo di ricompensa, come obiettivi del trattamento per il disturbo ossessivo compulsivo.

(Di seguito uno schema delle dimensioni RDoC riscontrate e le principali aree target derivanti.)

<b>Dimensione Clinica</b>	<b>Dominio RDoC</b>	<b>Costrutto RDoC</b>
Impulsivity	<b>Cognitive Systems</b>	<b>Cognitive Control: Inhibition/Suppression</b>
Decision-making	<b>Cognitive Systems/Positive Valence Systems</b>	<b>Flexible Updating/ Reward Learning</b>
Anhedonia	<b>Positive Valence Systems</b>	<b>Reward Responsiveness</b>



Infatti, i nostri risultati sono in linea con diversi studi di neuro-modulazione che negli ultimi anni si sono interessati a questi network e che hanno mostrato risultati promettenti. Per esempio, la stimolazione cerebrale profonda del sistema della ricompensa (stimolando il nucleo accumbens e la capsula interna ventrale) ha mostrato risultati promettenti in parecchi studi (Denys et al., 2010) e anche la stimolazione magnetica transcranica del network del controllo inibitorio (stimolando l'area supplementare motoria) ha mostrato risultati promettenti (Pallanti et al., 2015; Pallanti et al., 2016). In conclusione, i pazienti DOC hanno mostrato diversi punti in comune con i pazienti GD, rispetto ai controlli sani, per quanto riguarda l'impulsività, i processi decisionali e il sistema della ricompensa, che sono le tre dimensioni centrali delle dipendenze. Questi risultati potrebbero avere implicazioni rilevanti per la ricerca di nuovi obiettivi nel trattamento del DOC e quindi meritano ulteriori indagini.

### **3. Parte seconda: neuromodulazione delle dimensioni RDoC del disturbo ossessivo-compulsivo**

In questa sezione si presenteranno due studi che hanno indagato gli effetti di due diverse tecniche di neuromodulazione, la stimolazione cerebrale profonda (DBS) e la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), sulle principali dimensioni RDoC del disturbo ossessivo-compulsivo, indagate nella sezione precedente.

3.1 *Terzo studio*: Stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation, DBS) del ginocchio ventrale anteriore della capsula interna: effetti su impulsività e processi decisionali in pazienti ossessivi trattati con DBS vs pazienti ossessivi trattati con trattamenti usuali

**Grassi G, Figeo M, Ooms P, Righi L, Nakamae T, Pallanti S, Schuurman R, Denys D. Impulsivity and decision-making in obsessive-compulsive disorder after effective deep brain stimulation or treatment as usual. CNS Spectr. 2018 Jun 4:1-7.**

*Objective*: Impulsivity and impaired decision-making have been proposed as obsessive-compulsive disorder (OCD) endophenotypes, running in OCD and their healthy relatives independently of symptom severity and medication status. Deep brain stimulation (DBS) targeting the ventral limb of the internal capsule (vALIC) and the nucleus accumbens (Nacc) is an effective treatment strategy for treatment-refractory OCD. The effectiveness of vALIC-DBS for OCD has been linked to its effects on a frontostriatal network that is also implicated in reward, impulse control, and decision-making. While vALIC-DBS has been shown to restore reward dysfunction in OCD patients, little is known about the effects of vALIC-DBS on impulsivity and decision-making. The aim of the study was to compare cognitive impulsivity and decision-making between OCD patients undergoing effective vALIC-DBS or treatment as usual (TAU), and healthy controls. *Methods*: We used decision-making performances under ambiguity on the Iowa Gambling Task and reflection impulsivity on the Beads Task to compare 20 OCD patients effectively treated with vALIC-DBS, 40 matched OCD patients undergoing effective TAU (medication and/or cognitive behavioural therapy), and 40 healthy subjects. Effective treatment was defined as at least 35% improvement of OCD symptoms. *Results*: OCD patients, irrespective of treatment modality (DBS or TAU), showed increased reflection impulsivity and impaired decision-making compared to healthy controls. No differences were observed between OCD patients treated with DBS or TAU. *Conclusion*: OCD patients effectively treated with vALIC-DBS or TAU display increased reflection impulsivity and impaired decision-making independent of the type of treatment.

## *Abstract*

*Obiettivo:* L'impulsività e l'alterazione dei processi decisionali sono stati proposti come endofenotipi del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), indipendentemente dalla gravità della sintomatologia del DOC e dal tipo di trattamento. La stimolazione cerebrale profonda (DBS) del ginocchio ventrale anteriore della capsula interna (vALIC) e del nucleus accumbens (Nacc), è una strategia di trattamento efficace per il DOC. L'efficacia della vALIC-DBS per il DOC è stata collegata ai suoi effetti sul network fronto-striatale implicato nel processo di ricompensa, nel controllo degli impulsi e nei processi decisionali. Mentre la vALIC-DBS ha dimostrato di riuscire a ripristinare il sistema di ricompensa alterato nei pazienti DOC, sono ancora poco conosciuti gli effetti della vALIC-DBS per quanto riguarda l'impulsività e i processi decisionali. Lo scopo di questo studio è quello di andare a confrontare l'impulsività cognitiva e i processi decisionali in pazienti DOC sottoposti alla vALIC-DBS o trattati secondo la terapia tradizionale (TAU) e soggetti di controllo sani. *Metodi:* Abbiamo scelto un compito decisionale in condizioni di ambiguità, utilizzando l'Iowa Gambling Task e il Beads Task per la valutazione dell'impulsività di riflessione, confrontando 20 pazienti DOC efficacemente trattati con vALIC-DBS, 40 pazienti trattati con TAU (farmaco e/o terapia cognitivo-comportamentale) e 40 soggetti sani. Il trattamento è stato definito efficace con almeno il 35% di miglioramento dei sintomi del disturbo ossessivo-compulsivo. *Risultati:* I pazienti DOC, indipendentemente dalla modalità di trattamento (DBS o TAU), hanno mostrato un processo decisionale alterato e un'impulsività di riflessione maggiore rispetto ai soggetti di controllo sani. Non sono state osservate differenze tra pazienti DOC trattati con DBS o con TAU. *Conclusione:* I pazienti DOC trattati efficacemente con vALIC-DBS o con TAU hanno una maggiore impulsività di riflessione e un processo decisionale alterato, indipendentemente dal tipo di trattamento.

## *Introduzione*

L'impulsività e l'alterazione dei processi decisionali sono stati proposti come endofenotipi cognitivi del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), indipendentemente della gravità della sintomatologia del disturbo ossessivo-compulsivo e dallo stato del trattamento farmacologico (Cavedini et al., 2010; Chamberlain et al., 2007). I pazienti DOC presentano livelli più elevati di impulsività motoria (causata dalla mancanza di inibizione della risposta motoria). Noi ed altri ricercatori abbiamo dimostrato che questi pazienti mostrano anche una maggiore impulsività cognitiva (impulsività di riflessione, espressa come una ridotta considerazione delle informazioni prima di prendere una decisione) rispetto ai soggetti di controllo (Chamberlain et al., 2007; Grassi et al., 2015; Benatti et al., 2014). Inoltre, l'alterazione dei processi decisionali è stata riscontrata in pazienti con DOC, rispetto ai controlli sani, utilizzando paradigmi decisionali in condizioni di ambiguità (Grassi et al.,

2015; Pushkarskaya et al., 2015; Zhang et al., 2015). La stimolazione cerebrale profonda (DBS) è un trattamento efficace per il disturbo ossessivo-compulsivo, ad esempio stimolando il ginocchio ventrale anteriore della capsula interna (vALIC) ed il nucleo accumbens (Nacc) (Alonso et al., 2015; Denys et al., 2010). L'efficacia della vALIC-DBS per il DOC è stata collegata ai suoi effetti sul network fronto-striatale implicato nei processi di ricompensa (Figeet et al., 2013; Figeet et al., 2011). Una vALIC-DBS efficace per il DOC è in grado di normalizzare l'eccessiva connettività tra il Nacc e la corteccia prefrontale (laterale e mediale) e normalizzare l'attività spontanea del Nacc durante l'anticipazione del processo di ricompensa (Figeet et al., 2013). Oltre al processo di ricompensa, questi cambiamenti fronto-striatali possono anche essere avere un impatto su impulsività motoria e cognitiva e sui processi decisionali (Ruff & Fehr, 2014; Mensies et al., 2008). Ad esempio, gli studi di neuroimaging mostrano un reclutamento delle aree prefrontali e dello striato ventrale, tra cui il Nacc, durante compiti decisionali e durante tasks che valutano l'impulsività in soggetti sani (Esslinger et al., 2013; Li, et al., 2010). Mentre alcuni studi hanno dimostrato che l'impulsività e l'alterazione dei processi decisionali nel disturbo ossessivo-compulsivo non vengono ripristinati con un trattamento solitamente efficace (TAU) con farmaci o terapia comportamentale (Cavedini et al. 2010; Yamamuro et al., 2017), sono ancora poco conosciuti gli effetti della vALIC-DBS nel disturbo ossessivo-compulsivo per quanto riguarda l'impulsività e i processi decisionali. Ad oggi, un solo studio clinico riferisce l'aumento di impulsività in due pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo trattati con vALIC-DBS (Luigjes et al., 2011), mentre lo studio di un caso singolo di un paziente DOC non ha segnalato alcun cambiamento significativo tra pre-post Nacc-DBS sull'impulsività motoria (valutata attraverso lo Stop Signal Task) e sui processi decisionali in condizioni di rischio (valutata il Cambridge Gambling Task) (Grant et al., 2011). Lo scopo di questo studio è quello di andare ad indagare, con un disegno di ricerca trasversale, l'impulsività e i processi decisionali in condizioni di ambiguità, nei pazienti DOC sottoposti efficacemente alla vALIC-DBS, nei pazienti DOC trattati efficacemente con TAU e nei soggetti sani di controllo. La nostra ipotesi è che, contrariamente ai pazienti trattati con TAU, i pazienti trattati efficacemente con la vALIC-DBS non differiscano dai soggetti sani nei task decisionali e nei livelli di impulsività, dal momento che queste funzioni cognitive sono associate alla modulazione del network fronto-striatale modulato dalla vALIC-DBS.

### *Materiali e metodi*

#### *Partecipanti*

Abbiamo reclutato 20 pazienti DOC trattati con successo con vALIC-DBS presso l'Academic Medical Center di Amsterdam, 40 pazienti ambulatoriali DOC trattati con successo con la farmacoterapia convenzionale o/e terapia cognitivo-comportamentale (CBT) (TAU) presso l'unità

DOC dell'Università degli studi di Firenze e 40 soggetti sani di controllo reclutati per passaparola. Tutti i gruppi sono stati abbinati per sesso, età e livello d'istruzione. Sia il gruppo trattato con DBS che il gruppo TAU aveva una diagnosi primaria di disturbo ossessivo compulsivo, senza disturbi mentali in comorbidità attuali (fatta eccezione per i disturbi da tic e disturbi della personalità, ma solo se non come diagnosi primaria). L'efficacia del trattamento con vALIC-DBS o con TAU è stata definita secondo le linee guida internazionali, considerando responder chi ha ottenuto almeno il 35% di riduzione dei sintomi secondo la scala di Yale-Brown Obsessive-Compulsive (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989; Goodman et al., 1989; Pallani et al., 2002). Il trattamento TAU è stato definito come segue: (1) CBT (almeno 16 sessioni); (2) utilizzo di inibitori della ricaptazione della serotonina (SRIs) alla dose massima tollerabile per almeno 12 settimane; (3) utilizzo di farmaci SRIs e antidopaminergici (aloperidolo, risperidone, aripiprazolo, quetiapina); o (4) farmaci e CBT. Tutti i pazienti trattati con DBS hanno ricevuto una vALIC-DBS bilaterale e, dopo l'impianto degli elettrodi, ogni paziente è stato sottoposto ad un periodo di ottimizzazione dei parametri DBS variabile al fine di raggiungere il miglior risultato clinico. (Per una descrizione dettagliata dell'obiettivo e le procedure della DBS, vedere Denys et al., 2012 e van der Munckhof et al., 2013.) I criteri di inclusione per entrambi i gruppi di pazienti sono stati: (1) presenza dei criteri per disturbo ossessivo-compulsivo, secondo il DSM-IV, stabilita da uno psichiatra e confermata dall'intervista clinica strutturata, per i disturbi di asse I del DSM-IV, SCID-I/P (Patient Edition) (First et al., 2002); (2) buona consapevolezza, giudicata da uno psichiatra e valutata attraverso la Y-BOCS (Goodman et al., 1989) (questo criterio è stato selezionato al fine di evitare un effetto presunto di convinzioni deliranti nel Beads Task); e (3) un'età compresa tra i 18 e i 65 anni. Abbiamo escluso i potenziali pazienti con una qualsiasi delle seguenti condizioni: (1) una diagnosi attuale di disturbo di asse I del DSM-IV, diversa dal DOC (fatta eccezione per i disordini di tic cronico) e/o una diagnosi ricevuta nell'arco della vita di disturbo bipolare I o II, di schizofrenia o di altri disturbi psicotici, di dipendenza/abuso di sostanze, o di Sindrome di Tourette; (2) qualsiasi diagnosi primaria di disturbo di asse II (esclusa da un colloquio clinico condotto in conformità con l'intervista clinica strutturata per DSM-IV asse II disturbi di personalità (SCID-II) Flow-Chart) (First et al., 1997); (3) durata della malattia di meno di 2 anni; (4) ricovero negli ultimi 6 mesi; (5) modifiche del trattamento farmacologico o delle impostazioni di DBS negli ultimi 3 mesi; o (6) disturbo mentale causato da altra condizione medica generale o storia di ritardo mentale. I soggetti di controllo sani non avevano alcuna storia personale o familiare di disturbo ossessivo-compulsivo o di qualsiasi altro disturbo mentale, come confermato dalla SCID-I/NP (Non-paziente Edition) (First et al., 2002). Le caratteristiche demografiche e le variabili cliniche di tutti i soggetti possono essere osservate nella tabella 1. Le procedure dello studio sono state effettuate in conformità con la dichiarazione di Helsinki. Lo studio è stato approvato

dall'Institutional Review Board dell'Università degli studi di Firenze e dell'Academic Medical Center di Amsterdam e tutti i partecipanti hanno firmato il consenso informato per essere inclusi nello studio. Tutte le procedure sono state effettuate in un giorno.

### *Procedure e Metodi*

Gravità e sintomi del DOC sono stati valutati attraverso esaminatori indipendenti utilizzando la Y-BOCS (range 0-40, a punteggi più elevati corrisponde una maggiore gravità) e la Y-BOCS Symptom Checklist (Y-BOCS-SC) (Goodman et al., 1989; Goodman et al., 1989). Sulla base della Y-BOCS-SC, i sintomi primari dei pazienti sono stati classificati secondo 5 dimensioni: (1) dubbio/controllo, (2) contaminazione/pulizia, (3) simmetria/ordine, (4) pensieri inaccettabili/tabù, (5) accumulo. La sotto-classificazione di queste dimensioni decise aprioristicamente è stata effettuata secondo un'analisi fattoriale eseguita in base a precedenti studi (Brakoulias et al., 2013). Abbiamo anche effettuato un colloquio clinico per valutare le variabili socio-demografiche, la durata della malattia, la storia attuale o passata di TIC e l'attuale trattamento farmacologico e/o con CBT. Le variabili cliniche dei soggetti TAU-DOC e DBS-DOC possono essere osservate nella tabella 1.

	DBS-OCD	TAU-OCD	Controls	P
Age	45.65 ( $\pm$ 12.7)	44.75 ( $\pm$ 11.5)	44.08 ( $\pm$ 9.96)	0.606
Sex (female)	55% (11/20)	45% (18/40)	52.5% (21/40)	0.705
Years of education	14.5 (13–16)	13 (13–18)	18 (13–18)	0.128
Illness duration (yrs)	26.5 (20–38)	30 (17–35)	–	0.310
Y-BOCS Obsession subscale	8 (6–11)	9 (6–11)	–	0.740
Y-BOCS Compulsion subscale	9.5 (6–11)	9 (5–11)	–	0.480
Y-BOCS total score	17.5 (12–20.5)	19 (11–22)	–	0.994
Y-BOCS pre-treatment total score	32.5 (30–35)	29.5 (21.5–34)	–	0.012
Patients under medications and CBT	17/20	26/40	–	0.068
Patients under medications only	0/20	6/40	–	0.077
Patients under CBT only	3/20	8/40	–	0.255
Symptom dimensions (number of patients per symptom dimension)	Doubt/checking (9/20)	Doubt/checking (18/40)		
	Contamination/cleaning (10/20)	Contamination/cleaning (8/40)		
	Symmetry/ordering (0/20)	Symmetry/ordering (6/40)		
	Taboo thoughts (1/20)	Taboo thoughts (7/40)		
	Hoarding (0/20)	Hoarding (1/40)		

Data are expressed as percentage, mean ( $\pm$  standard deviation) for the variable age, or median (interquartile range) for the other variables. Y-BOCS: Yale–Brown Obsessive-Compulsive Scale; CBT: cognitive-behavioral therapy; DBS-OCD: obsessive-compulsive disorder patients treated with deep brain stimulation; TAU-OCD: obsessive-compulsive disorder patients treated with treatment as usual.

### *Impulsività di riflessione*

L'impulsività di riflessione, definita come la raccolta di informazioni/evidenze prima di una decisione, è stata valutata con il Beads Task (Phillips & Edwards, 1966). Questo task è un paradigma standard in cui i partecipanti sono tenuti a giudicare da quale vaso (su un totale di 2 vasi) proviene ogni pallina utilizzata per il disegno. Un vaso può contenere 85 palline dello stesso colore (verde) e

15 palline di un altro colore (viola). Il secondo vaso contiene lo stesso numero di palline, ma con una distribuzione inversa (15 verdi e 85 viola). Ai partecipanti, che conoscono aprioristicamente la distribuzione delle palline nei vasi, viene mostrata una serie di palline, scelte una alla volta da uno dei due vasetti, in seguito ogni pallina viene riposizionata nel proprio vaso dopo che è stata mostrata al partecipante. I partecipanti sono tenuti a indicare, quando si sentono abbastanza sicuri nel dare un giudizio, da quale barattolo sono state prese le palline. Al partecipante viene presentato un massimo di 20 palline in ogni prova. Se il partecipante non ha preso una decisione dopo 20 palline, gli viene richiesto dal computer. Abbiamo implementato una versione computerizzata del Beads Task sulla base della letteratura (Stratta et al., 2013). La prestazione del partecipante è stata valutata in base al numero di palline presentate prima della decisione ("palline prima di decidere"), come una misura della quantità di informazioni necessarie per prendere una decisione. Secondo studi precedenti, abbiamo considerato 1 o 2 presentazioni prima della presa di decisione come soglia per definire un'alta impulsività di riflessione (Ormond et al., 2012).

### *Processi decisionali*

Per valutare i processi decisionali abbiamo usato l'Iowa Gambling Task (IGT), un gioco di carte che è ampiamente usato per studiare i processi decisionali in condizioni di ambiguità (la probabilità degli esiti è sconosciuta) (Bechara et al., 1994; Brand et al., 2007). I pattern decisionali dell'IGT permettono di distinguere "giocatori-rischiosi", che preferiscono grandi ricompense immediate ma che portano a grandi perdite a lungo termine, e "giocatori che evitano il rischio" ovvero quei giocatori che preferiscono piccole ricompense a breve termine ma vantaggiose a lungo termine (Cavedini et al., 2012). Nel IGT, i partecipanti devono selezionare 100 carte da quattro mazzi (A, B, C e D) e l'obiettivo è quello di ottenere il massimo profitto. All'inizio del test i soggetti ricevono un prestito di soldi per giocare. Dopo aver girato ogni carta, ai partecipanti vengono dati dei soldi o gli viene chiesto di pagare una sanzione secondo un calendario programmato di ricompensa e perdita. Gli utili e le perdite sono diverse per ogni mazzo. I mazzi A e B (svantaggiosi) pagano molto ma hanno anche grosse sanzioni. I mazzi C e D (vantaggiosi), fanno guadagnare poco ma sono i più vantaggiosi perché le sanzioni sono più basse e complessivamente fanno guadagnare di più a lungo termine. In questo studio, abbiamo utilizzato una versione computerizzata della IGT originale (Bechara et al., 1994). La prestazione è stata misurata utilizzando il punteggio netto, definito dalle scelte vantaggiose (C e D) meno quelle svantaggiose (A e B), dove i punteggi più alti indicano un modello di rischio-evitante nel processo decisionale. Il punteggio netto per ogni blocco di 20 carte è stato anche considerato per valutare il comportamento di scelta durante l'attività. Al fine di ridurre al minimo gli effetti di incompienza di entrambi i compiti (Beads Task e IGT), ogni prova è stata preceduta da una pre-



spiegazione del compito dopo la quale i partecipanti dovevano dimostrare di aver compreso il compito.

### *Analisi statistica*

La normalità di tutte le variabili è stata valutata usando lo Shapiro-Wilk Test. Le variabili normalmente distribuite sono come segue: età, IGT Net Score2, Net Score3 e IGT Net Score finale. Le variabili non-normalmente distribuite sono come segue: anni di formazione, durata di malattia, sotto-scale dell'ossessione con Y-BOCS, sotto-scale della compulsione con Y-BOCS, Punteggio totale Y-BOCS, punteggio pretrattamento Y-BOCS, IGT Net Score1, Net Score4, Net Score5 e numero presentazioni del Beads Task. Al fine di confrontare i gruppi per quanto riguarda le caratteristiche sociodemografiche e le variabili cliniche, è stato usato il test esatto di Fisher per il genere e per la percentuale di soggetti che ha utilizzato solo uno o due disegni per la presa di decisione nel Beads Task. La scala Y-BOCS e le sue sotto-scale sono state confrontate con il test di Wilcoxon. L'outcome primario era la comparazione delle “palline prima di decidere” al Beads Task (impulsività di riflessione) e il punteggio netto totale all'IGT (processi decisionali) tra il gruppo DBS-DOC, TAU-DOC e il gruppo di controllo sano. La correzione di Bonferroni – Holm è stata utilizzata per le analisi dei due outcome primari. Gli outcome secondari erano la percentuale di soggetti che hanno utilizzato solo uno o due “prima di decidere” nel Beads Task e, per l'IGT, il punteggio netto per ogni blocco. L'analisi della varianza (ANOVA) e il test della somma dei ranghi di Kruskal-Wallis sono stati utilizzati per confrontare le variabili continue o ad intervallo tra i 3 gruppi. La correzione di Bonferroni – Holm è stata utilizzata per tutte le analisi post-hoc. Il Correlated Seasonal Test di Mann-Kendall per le variabili continue nel tempo è stato utilizzato per valutare la presenza di un ascendente (incremento del punteggio netto dell'IGT) o un discendente (diminuzione del punteggio netto dell'IGT) nel tempo delle prestazioni all'IGT. La Spearman rank e le prove di correlazione di Point-Biserial (per correlare le variabili continue e dicotomiche) sono stati usati per valutare l'interazione di variabili cliniche (gravità di sintomi, riduzione dei sintomi dopo TAU o DBS, presenza o storia di tic, durata di malattia, farmaci e/o CBT) con il punteggio netto finale all'IGT e il numero di “palline prima di decidere” nel Beads Task. I test statistici erano a due code. Il livello di significatività è stato fissato a  $p = 0,05$ . Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando R 3.3.3, R Core Team (2017).

### *Risultati*

#### *Variabili demografiche e caratteristiche cliniche*

Non c'erano differenze significative fra i 3 gruppi per quanto riguarda sesso, età e anni di studio (tabella 1). I pazienti TAU-DOC e DBS-DOC non hanno differito riguardo a durata di malattia,

sottoscala ossessione Y-BOCS, sottoscala compulsione Y-BOCS, o punteggio totale Y-BOCS (tabella 1). Pertanto, erano omogenei in termini di gravità dei sintomi, di stabilità dei trattamenti in atto e lo stato di “responder” (tutti i pazienti in entrambi i gruppi sono stati classificati come “responder” ed erano sotto trattamento farmacologico stabile e/o impostazioni di DBS non-modificate per pazienti da almeno 3 mesi). 17 pazienti su 20 del gruppo DBS-DOC e 32 pazienti TAU-DOC su 40 erano sotto trattamento farmacologico (SRIs o SRIs più farmaci antidopaminergici). Tutti i pazienti di DBS-DOC erano in trattamento con CBT, mentre 8 pazienti TAU-DOC erano sottoposti a sola CBT. Nel gruppo TAU-DOC, 26 pazienti su 40 erano sotto farmaci più CBT (tabella 1). I pazienti DBS-DOC e TAU-DOC non differivano per presenza di comorbidità con disturbi da tic (test del chi quadrato di Pearson con correzione di continuità di Yates X-quadrato = 1.4092, df = 1, p-value = 0.2352).

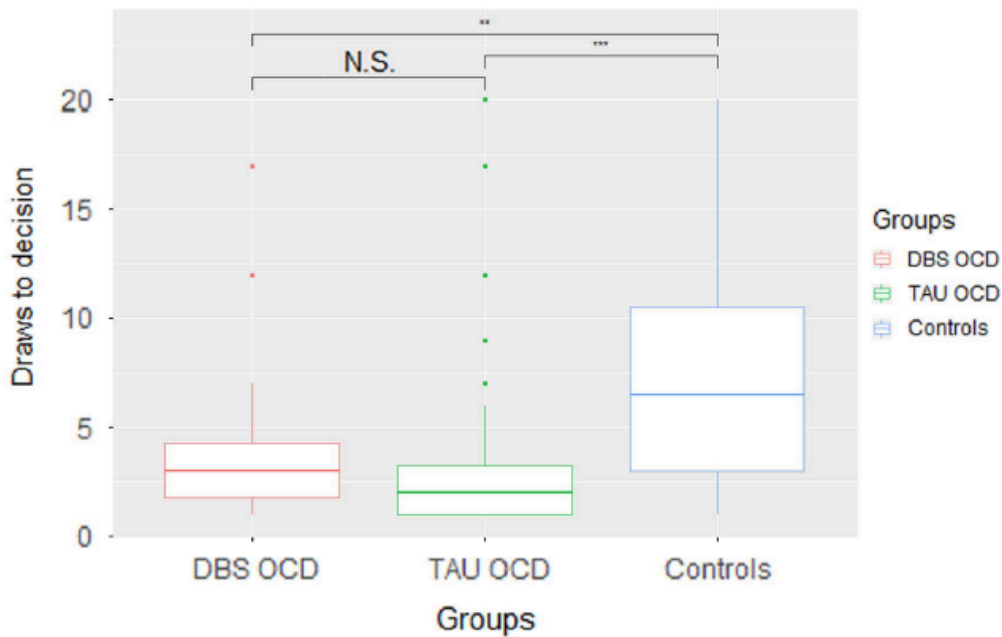
### *Impulsività di riflessione*

Abbiamo trovato una differenza significativa nel Beads Task tra i 3 gruppi ( $H(2) = 17,52$ , adj.  $p < 0,001$ ). Il test post-hoc ha rivelato che i soggetti di controllo sani necessitano di più presentazioni prima di prendere la decisione (mediana 6.5) rispetto ai pazienti DBS-DOC (mediana 3, adj.  $p = 0,008$ ) e ai pazienti TAU-DOC (mediana 2, adj.  $p < 0,001$ ) (tabella 2 e figura 1). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata fra i gruppi TAU-DOC e DBS-DOC (adj.  $p = 0.260$ ). La percentuale di soggetti che hanno utilizzato solo uno o due palline prima di decidere nel Beads Task era del 20% nel gruppo di controllo, del 45% nel gruppo di DBS-DOC e del 57,5% nel gruppo di TAU-DOC. Questa percentuale era significativamente differente tra i 3 gruppi ( $p = 0,002$ ). Il test post-hoc ha mostrato una differenza significativa tra il gruppo di controllo e il gruppo TAU-DOC (adj.  $p = 0,003$ ), ma non fra il gruppo DBS-DOC e il gruppo TAU-DOC o i controlli (rispettivamente adj.  $p = 0.418$  e  $p = 0.135$ ) (tabella 2 e figura 1).

**TABLE 2. Iowa Gambling Task and Beads Task performances**

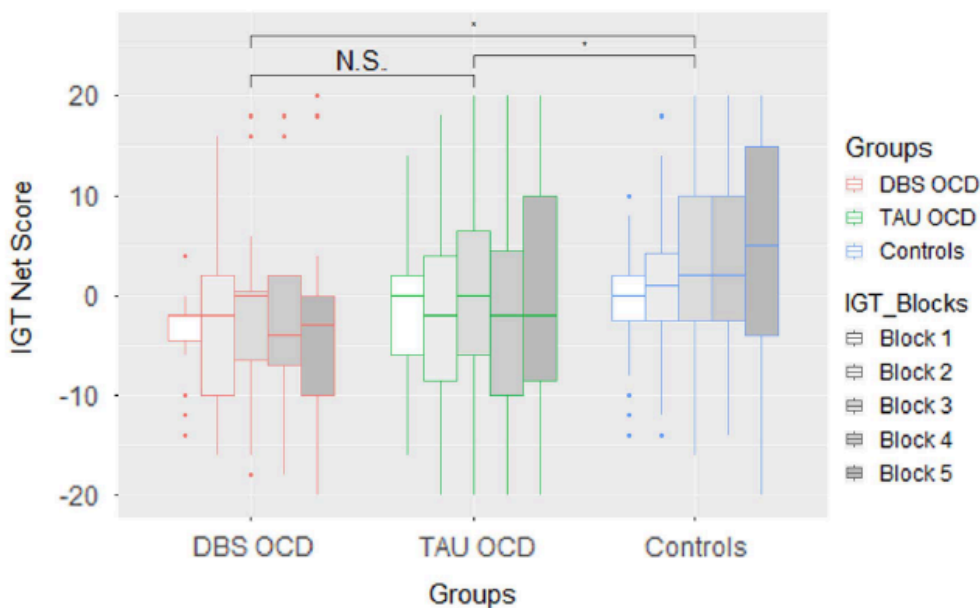
	DBS-DOC	TAU-DOC	Controls	P
<b>Iowa Gambling Task (IGT)</b>				
IGT Net Score1	-2 (-5; -2)	0 (-6; 2)	0 (-3; 2)	0.061
IGT Net Score2	-2 (-10; 2)	-2 (-9; 4)	1 (-3; 4.5)	0.132
IGT Net Score3	0 (-7; 1)	0 (-6; 7)	2 (-3; 10)	0.126
IGT Net Score4	-4 (-8; 2)	-2 (-10; 5)	2 (-3; 10)	0.026
IGT Net Score5	-3 (-10; 0)	-2 (-9; 10)	5 (-4; 16)	0.012
IGT final Net Score	-11 (-42; -1)	-4 (-35; 15)	10 (-5; 28)	0.007
<b>Beads Task</b>				
Number of draws in Beads Task	3 (1.5; 4.5)	2 (1; 3.5)	6.5 (3; 11)	<0.001
Proportion of subjects that made only 1 or 2 draws to decision in Beads Task	45% (9/20)	57.5% (23/40)	20% (8/40)	0.002

Data are expressed as percentage for proportion of subjects that made only 1 or 2 draws to decision in Beads Task and median (interquartile range) for the other variables. DBS-DOC: obsessive-compulsive disorder patients treated with deep brain stimulation; TAU-DOC: obsessive-compulsive disorder patients treated with treatment as usual.



### Processi decisionali

I tre gruppi hanno mostrato una differenza significativa sul punteggio netto finale all'IGT ( $F(2) = 5.27$ , adj.  $p = 0,007$ ). Il test post-hoc ha rivelato che il punteggio netto IGT era significativamente più basso nel gruppo TAU-DOC (mediana  $-4$  ( $-35$ ;  $15$ ), adj.  $p = 0,037$ ) e il gruppo DBS-DOC (mediana  $-11$  ( $-42$ ;  $-1$ ), adj.  $p = 0,011$ ) rispetto ai controlli (mediana  $10$  ( $-5$ ;  $28$ )) (tabella 2). Non c'era una differenza statisticamente significativa tra i gruppi TAU-DOC e DBS-DOC (adj.  $p = 0,307$ ). I 5 blocchi dell'IGT hanno mostrato una tendenza ascendente significativa nel gruppo di controllo (IGT netto: aumento dei punteggi dal blocco 1 al blocco 5) ( $Z = 2,1$ ,  $p = 0,037$ ). Il gruppo TAU-DOC ( $Z = 0,8$ ,  $p = 0,432$ ) e il gruppo DBS-DOC ( $Z = 0,2$ ,  $p = 0,871$ ) non hanno mostrato tendenze significative (figura 2).



### *Analisi delle correlazioni*

I coefficienti di correlazione di Spearman tra le variabili cliniche (gravità di sintomi, riduzione dei sintomi dopo TAU o DBS, presenza o storia di TIC, durata malattia, farmaci e/o CBT), il punteggio netto finale di IGT e il numero di rappresentazioni al Beads Task non erano statisticamente significativi nei pazienti TAU-DOC e DBS-DOC. Abbiamo anche testato per la presenza di correlazioni tra punteggi Y-BOCS, dimensione dei sintomi, le altre variabili cliniche e impulsività e processi decisionali per i pazienti DOC come se fosse stato un gruppo unico (TAU-DOC e DBS-DOC insieme) ma non è stato trovato alcun risultato statisticamente significativo.

### *Discussione*

Questo è il primo studio che è andato ad indagare l'impulsività e i processi decisionali in condizioni di ambiguità nei pazienti DOC trattati efficacemente con vALIC-DBS. Contrariamente alla nostra ipotesi, i pazienti DOC curati con successo con vALIC-DBS o TAU hanno mostrato un aumento d'impulsività di riflessione ed un processo decisionale alterato rispetto ai soggetti di controllo sani, senza differenze tra DBS o TAU. Nella letteratura attuale, si registrano dati molto limitati riguardo l'impulsività e i processi decisionali nei pazienti DOC efficacemente trattati con DBS o altre terapie. I nostri risultati sono in linea con uno studio su caso singolo di un paziente con DOC con impulsività motoria (deficit nello stop-signal) che non si è modificata dopo la Nacc-DBS (Grant et al., 2011). Un altro studio su caso singolo ha segnalato però una maggiore impulsività in due pazienti DOC con vALIC-DBS, però l'impulsività di questi pazienti non è stata misurata con dei test comportamentali (Luigjes et al., 2011). In linea con gli altri nostri risultati, a proposito di impulsività e alterazione dei processi decisionali nonostante un efficace TAU, un recente studio condotto in pazienti DOC pediatrici e adolescenti ha mostrato che l'utilizzo di SSRI riduce i sintomi del disturbo ossessivo-compulsivo, ma senza effetti sull'impulsività (misurata con un task comportamentale) e non è in grado di normalizzare le risposte emodinamiche diminuite, osservate in questo task, nelle aree prefrontali (Yamamuro et al., 2017). Inoltre, analoga ai nostri risultati, è l'alterazione dei processi decisionali in condizioni di ambiguità che è stata trovata dopo una singola somministrazione di escitalopram in pazienti DOC (Lochner et al., 2016). Diverse ipotesi potrebbero spiegare i nostri risultati. In primo luogo, la vALIC-DBS potrebbe non influire direttamente sulle reti neurali coinvolte nell'impulsività e nei processi decisionali. Studi precedenti hanno mostrato che la vALIC-DBS riduce l'iperconnettività tra il Nacc e la corteccia prefrontale laterale e mediale e normalizza l'attività del Nacc durante il meccanismo di ricompensa (Figgie et al., 2013). Gli studi di neuroimaging durante l'IGT e il Beads Task hanno mostrato un'attivazione delle aree fronto-striatali, attivazione che include anche le aree prefrontali mediali e ventro-striatali (Esslinger et al., 2013; Li et al., 2010),

sovrapponibili con le modifiche osservate con la vALIC-DBS nei pazienti DOC. Tuttavia, l'IGT e il Beads Task coinvolgono anche altre reti neurali che possono non essere quelle principalmente interessate dalla vALIC-DBS. L'IGT inoltre recluta la corteccia prefrontale dorsolaterale per la memoria di lavoro, la corteccia cingolata posteriore per le rappresentazioni degli stati emotivi e somatici attraverso sue proiezioni afferenti dall'ipotalamo e dai nuclei del tronco cerebrale e l'area motoria supplementare/cingolata anteriore per l'implementazione delle decisioni comportamentali (Li et al., 2010). Il processo decisionale del Beads Task è stato associato con attività nel mesencefalo, del talamo e della corteccia occipitale mediale (Esslinger et al., 2013). Dunque, potremmo affermare che la vALIC-DBS è in grado di ripristinare il circuito della motivazione ma potrebbe non influire direttamente sul controllo cognitivo e sui circuiti dei processi decisionali. In secondo luogo, l'impulsività e l'alterazione dei processi decisionali possono costituire endofenotipi cognitivi che non vengono modificati dalla DBS o TAU. A sostegno di questa ipotesi, l'impulsività motoria e l'alterazione dei processi decisionali sono state osservate in pazienti DOC indipendentemente dalla gravità dei sintomi e dallo stato farmacologico (Cavedini et al., 2010; Chamberlain et al., 2007; Lochner et al., 2016). Infatti, impulsività e alterazione dei processi decisionali, in quanto presenti nel disturbo da deficit di attenzione e iperattività e nelle dipendenze, potrebbero rappresentare fattori di vulnerabilità più ampi per lo sviluppo di una serie di disturbi all'interno di uno spettro impulsivo-compulsivo (Fineberg et al., 2014; Ersche et al., 2010). I nostri risultati indicano che la vALIC-DBS non ha influenzato questi tratti generali di vulnerabilità. In terzo luogo, l'impulsività e l'alterazione dei processi decisionali potrebbero essere legate alla presenza di sintomi ossessivo-compulsivi. Infatti, sia i pazienti trattati con DBS che quelli trattati con TAU, nel nostro studio, risultavano avere ancora una sintomatologia a un livello "moderato" dopo dei trattamenti efficaci. Nonostante il fatto che non abbiamo trovato alcuna correlazione tra i livelli di impulsività e/o i processi decisionali e la gravità dei sintomi, un recente studio ha mostrato che l'impulsività e la compulsività potrebbero mediare la sintomatologia ossessivo-compulsiva. In tal senso, per chiarire questo problema, saranno necessari ulteriori studi che vadano a studiare queste dimensioni in pazienti guariti o in pazienti con sintomi ossessivo-compulsivo "minimi". Infine, potrebbe darsi che la DBS o l'utilizzo dei farmaci siano casualmente responsabili delle modificazioni cognitive che abbiamo osservato. Precedenti studi longitudinali in pazienti trattati con DBS non avevano mostrato un peggioramento cognitivo, nella maggior parte delle misurazioni, dopo il trattamento (Bergfeld et al., 2013). Tuttavia, un recente studio longitudinale sulla vALIC-DBS in pazienti DOC ha mostrato una tendenza verso la riduzione delle prestazioni per quanto riguarda la memoria di lavoro visiva (Mantione et al., 2015). Le funzioni della memoria di lavoro visiva possono essere coinvolte nel IGT nel Beads Task, visto che i soggetti hanno bisogno di ricordare le loro scelte precedenti riguardo il mazzo scelto all'IGT e ricordare anche

da quale vaso provengono le perline del Beads Task. Così, non possiamo escludere che gli effetti della DBS sulla memoria di lavoro visiva, abbiano potuto incidere sulle prestazioni dei pazienti in entrambe le attività. Vale la pena di menzionare anche altre limitazioni. La limitazione principale è il disegno trasversale dello studio che non ci ha permesso di trarre delle conclusioni definitive sugli effetti della vALIC-DBS sull'impulsività e sui processi decisionali, dal momento che non abbiamo incluso i dati del pre-trattamento riguardo questi compiti di entrambi i gruppi. Infatti, solo una valutazione prospettica prima e dopo DBS o TAU consentirebbe qualsiasi conclusione. Inoltre, sia i pazienti DBS che TAU, sono stati attentamente selezionati in modo tale che non ci fossero attuali comorbidità, e quindi le prestazioni osservate sui compiti di impulsività e sui processi decisionali non possono essere generalizzate a tutti i pazienti. Inoltre, in questo studio non abbiamo utilizzato alcuna misurazione riguardo il funzionamento e la qualità della vita dei pazienti e così non abbiamo potuto analizzare l'impatto di impulsività cognitiva e di alterazione dei processi decisionali sul funzionamento globale della persona e sulla qualità della vita. Pertanto, la rilevanza clinica dell'impulsività e dei processi decisionali nei pazienti DOC, resta una questione ancora aperta che ha bisogno di ulteriori approfondimenti. Infine, non abbiamo valutato l'impulsività motoria, quindi non possiamo concludere se la DBS o la TAU abbiano inciso su tutti gli aspetti di impulsività oppure soltanto su quella cognitiva.

### *Conclusioni*

In conclusione, il nostro studio ha mostrato che i pazienti DOC, indipendentemente dal tipo di trattamento (DBS o TAU), rivelano una maggiore impulsività di riflessione e alterazione dei processi decisionali rispetto ai controlli sani. Studi longitudinali con una valutazione prima e dopo il trattamento sono necessari per chiarire se i processi decisionali e il controllo degli impulsi siano modulati dalla DBS e/o TAU, oppure costituiscano dei fattori di vulnerabilità cognitiva che non vengono interessati dai trattamenti. Inoltre, ulteriori studi dovrebbero cercare di chiarire la rilevanza clinica e l'impatto dell'alterazione del controllo degli impulsi e dei processi decisionali sul funzionamento dei pazienti e sulla qualità della loro vita, visto che questi aspetti cognitivi sono presenti anche dopo dei trattamenti efficaci.

3.2 *Quarto studio*: Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS) dell'area motoria supplementare e circuiti del controllo inibitorio: effetti in acuto sull'inibizione della risposta motoria

**Grassi G, Pallanti S. Acute effects on inhibitory control networks of low-frequency rTMS over the pre-supplementary motor area in obsessive-compulsive disorder: a pilot study. In preparation**

*Abstract*

Introduction: Impaired motor response inhibition is considered an obsessive-compulsive disorder (OCD) endophenotype and neuroimaging studies showed pre-supplementary motor area (pre-SMA) hyperactivity during motor response inhibition tasks in OCD patients. Thus, several low-frequency (1Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) studies targeted the pre-SMA in OCD with positive results. However, no studies investigated the mechanisms of action of LF-rTMS over the pre-SMA. The aim of the present pilot study was to investigate the acute effects of a single LF-rTMS session over the pre-SMA on motor response inhibition in a sample of treatment-resistant OCD patients that underwent a rTMS treatment program of 20 rTMS sessions. Methods: thirty OCD patients performed a motor response inhibition task, the stop signal task, pre and after the first LF-rTMS session (with a total of 1600 pulses). Also, OC symptoms changes pre and after the 20 rTMS sessions were assessed in order to evaluate a putative correlation between rTMS acute effects on motor inhibition and rTMS effects on OC symptoms. Results: one session of LF-rTMS over the bilateral pre-SMA increase OCD patients' ability to inhibit motor responses (decreased stop signal reaction times) without significantly affecting both accuracy (error percentage during the task) and reaction times on go trials. The rTMS acute effects on motor inhibition performance was not related to symptoms improvement observed after 20 rTMS sessions. Conclusion: this pilot study suggests a putative positive effect of LF-rTMS over the bilateral pre-SMA on motor inhibition performances in OCD patients. However, future sham-controlled studies should confirm these preliminary results.

*Abstract*

Introduzione: il deficit nell'inibizione della risposta motoria è considerato un endofenotipo del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e gli studi di neuroimaging hanno mostrato che tale deficit si associa ad un'iperattività dell'area pre-supplementare motoria (pre-SMA) durante dei compiti di inibizione motoria in pazienti DOC. Inoltre, diversi studi di stimolazione transcranica magnetica ripetitiva a bassa frequenza (1Hz) (LF-rTMS) hanno stimolato la pre-SMA nel disturbo ossessivo-compulsivo con risultati positivi. Tuttavia, nessuno studio ha indagato i meccanismi d'azione della

LF-rTMS sulla pre-SMA. L'obiettivo del presente studio pilota è quello di studiare gli effetti in acuto di una singola sessione di LF-rTMS sulla pre-SMA sull'inibizione della risposta motoria, in un campione di pazienti DOC resistenti al trattamento che hanno effettuato un programma di 20 sessioni di LF-rTMS. Metodi: Trenta pazienti DOC hanno svolto un compito di inibizione della risposta motoria, lo Stop Signal Task, prima e dopo la prima seduta di LF-rTMS (con un totale di 1600 impulsi). I cambiamenti della sintomatologia ossessivo-compulsiva sono stati valutati prima e dopo il trattamento di 20 sedute di rTMS, per valutare una possibile correlazione tra gli effetti acuti della rTMS sulle capacità di inibizione motoria e quelli della rTMS sui sintomi ossessivi. Risultati: Una sessione di LF-rTMS bilaterale sulla pre-SMA è stata in grado di aumentare nei pazienti DOC la capacità di inibizione della risposta motoria (riduzione dei tempi di reazione allo SST) senza influire in modo significativo né sulla precisione (percentuale di errore durante il compito), né sui tempi di reazione. Gli effetti acuti della rTMS sulle prestazioni di inibizione motoria non erano tuttavia correlati al miglioramento dei sintomi osservato dopo 20 sessioni di rTMS. Conclusioni: Questo studio pilota suggerisce che ci sia un possibile effetto positivo della LF-rTMS applicata bilateralmente sulla pre-SMA per quanto riguarda le performance di inibizione motoria nei pazienti DOC. Tuttavia, la mancanza di un trattamento sham di controllo richiede ulteriori studi controllati per corroborare questi risultati preliminari.

### *Introduzione*

Il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) è un disturbo neuropsichiatrico che colpisce circa il 1-2% della popolazione nel corso della loro vita ed è il quarto disturbo psichiatrico per frequenza (Ruscio et al., 2010). I trattamenti di prima scelta includono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) (Fineberg et al., 2015). Tuttavia, solo il 40-60% dei pazienti rispondono al trattamento di prima scelta e solo un terzo dei pazienti risponde a quella raccomandata come seconda scelta (augmentation con antidopaminergici) (Pallanti et al., 2002). Pertanto, negli ultimi anni, la ricerca si è focalizzata su nuove strategie di trattamento, come le tecniche di neuromodulazione, ad esempio la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) (Lusicic et al., 2018; Pallanti et al., 2014). Le tecniche di neuromodulazione, e specificamente la rTMS, consentono un approccio al trattamento del DOC basato sui Research Domain Criteria (RDoC), dal momento che sono in grado di stimolare un network specifico del cervello coinvolto nella patofisiologia del disturbo. Il cosiddetto circuito cortico-striato-talamo-corticale (CSTC) è stato costantemente implicato nella fisiopatologia del disturbo ossessivo-compulsivo e diversi spots di questo circuito sono stati usati come targets della rTMS negli ultimi anni. Gli studi che con la TMS hanno utilizzato come targets i network cognitivi ventrali del CSTC (corteccia orbito-frontale, OFC)



e quelli dorsali (corteccia prefrontale dorsolaterale, DLPFC) hanno portato a risultati spesso non concordi tra loro (Lusicic et al., 2018). Alcuni studi che con la deepTMS sono andati a stimolare la corteccia prefrontale mediale e la corteccia anteriore del cingolo (ACC) hanno mostrato risultati positivi e hanno ricevuto l'approvazione dell'FDA per il trattamento del DOC resistente (Carmi et al., 2018; Carmi et al. 2015). Un altro target che è stato al centro dell'interesse di ricerca negli ultimi anni per il disturbo ossessivo-compulsivo è l'area motoria supplementare (SMA) e la pre-SMA. La SMA è un punto di accesso del network del controllo inibitorio poiché è coinvolta nei processi di inibizione delle risposte motorie (Nachev et al., 2008). La disfunzione del network del controllo inibitorio è stata dimostrata nel disturbo ossessivo-compulsivo sia in studi clinici che neuropsicologici, che mostrano una risposta alterata nei processi di inibizione (Chamberlain et al., 2007; Grassi et al., 2015; 2018; Kalanthroff et al., 2017). Inoltre, gli studi di neuroimaging hanno mostrato un'attivazione disfunzionale (iperattività) della pre-SMA durante le attività di inibizione motoria (ad esempio durante lo Stop Signal Task) nei pazienti DOC (de Wit et al., 2012). Inoltre, diversi studi non controllati e la maggior parte, ma non tutti, degli studi controllati che hanno investigato la rTMS sulla SMA e sulla pre-SMA nel DOC, hanno mostrato risultati positivi (Mantovani et al., 2010; Gomes et al., 2012; Hawken et al., 2016; Pontoon et al., 2015; Pellissolo et al., 2016; Dell'Osso et al., 2017). Tutti questi studi hanno utilizzato protocolli di rTMS a bassa frequenza (LF-rTMS) (la frequenza di stimolazione è 1 Hz), visto che gli studi di neuroimaging hanno mostrato un'iperattività della SMA. In quest'ottica la stimolazione a bassa frequenza dovrebbe ridurre l'attività dell'area cerebrale sottoposta a stimolazione (Rosa e Lisanby, 2012). Una delle ipotesi sugli effetti della LF-rTMS sulla pre-SMA nel disturbo ossessivo-compulsivo è che la rTMS sia in grado di ripristinare la compromissione dell'inibizione motoria. Tuttavia, questo presunto meccanismo di azione non è stato studiato ed è ancora controverso. Infatti, studi precedenti con stimolazione della pre-SMA con TMS su soggetti sani hanno mostrato risultati contrastanti nei processi di inibizione della risposta motoria. Per esempio, i risultati di uno studio con rTMS su soggetti sani ha mostrato che la LF-rTMS altera le prestazioni di inibizione motoria e che la rTMS ad alta frequenza (HF-rTMS) ha un effetto positivo (Watanabe et al., 2015), mentre uno studio recente ha mostrato che la stimolazione con theta burst continuo (cTBS) sulla pre-SMA, un nuovo paradigma di TMS che è ritenuto avere effetti inibitori sulla corteccia stimolata (come per il caso della LF-rTMS), migliora invece le prestazioni dell'inibizione motoria durante lo Stop Signal Task (Obeso et al., 2017). Fino ad oggi, nessuno studio ha indagato gli effetti della LF-rTMS sulla pre-SMA in pazienti DOC sull'inibizione della risposta motoria attraverso un task comportamentale. Quindi, lo scopo del presente studio pilota è quello di studiare gli effetti acuti della LF-rTMS sulla pre-SMA bilaterale sul network del controllo inibitorio, valutando i processi di inibizione motoria con lo Stop Signal Task, in un campione di pazienti con

disturbo ossessivo-compulsivo sottoposti ad un programma di rTMS per il trattamento del DOC resistente al trattamento. La nostra ipotesi primaria è che la LF-rTMS sia in grado di migliorare le prestazioni nell'inibizione motoria dei pazienti DOC. La nostra ipotesi secondaria è che il miglioramento delle prestazioni di inibizione motoria sia collegato agli effetti positivi della LF-rTMS sulla sintomatologia del disturbo ossessivo-compulsivo.

### *Metodi*

#### *Partecipanti*

Lo studio è stato condotto su pazienti ambulatoriali con DOC resistente al trattamento, che sono stati sottoposti ad un programma di trattamento con rTMS (20 sedute) presso l'Istituto di Neuroscienze di Firenze tra Settembre 2017 e Settembre 2018. Nello studio abbiamo incluso i pazienti che avessero una diagnosi primaria di disturbo ossessivo-compulsivo (stabilita, secondo i criteri del DSM-5, da uno psichiatra con una vasta esperienza nel campo, SP) e che avessero un punteggio totale maggiore o uguale a 16 alla Yale-Brown Obsessive-Compulsive Disorder (Y-BOCS). I pazienti che secondo il DSM-5 avevano un episodio dell'umore attuale o che avevano avuto nella vita una diagnosi di schizofrenia o altre sindromi psicotiche, dipendenza da sostanze o abuso di sostanze, tra cui alcol, disturbo bipolare I o II, disturbo mentale a causa di una condizione medica generale, non sono stati inclusi nell'analisi. La resistenza al trattamento è stata definita come l'assenza di risposta (una riduzione inferiore al 25% del punteggio alla Y-BOCS) dopo almeno un trial con SRI (clomipramina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram) alla dose massima tollerabile per almeno 12 settimane (Pallanti et al., 2002). I pazienti trattati farmacologicamente sono stati mantenuti con una farmacoterapia costante durante il ciclo di rTMS e questa era stabile da almeno 6 settimane prima di entrare a far parte dello studio. Le procedure di studio sono state effettuate in conformità con la dichiarazione di Helsinki.

#### *Protocollo di rTMS*

Il protocollo di rTMS è stato somministrato con uno stimolatore Magstim usando una bobina con sottovuoto di 70-mm a forma di 8. I parametri della stimolazione erano 1-Hz, 10 secondi per treno, 10 impulsi per treno (intervallo di 3 secondi fra un treno e l'altro) per un totale di 160 treni (1600 impulsi/sessione) al 130% della soglia motoria a riposo (MT) (utilizzando il valore più basso dell'emisfero dominante), una volta al giorno, per 5 giorni alla settimana, per 4 settimane. La bobina è stata posizionata sulla pre-SMA, individuata utilizzando il sistema internazionale 10-20 dell'EEG (Choi et al. 2006). La pre-SMA è situata ad una distanza pari al 15% della lunghezza trainion e nasion, sulla linea mediana sagittale, anteriormente rispetto al vertex. La bobina è stata posizionata

lungo la linea mediana sagittale, puntando verso l'occipite per stimolare bilateralmente e simultaneamente la pre-SMA. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione dell'eccitabilità di base della corteccia motoria in entrambi gli emisferi misurando la soglia motoria a riposo (RMT). La RMT è definita come il minimo impulso magnetico necessario a suscitare una risposta EMG (con un'ampiezza di 50 mV) in un determinato muscolo a riposo (abduktore breve del pollice) in 5/10 prove utilizzando la TMS a singolo impulso sulla corteccia motoria primaria controlaterale.

### *Valutazione clinica*

All'inizio, ogni paziente è stato valutato attraverso un colloquio clinico (età, sesso, educazione, durata di malattia, sottotipo di disturbo ossessivo compulsivo, storia attuale o passata di TIC, comorbidità con trattamenti farmacologici attuali o passati) e anche una valutazione psicometrica che includeva i seguenti strumenti: la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989a, b), la Hamilton Anxiety rating Scale (HAM-A) (Hamilton, 1959), la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17 item) (Hamilton, 1967) e la Clinical Global Impression Scale (CGI) (Guy, 2000). Ogni paziente è stato ri-valutato con questa batteria psicometrica alla fine della 20esima seduta di rTMS. Sulla base della Y-BOCS-SC (Symptoms Checklist) i sintomi primari dei pazienti sono stati classificati secondo una delle cinque dimensioni: 1) dubbio/controllo; 2) contaminazione/pulizia; 3) simmetria/ordine; 4) pensieri inaccettabili/tabù; 5) accumulo (Brakoulias et al., 2013). I criteri standard per la definizione di risposta al trattamento erano: risposta piena (miglioramento superiore al 35% nei punteggi Y-BOCS e CGI-I di 1/2), risposta parziale (miglioramento tra il 25% e il 35% a Y-BOCS) e non-risposta (miglioramento inferiore al 25% a Y-BOCS) (Pallanti et al., 2002). Prima e dopo ogni sessione di rTMS è stato condotto un colloquio clinico al fine di monitorare i possibili effetti collaterali della seduta di rTMS.

### *Compito comportamentale*

Immediatamente prima e subito dopo la prima sessione di rTMS, ogni paziente è stato sottoposto ad una sessione di Stop Signal Task. Abbiamo usato lo Stop Signal Task di Inquisit (un'implementazione del programma "STOP-IT" di Verbruggen et al., 2008), che utilizza una freccia bianca, all'interno di un cerchio, su sfondo nero come segnale secondo cui si deve rispondere (prova di risposta). Il segnale di stop è un tono uditivo (750 Hz, 75ms) (prova di stop). L'esperimento, incluso il blocco di prova, comprende 32 stimoli (8 senza segnale acustico e 24 con segnale acustico, in un rapporto di 1:3) e tre blocchi sperimentali di 64 stimoli ciascuno (16 senza segnale acustico e 48 con segnale acustico, in un rapporto di 1:3). Ogni prova inizia con un compito di fissazione di 250 ms (un segno bianco al centro di uno schermo nero), seguito da uno stimolo visivo. Ai partecipanti è stato chiesto di premere

il tasto "d" per le frecce che puntano verso sinistra e il tasto "k" per le frecce che indicano verso destra. Nelle istruzioni scritte e verbali viene chiesto di premere il tasto corretto il più velocemente e accuratamente possibile e viene sottolineato di non attendere un potenziale segnale di stop. Lo stimolo visivo, resta visibile per 1250 ms indipendentemente dalla latenza della risposta. Il tempo di reazione (RT) per le prove senza segnale acustico di stop (nsRT) è stato calcolato dall'apparizione dello stimolo visivo alla risposta ed è considerato come un'indicazione della difficoltà del compito. Su una selezione casuale di 1/4 delle prove, il segnale uditivo di stop era seguito dal segnale visivo con un ritardo variabile rispetto al segnale di arresto (SSD) che era inizialmente fissato a 250 ms e regolato da una procedura di rilevamento: dopo ogni stop effettuato con successo il SSD veniva aumentato di 50 ms e dopo ogni stop sbagliato il SSD veniva ridotto di 50 ms. Il tempo di reazione del segnale di stop (SSRT) è stato definito come il tempo necessario per la riuscita dell'inibizione nel 50% delle prove ed è stato stimato sottraendo la media SSD dalla media di nsRT. Durante questo intervallo, i partecipanti hanno ricevuto un feedback sulle loro prestazioni rispetto al blocco precedente. I risultati delle misure comportamentali erano dati dal tempo di reazione del segnale di stop specifico per quella prova (velocità del processo di stop), dalla media del tempo di reazione nelle prove di risposta (velocità del processo di risposta) e dalla percentuale di errore nelle prove di risposta.

#### *Analisi statistica*

La normalità di tutte le variabili è stata valutata usando il test di Shapiro-Wilk. Le variabili normalmente distribuite erano: età, durata di malattia, punteggio Y-BOCS, punteggio HAM-A e punteggio HAM-D pre-trattamento e i tempi di reazione nelle prove di risposta dello Stop Signal Task. Le variabili non-normalmente distribuite erano: sesso, scolarità, sottotipi dei sintomi DOC, storia attuale o passata di TICs, tempo di reazione nelle prove di stop e percentuale di errore nelle prove di risposta dello Stop Signal Task. L'outcome primario era il risultato della misura comportamentale: il tempo di reazione del segnale di stop della specifica prova (velocità del processo di stop), il tempo medio di reazione nelle prove di risposta (velocità del processo di risposta) e la percentuale di errore nelle prove di risposta, prima e dopo la prima sessione di rTMS sulla pre-SMA. L'outcome secondario era quello clinico: riduzione media dei sintomi alla Y-BOCS, alla HAM-D e alla HAM-A dopo le 20 sessioni di rTMS. Quando i dati non soddisfacevano le ipotesi parametriche, abbiamo usato i test non parametrici. Il t-test comparativo è stato utilizzato per confrontare le variabili distribuite normalmente, mentre il Wilcoxon Rank Sum Test è stato utilizzato per le variabili non normalmente distribuite. Il Rank Correlation Test di Spearman (al fine di correlare le variabili dicotomiche e continue) è stato utilizzato per valutare l'interazione delle variabili demografiche e cliniche (età, sesso, livello d'istruzione, sottotipo dei sintomi OC, durata di malattia, storia di TIC,

presenza di comorbidità e lo stato attuale del trattamento farmacologico) e l'outcome primario (il cambiamento del tempo di reazione alle prove di stop dopo la rTMS e il cambiamento al punteggio Y-BOCS dopo 20 sessioni di rTMS). Inoltre, è stata effettuata un'analisi di regressione lineare per prevedere la riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi dopo 20 sessioni di rTMS, basandoci sul cambiamento del tempo di reazione nella prova di stop dopo la prima sessione di rTMS. I test statistici erano a due code. Il livello di significatività è stato fissato a  $p = 0,05$ . Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando SPSS (versione 24).

### *Risultati*

Nell'analisi sono stati inclusi 30 pazienti DOC. Le caratteristiche cliniche e demografiche sono riportate nella tabella 1. 20 pazienti su 30 erano in trattamento farmacologico (inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) o SSRI e antidopaminergici (risperidone o aripiprazolo)). 26 pazienti su 30 hanno avuto una comorbidità psichiatrica lifetime, di questi: 22 pazienti con disturbi depressivi maggiori, 2 pazienti con il disturbo da deficit d'attenzione e iperattività, 1 paziente con disturbo da dismorfismo corporeo e 1 paziente con disturbo da gioco d'azzardo patologico.

*Tabella 1 Caratteristiche Cliniche e Demografiche*

Età	34.73 ( $\pm$ 13.15)
Sesso (donne)	9/30 (30%)
Anni di studio	13 (13-13)
Durata di malattia (anni)	18.33 ( $\pm$ 10.67)
Storia passata o presente di TICs	Past 5/30 (16.7%) / Current 3/30 (10%)
Y-BOCS pre-trattamento	25.07 ( $\pm$ 6.15)
HAM-D pre-trattamento	9.5 ( $\pm$ 5.49)
HAM-A pre-trattamento	11.33 ( $\pm$ 5.97)
Pazienti in farmacoterapia	28/30 (93.3%)
Sottotipi sintomatologici (numero di pazienti per sottodimensione sintomatologica)	dubbio/controllo 26/30 (86.67%) contaminazione/pulizia 2/30 (6.67%) simmetria/ordine 2/30 (6.67%) pensieri taboo 0/20 (0%) accumulo 0/20 (0%)

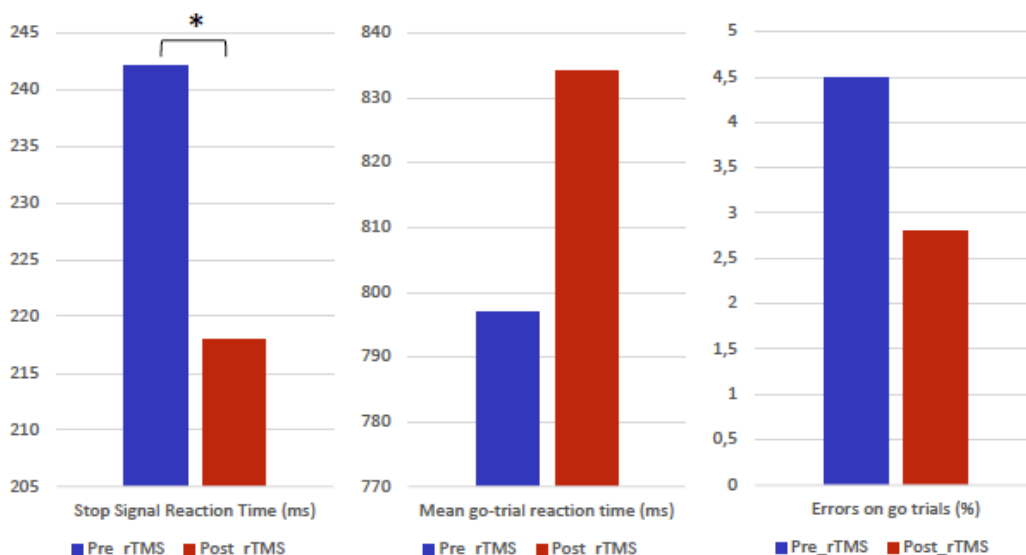
Riguardo i risultati clinici, i pazienti DOC, dopo il trattamento di 20 sedute con rTMS, hanno mostrato una significativa riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi nei punteggi Y-BOCS (diminuzione media del punteggio ottenuto al YBOCS di 8,97 punti ( $\pm$ 5.38) corrispondente a una riduzione media del 36,04% ( $\pm$ 19.24),  $p < .001$ ) e un riduzione significativa dei sintomi di ansia e di depressione (riduzione media del punteggio al HAM-A di 4.7 punti ( $\pm$ 4.42),  $p < .001$ ) e riduzione media del punteggio al HAM-D di 3.6 punti ( $\pm$ 4.55),  $p < .001$ ) (Vedi tabella 2). 17 pazienti su 30 (56,67%) sono

stati classificati come responders (diminuzione del punteggio Y-BOCS maggiore del 35%), 5 pazienti su 30 (16.67%) sono stati classificati come responders parziali (riduzione del punteggio Y-BOCS fra il 25% e il 35%) e 8 pazienti su 30 (26,67%) sono stati classificati come non-responders (diminuzione del punteggio Y-BOCS inferiore al 25%). Per quanto riguarda i risultati comportamentali, i tempi di reazione del segnale di stop erano significativamente più brevi dopo la sessione di rTMS ( $z: -2.581$ ;  $p = .010$ ), mentre sia i tempi medi di reazione alle prove di risposta ( $t: 1.709$ ;  $p = .098$ ) che la percentuale di errore nelle prove di risposta ( $z: -.240$ ;  $p = .810$ ) prima e dopo la sessione di rTMS non hanno differito in maniera significativa (vedere tabella 3 e figura 1). Le analisi di correlazione non hanno mostrato alcuna significativa interazione tra le variabili cliniche e demografiche, e tra le variabili comportamentali (cambiamenti nei tempi di reazione nelle prove di stop dopo la rTMS) e gli esiti clinici (cambiamento nel punteggio Y-BOCS dopo 20 sedute di rTMS). Inoltre, il nostro modello di regressione lineare, creato per prevedere la riduzione di sintomi OC dopo 20 sessioni di rTMS e basato sulla modificazione del tempo di reazione nelle prove di stop dopo la prima seduta di rTMS, non era significativo.

Tabella 2 Outcome primari e secondari

Outcome clinico	Pre_rTMS	Post_rTMS	p value
Y-BOCS	25.07 ( $\pm 6.15$ )	16.10 ( $\pm 6.28$ )	<0.001
HAM-D	9.5 ( $\pm 5.49$ )	5.9 ( $\pm 3.54$ )	<0.001
HAM-A	11.33 ( $\pm 5.97$ )	6.63 ( $\pm 4.30$ )	<0.001
Outcome comportamentale	Pre_rTMS	Post_rTMS	p value
Stop Signal Reaction Time (ms)	242.19 ( $\pm 57.91$ )	217.91 ( $\pm 53.71$ )	0.010
Mean go-trial reaction time (ms)	796.92 ( $\pm 175.69$ )	834.27 ( $\pm 152.83$ )	0.06
Errors on go trials (%)	4.16	4.83	0.81

Figura 1 Outcome comportamentale pre-post rTMS (Stop Signal Task)



## *Discussione*

Questo studio pilota è il primo che è andato ad indagare direttamente gli effetti acuti della rTMS a 1 Hz sulla pre-SMA bilaterale sui circuiti del controllo inibitorio (in particolare, il processo di inibizione motoria) in pazienti DOC resistenti al trattamento. Confermando la nostra ipotesi, una sessione di LF-rTMS (con un totale di 1600 impulsi) con stimolazione bilaterale sulla pre-SMA è in grado di migliorare l'inibizione delle risposte motorie nei pazienti DOC, senza alterare significativamente la precisione della performance durante il task (percentuale di errore durante l'attività) e i tempi di reazione. Tuttavia, contrariamente alla nostra ipotesi secondaria, in questo campione di pazienti, il miglioramento delle prestazioni di inibizione motoria non si è correlato al miglioramento della sintomatologia ossessivo-compulsiva osservato dopo 20 sedute di rTMS. Il miglioramento dell'inibizione motoria con la LF-rTMS è apparentemente contro intuitivo rispetto alle attuali ipotesi sui meccanismi della rTMS. Infatti, si suppone che la LF-rTMS inibisca l'area del cervello stimolata e che quindi, inibendo la pre-SMA, possa avere un effetto di interferenza con i processi di inibizione motoria. Tuttavia, la concettualizzazione della LF-rTMS come un tipo di stimolazione inibitoria e della HF-rTMS come una stimolazione eccitatoria è una semplificazione eccessiva e adesso sappiamo che protocolli diversi per numero o pattern di impulsi, possono avere effetti diversi sullo stesso circuito (Houdayer et al., 2008). Questa ipotesi è supportata anche dagli studi di TMS sulla pre-SMA sui soggetti sani. Infatti, diversi studi di TMS su soggetti sani, che sono andati a stimolare la pre-SMA, hanno ottenuto risultati opposti utilizzando protocolli ugualmente inibitori, ma diversi per numero di impulsi e per tipo di pattern stimolatorio. Un primo studio ha mostrato che la LF-rTMS (utilizzando un protocollo di quadripulse burst) riduce la capacità di inibizione della risposta motoria, mentre uno studio recente ha mostrato che la stimolazione con protocollo di continuous theta burst (CTB), che si suppone abbia effetti inibitori come la LF-rTMS, migliora l'inibizione motoria (Watanabe et al., 2015; Obeso et al., 2017). Pertanto, possiamo ipotizzare che il miglioramento dell'inibizione della risposta motoria, in questo studio pilota, possa essere dovuto al tipo di protocollo specifico utilizzato, che consiste in 1600 impulsi a 1 Hz di frequenza. Un'altra ipotesi è che gli effetti osservati con la LF-rTMS siano dovuti alla stimolazione bilaterale della pre-SMA. Infatti, alcuni studi, condotti su soggetti sani, sono andati a stimolare la parte destra della pre-SMA, basandosi sugli studi di neuroimaging che avevano dimostrato che il coinvolgimento della pre-SMA nell'inibizione della risposta motoria, era essenzialmente determinato dalla pre-SMA di destra (Obeso et al., 2017; Watanaber et al., 2015). Nel nostro studio, come in tutti gli altri studi di rTMS effettuati su pazienti DOC, siamo andati a stimolare bilateralmente la pre-SMA. Visto che gli studi di neuroimaging hanno mostrato un'iperattività nell'area sinistra della pre-

SMA durante i compiti di inibizione motoria nei pazienti DOC (deWit et al., 2012), gli effetti positivi osservati riguardo l'inibizione motoria utilizzando la LF-rTMS bilateralmente sulla pre-SMA, potrebbero essere dovuti all'effetto inibitorio di questo protocollo sull'iperattività sinistra della pre-SMA e potrebbe quindi risultare da riequilibrio delle attività della pre-SMA destra e sinistra. Infine, nell'interpretazione dei nostri risultati, è bene sottolineare un limite interpretativo importante. Il nostro studio non dispone di un gruppo sham di controllo. Infatti, senza un confronto di controllo non possiamo escludere la rilevanza di un effetto di apprendimento sul miglioramento del processo di inibizione osservata dopo una singola sessione di rTMS. Tuttavia, l'alterazione nell'inibizione della risposta motoria è stata proposta come un endofenotipo del DOC, ovvero è presente in questa popolazione e nei parenti di primo grado non affetti dal disturbo ed è indipendentemente dalla condizione della sintomatologia e dagli interventi terapeutici (Chamberlain et al., 2007). Inoltre, uno studio di neuromodulazione che è andato a stimolare l'area ventrale anteriore della capsula interna (una parte dello stesso ciclo CSTC stimolato con la LF-rTMS sulla pre-SMA) con la stimolazione cerebrale profonda non ha rilevato un'influenza di tale stimolazione dell'inibizione della risposta motoria (Grant et al., 2011). In conclusione, il nostro studio pilota suggerisce che ci sia un possibile effetto positivo della LF-rTMS bilaterale sulla pre-SMA, per quanto riguarda le performance dell'inibizione motoria nei pazienti DOC. Gli studi futuri, utilizzando condizioni di controllo, dovrebbero confermare questi risultati preliminari al fine di far avanzare la nostra conoscenza sul meccanismo della TMS nei pazienti ossessivo-compulsivi, al fine di migliorare la ricerca di una stimolazione appropriata e lo sviluppo di protocolli di trattamento sempre più efficaci.



#### **4. Parte terza: nuove frontiere per la neuromodulazione del disturbo ossessivo compulsivo**

In questa ultima parte vengono sintetizzati gli sforzi ad oggi compiuti nell'ottimizzazione delle tecniche di neuromodulazione per i disturbi psichiatrici e in particolare per il disturbo ossessivo-compulsivo. La ricerca si muove oggi in tre direzioni per questo fine: la prima è quello dello sviluppo di devices che permettano di raggiungere sedi cerebrali profonde con tecniche non invasive (ad esempio la deep TMS), la seconda è quello dello sviluppo di nuovi protocolli di trattamento che permettano di ottenere risultati migliori e in tempi più rapidi al fine di ridurre i costi dei trattamenti, la terza è quella del miglioramento del targeting utilizzando tecniche di imaging e la neurofisiologia.

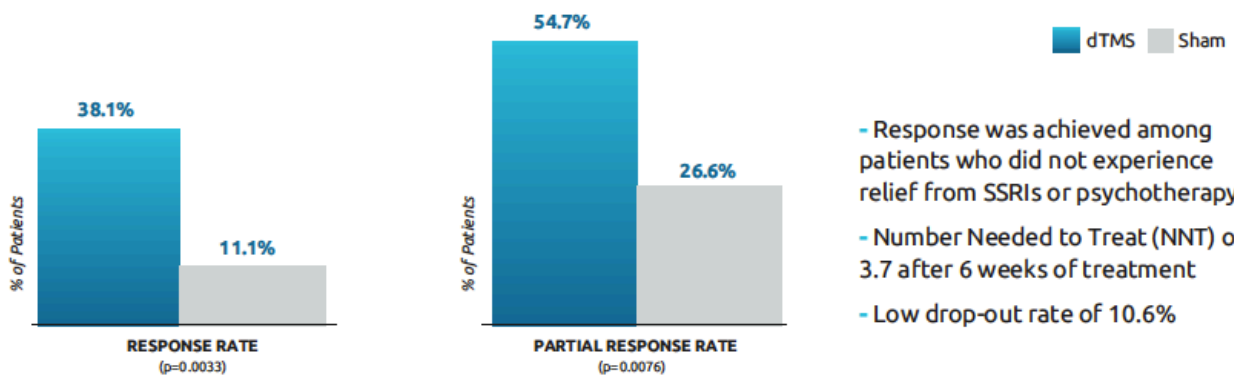
##### *4.1 TMS profonda (deepTMS) della corteccia prefrontale mediale e del cingolo anteriore*

Uno dei più importati accadimenti nel campo della neuromodulazione per il disturbo ossessivo-compulsivo, dopo l'approvazione FDA del 2009 per la DBS, è stata l'approvazione FDA per la deepTMS in pazienti DOC resistenti al trattamento, avvenuta nel 2018. La DeepTMS (dTMS) a differenza della TMS prevede l'utilizzo di un coil così detto ad "H7" che, grazie alla sua conformazione, permette di creare un campo elettromagnetico in grado di raggiungere aree corticali più profonde rispetto a quelle raggiunte da una classica TMS (fino a 6 cm di distanza dallo scalpo). La deepTMS risulta particolarmente utile nel DOC in quanto permette di raggiungere strutture cerebrali implicati nella fisiopatologia del disturbo, difficilmente raggiungibili con la TMS, ad esempio le strutture più mediali della corteccia prefrontale e la corteccia cingolata (Menzies et al., 2007). Nello studio che ha portato all'approvazione FDA i target di trattamento sono stati appunto la corteccia mediale prefrontale (mPFC) e la corteccia cingolata anteriore (ACC). Lo studio è stato un multicentrico su 100 pazienti trattati con dTMS ad alta frequenza (20 Hz) vs una stimolazione sham (placebo) (Carmi et al., 2015; 2018). Il protocollo prevedeva la somministrazione di 50 treni di 2 secondi separati da un intervallo di 20 secondi per un totale di 2000 impulsi per sessione per un totale di 25 sessioni in 5 settimane con un follow-up fino a 10 settimane. I risultati dello studio hanno mostrato una percentuale di responders (riduzione dei sintomi ossessivi alla Y-BOCS >30%) del 38,1% e una percentuale di partial responders (riduzione dei sintomi ossessivi alla Y-BOCS >20%) del 54,7%. Un altro dato interessante è stato quello sulla durata degli effetti, infatti i pazienti responders si sono mantenuti tali fino alla decima settimana (ultimo assessment point dello studio). Qui di seguito i grafici presentati alla FDA dello studio (al momento della stesura di questo lavoro lo studio non era ancora accessibile sui principali motori di ricerca).



## Large-scale, double-blinded multicenter RCT submitted to FDA demonstrates BrainsWay OCD treatment safe & effective

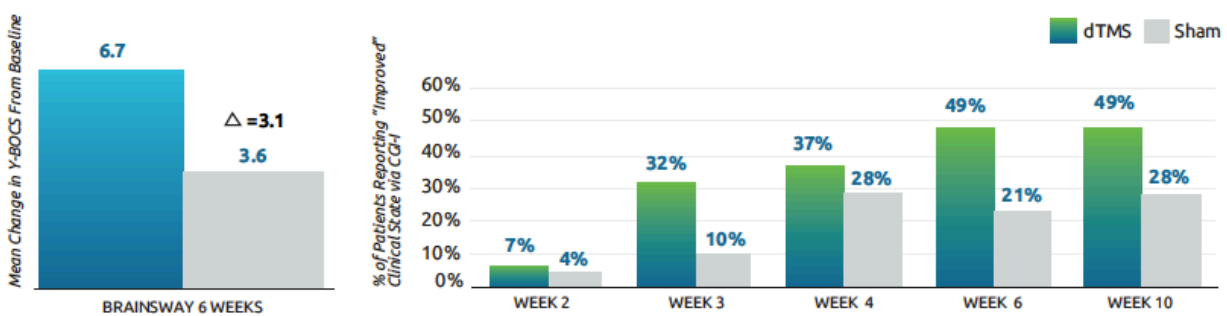
>1 in 3 patients achieved over 30% reduction in Y-BOCS  
 >1 in 2 patients achieved over 20% reduction in Y-BOCS



- Response was achieved among patients who did not experience relief from SSRIs or psychotherapy
- Number Needed to Treat (NNT) of 3.7 after 6 weeks of treatment
- Low drop-out rate of 10.6%

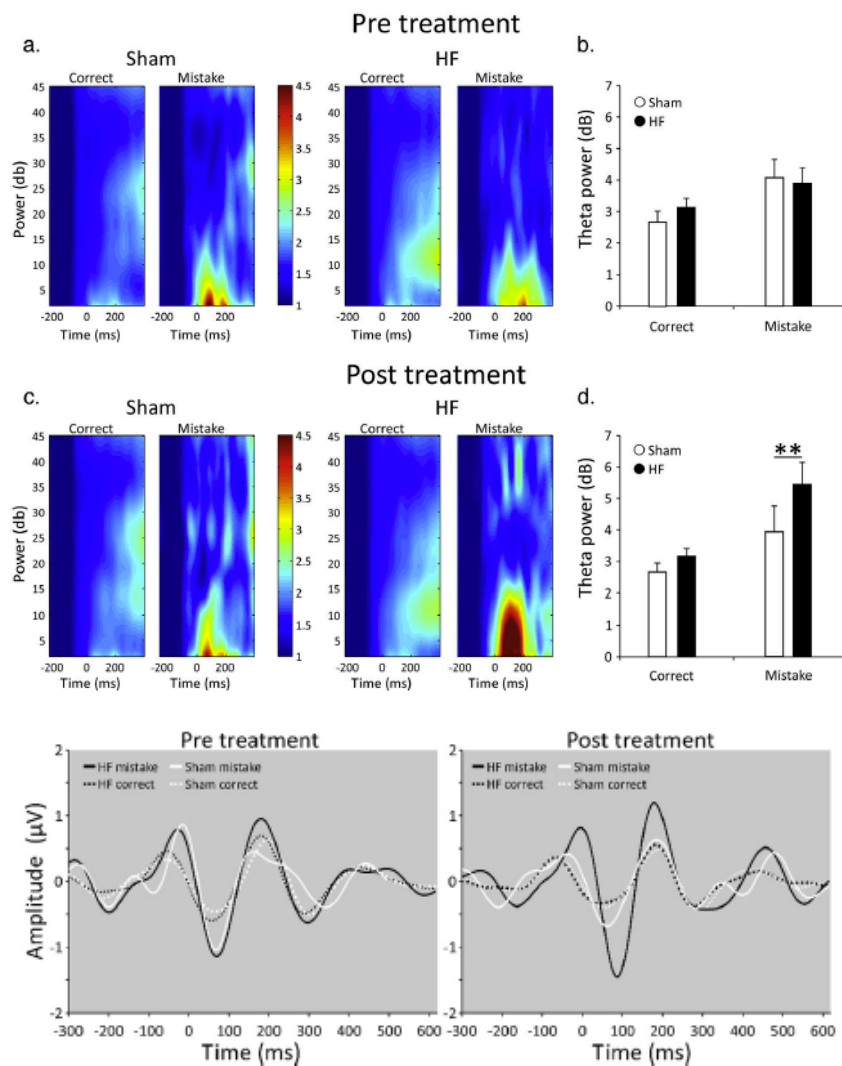
Patients remained on existing maintenance CBT and SSRI medications.  
 Treatment consists of 5 sessions per week for 6 weeks, with a tailored provocation protocol during each session.

> 6.7 mean change in Y-BOCS from baseline achieved after 6 weeks  
 > Improved CGI-I score maintained at week 10



Altro dato interessante è quello sui meccanismi d'azione della dTMS della corteccia mediale prefrontale e del cingolo anteriore. In un recente studio Carmi e colleghi hanno indagato i meccanismi d'azione di questo protocollo di dTMS analizzando gli effetti neurofisiologici di questo protocollo sui pazienti ossessivi trattati nello studio (Carmi et al., 2018). In questo studio veniva valutata la "error related negativity" (ERN), ovvero un potenziale negativo che viene registrato durante un monitoraggio elettroencefalografico subito dopo al momento in cui il soggetto commette un errore

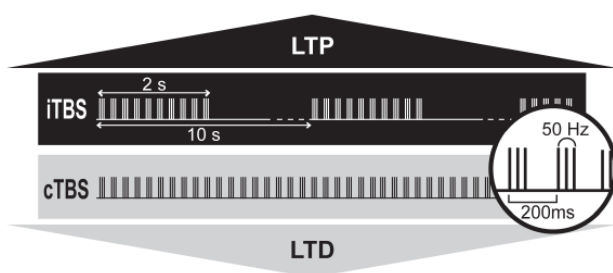
durante un task. Per elicitarla è stato utilizzato come task lo Stroop Task (un task ampiamente utilizzato per misurare la ERN). Inoltre veniva misurata all'EEG l'attività theta correlata all'ERN durante il task. Tale attività misurata all'EEG è stata dimostrata essere correlata all'attivazione della corteccia cingolata anteriore, uno dei due target di dTMS dello studio. Entrambe queste misure, ERN e theta activity, venivano misurate alla baseline e alla fine del trattamento. I risultati di questi analisi hanno mostrato un significativo incremento dell'ampiezza dell'ERN nei pre-post-trattamento e un incremento dell'attività theta nel cingolo anteriore. Il dato ulteriormente rilevante è che tali modifiche si correlavano alla riduzione dei sintomi ossessivi misurati alla Y-BOCS.



La rilevanza di questi risultati risiede nel fatto che per la prima volta nel disturbo ossessivo-compulsivo viene dimostrata non solo l'efficacia della stimolazione ma anche un possibile meccanismo d'azione legato proprio all'interferenza sui circuiti target indotti dalla stimolazione.

#### 4.2 Nuovi protocolli di stimolazione: la continuous theta burst stimulation (cTBS) nel disturbo ossessivo

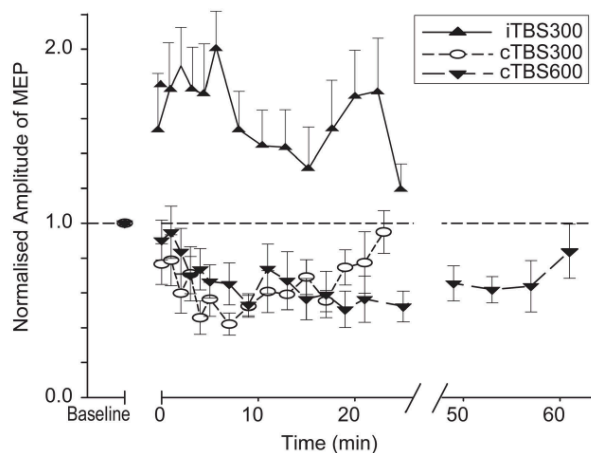
I principali protocolli di rTMS ad oggi utilizzati richiedono mediamente 20-30 minuti a seduta per riuscire a somministrare il totale degli impulsi previsti dalla singola sessione (solitamente tra gli 800 e i 1600 impulsi). Per ridurre tali tempi nasce un paradigma di stimolazione chiamato “theta burst stimulation” (TBS). Il pattern di stimolazione theta burst è stato sviluppato nel 2004 basandolo sul pattern di firing fisiologico (ritmo theta) registrato nell’ippocampo negli studi animali (Kandel et al., 1961). L’elemento di base della TBS contiene un burst di 3 impulsi a 50 Hz somministrato ogni 200 millisecondi (ad esempio 5Hz) (Huang et al., 2009). Usando questo pattern di base sono stati sviluppati due paradigmi principali: la “continuous theta burst stimulation” (cTBS) e la “intermittent theta burst stimulation” (iTBS).



Quando i bursts sono rilasciati ogni 200 msec in maniera continua (cTBS) viene indotto un LTD-like effect. Quando invece treni di 2 secondi di TBS vengono rilasciati con pause di 8 secondi (iTBS), viene indotto un LTP-like effect.

L’intensità degli stimoli richiesta per un protocollo theta burst è solitamente inferiore a quella degli altri protocolli di rTMS. La soglia motoria attiva (AMT) è definita come l’intensità necessaria al singolo impulso per produrre un potenziale evocato motorio (MEP) più ampio di 200 $\mu$ V almeno 5 volte su 10 tentativi sul primo muscolo dorsale interosseo (FDI) controlaterale mentre il soggetto sta mantenendo una contrazione muscolare volontaria del FDI almeno al 20% circa. Con questa bassa intensità raramente i soggetti trattati con TBS lamentano discomfort rispetto a quelli trattati con protocolli di rTMS. Inoltre, entrambi i protocolli theta burst sono in grado di indurre dei fenomeni di plasticità a livello cerebrale con tempi di condizionamento inferiori rispetto a quelli dei protocolli rTMS. La cTBS è stata concepita per indurre una long-term depression (LTD-like effect) e consiste nella somministrazione di un treno continuo di bursts senza interruzione. La cTBS all’intensità dell’80% dell’AMT sulla corteccia motoria primaria produce una riduzione significativa dell’ampiezza dei MEP per un tempo tra 20 e i 60 minuti a seconda della durata del treno (20 secondi, 300 impulsi o 40 secondi, 600 impulsi). La stessa cTBS a un’intensità inferiore all’80% (ad esempio al 60%) non produce alcun effetto sui potenziali evocati motori. La iTBS è stata invece progettata per indurre una long term potentiation (LTP-like effect). Questo protocollo consiste in un treno di 10

bursts (della durata di 2 secondi) dati ogni 10 secondi per un totale di 20 cicli. 190 secondi di iTBS all'intensità dell'80% dell'ATM sull'area motoria primaria hanno un effetto facilitante sui MEP per circa 20 minuti (Huang et al., 2009).



Venti o 40 secondi di cTBS sopprimono i MEPs per 20 o 60 minuti rispettivamente. 190 secondi di iTBS invece aumenta i MEPs per circa 20 minuti

I protocolli di TBS sono stati ad oggi introdotti per il trattamento della depressione resistente al trattamento in alternativa ai protocolli di rTMS al fine di ridurre la durata e quindi i costi di ciascuna sessione. Recentemente, è stato pubblicato su Lancet uno studio randomizzato di non inferiorità che metteva a confronto un protocollo di iTBS con un protocollo di rTMS a 10 Hz entrambi sulla corteccia dorsolaterale prefrontale sinistra per una durata di 4-6 settimane con 5 sedute a settimana su un totale di 209 pazienti. Al termine dello studio la iTBS aveva dato tassi di riduzione dei sintomi e di responders non diverse dal gruppo rTMS e con una tollerabilità sovrapponibile (Blumberger et al., 2018).

Ad oggi non ci sono studi che abbiano utilizzato protocolli di TBS nel disturbo ossessivo-compulsivo. Tuttavia, in particolare la cTBS può rappresentare una valida alternativa alla rTMS a bassa frequenza della pre-SMA in particolare per la durata del trattamento. Infatti i principali protocolli di rTMS nel DOC ad oggi utilizzati (protocolli a 1Hz sulla pre-SMA bilaterale) richiedono mediamente 30 minuti a sessione per un totale di 20 sedute (5 sedute a settimana per un totale di 4 settimane). Sebbene tali protocolli stiano mostrando efficacia negli studi controllati, i tempi di somministrazione del trattamento e quindi i costi risultano particolarmente elevati. Pertanto la possibilità di indurre lo stesso effetto psicofisiologico sulla pre-SMA con un protocollo di cTBS di durata nettamente inferiore risulta particolarmente interessante.

Qui di seguito si riporta un caso clinico di un paziente trattato con protocollo di continuous theta burst (cTBS). Vista la durata esigua del trattamento per ogni seduta (1200 stimoli vengono somministrati in 120 secondi anziché in 25 minuti), il paziente ha effettuato più stimolazioni durante una singola

giornata (5 stimolazioni) e il trattamento è durato complessivamente 5 giorni (anziché 1 mese come previsto dagli attuali protocolli).

*Caso clinico:*

A.M. è un uomo di 39 anni affetto da disturbo ossessivo-compulsivo a tematiche aggressive dall'età di 18 anni con una storia di resistenza al trattamento. Al momento dell'inizio del trattamento il paziente presentava un quadro di gravità moderata (punteggio Y-BOCS di 24) con presenza di solo lievi sintomi depressivi e d'ansia. Al momento dell'inizio del trattamento il paziente non stava assumendo alcuna terapia farmacologica data la scarsa responsività in passato a terapie farmacologiche. Il trattamento prevedeva la somministrazione del seguente protocollo di cTBS

*Protocollo cTBS:*

- due treni da 600 stimoli per un totale 1200 stimoli per sessione
- 5 sedute al giorno per 5 giorni per un totale 20 sedute

*Target:*

- pre-SMA bilaterale localizzata con sistema EEG 10-20 (Choai et al., 2011)

*Assessment pre\_post\_stimolazione:*

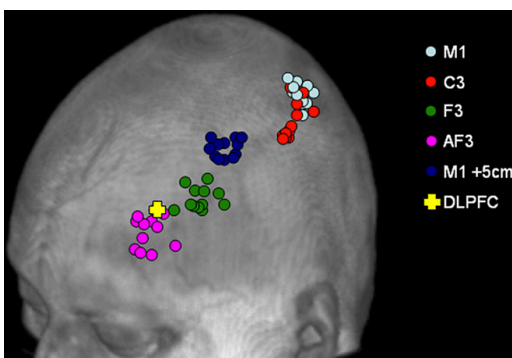
Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), Hamilton Depression Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)

Alla fine del trattamento il paziente aveva mostrato un'ottima tollerabilità al trattamento senza riportare effetti collaterali significativi. Dalle valutazioni psicometriche è emerso una riduzione alla fine della ventesima seduta della sintomatologia ossessiva misurata con la Y-BOCS del 16,6% (punteggio Y-BOCS pre-trattamento di 24 e punteggio al termine della ventesima seduta di 20). Tale riduzione seppur inferiore alla soglia del 25% per la definizione di almeno una risposta parziale, risulta rilevante vista la rapidità con cui è stata ottenuta. Inoltre, al follow-up a 1 e 4 settimane il paziente ha mostrato un ulteriore miglioramento della sintomatologia ottenendo una riduzione complessiva alla quarta settimana del 25% (punteggio finale Y-BOCS di 18) e venendo quindi classificato come partial responder.

### 4.3 Nuove frontiere della neuromodulazione: imaging funzionale ed eeg-targeting

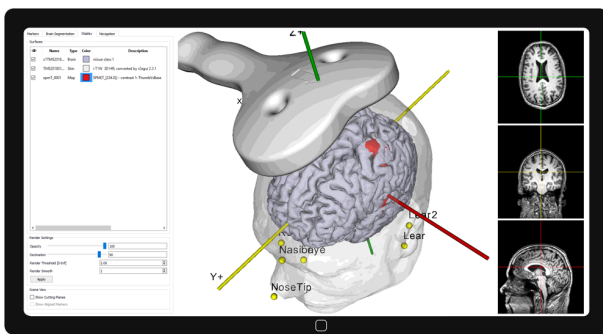
Per quanto la rTMS sia stata approvata dalla FDA ormai dal 2008 per il trattamento della depressione resistente, il suo effect size nei vari studi che si sono succeduti negli anni è rimasto basso rispetto a quello ad esempio della terapia elettroconvulsivante (Berlim et al., 2014; Lefaucheur et al., 2014). Per far fronte a tale riscontro, vengono oggi affrontati una serie di problematiche metodologiche al fine di ottimizzare il trattamento con TMS nella depressione e che si possono poi estendere ad altri disturbi come il disturbo ossessivo-compulsivo. Uno dei challenge fondamentali è quello del targeting. Infatti, il target per la rTMS anziché essere individualizzato (ovvero definito come una specifica regione cerebrale funzionalmente correlata alla depressione nel singolo paziente), è oggi localizzato sullo scalpo in regioni cerebrali che generalmente si sovrappongono a quelle che sono state trovate come anatomicamente collegate alla depressione in analisi condotte su gruppi di pazienti, non sul singolo. Una delle ipotesi per ottimizzare la rTMS è oggi quella di individualizzare il target di trattamento.

Il primo metodo per localizzare il target nella depressione (ovvero la corteccia dorsolaterale prefrontale sinistra, DLPFC) è stato quello utilizzato da George e colleghi (George et al., 1995) che consisteva nel trovare l'area nella corteccia motoria che era in grado di evocare una massima contrazione delle dita della mano e poi muovere il coil anteriormente di 5 cm (misura basata sulle stime dell'atlante anatomico di Talaraich). Tale targeting era stato utilizzato sul device che aveva ricevuto l'approvazione FDA per la depressione resistente, ma un suo grande limite era quello di non tenere in considerazione la variabilità interindividuale della grandezza della testa del soggetto. Infatti nel 2009, uno studio di Fitzgerald e colleghi (Fitzgerald et al., 2009), dimostrava come con il metodo di George (ovvero muoversi 5 cm anteriormente all'area motoria per localizzare la DLPFC), si arrivasse ben lontani dalla DLPFC localizzata tramite risonanza magnetica. In quello studio si dimostrava anche con il sistema EEG 10-20 (Choi et al., 2001), ovvero un sistema in cui si localizzano sullo scalpo del soggetto dei punti di repere elettroencefalografici che tengono conto delle dimensioni relative dello scalpo, si fosse in grado di approssimare in maniera molto più precisa la localizzazione della DLPFC (Fitzgerald et al., 2009).



Differenti localizzazioni della DLPFC sinistra con il metodo die 5 cm dalla corteccia motoria (M1+5cm) con il sistema 10-20 eeg e con la MRI strutturale. (Da Fitzgerald et al., 2009)

Il passo successivo e che oggi sta diventando un gold-standard della neuromodulazione è stata l'introduzione dei sistemi di neuronavigazione. I sistemi di neuronavigazione permettono di localizzare il target della stimolazione partendo dalla risonanza magnetica strutturale del singolo paziente, associando il coil alle immagini di MRI. In un altro studio del 2009 di Fitzgerald e collaboratori (Fitzgerald et al., 2009b) dimostrava come cambiasse l'outcome della rTMS su pazienti con depressione resistente utilizzando la neuronavigazione o il sistema dei 5 cm: i pazienti trattati utilizzando un sistema di neuronavigazione per il targeting ottenevano una percentuale di remissione del 42% contro quella dell'11% dei pazienti in cui il targeting avveniva col sistema dei 5 cm.



Modello di schermata di un sistema di neuronavigazione per TMS. La MRI del soggetto viene associata a dei punti di reperi nello spazio che permettono di localizzare il coil nell'area target.

La combinazione della risonanza magnetica e dei sistemi di neuronavigazione ha permesso un ulteriore step nel targeting della rTMS: passare da un targeting anatomico a un targeting basato sull'imaging funzionale. In tal senso, il sito di attivazione disfunzionale riscontrato in un soggetto tramite risonanza funzionale (fMRI) può essere localizzato con una risonanza strutturale e un sistema di neuronavigazione. In uno studio del 2009 è stato dimostrato come l'utilizzo di una fMRI individuale per il targeting sia in grado di incrementare l'efficacia nella modulazione di una funzione corticale con la TMS (Sack et al., 2009). L'obiettivo dello studio era quello di valutare quale metodo di targeting fosse più efficace per modulare la performance di soggetti sani durante uno Stroop Task (collegato all'attivazione della corteccia parietale da studi precedenti). Pertanto, la TMS veniva localizzata sulla corteccia parietale con metodi differenti su quattro gruppi di soggetti: uno usando il sistema 10-20 eeg, uno usando la MRI strutturale, un altro usando una fMRI di gruppo (una localizzazione fMRI-based media) e uno basato su una fMRI individuale (ovvero identificando il picco di attivazione della corteccia parietale durante il task comportamentale). I risultati dello studio mostravano come l'effetto della TMS sulla performance al task comportamentale (in questo caso lo Stroop Task) fosse significativamente maggiore quando il target veniva basato sulla fMRI individuale (Sack et al., 2009).

Un nuovo step nell'ottimizzazione del trattamento con TMS è quello di effettuare dei task comportamentali che attivino i circuiti target durante la stimolazione. Un esempio nel disturbo



ossessivo-compulsivo viene proprio riportato nello studio di deepTMS citato nelle sezioni precedenti (Carmi et al., 2018). Infatti, in tale studio la stimolazione seguiva una sessione di *symptoms provocation* individualizzata per ogni paziente. Il rationale risiede nel fatto che provocando i sintomi del paziente si attivino quei networks (in questo caso i network che coinvolgono il cingolo anteriore e la corteccia prefrontale mediale) la cui attività viene poi modulata dalla TMS (Carmi et al., 2018). Al fine di ottimizzare il trattamento con TMS, oltre all'uso dell'imaging, si sta oggi affermando l'uso delle tecniche elettroencefalografiche. La combinazione di TMS ed dell'elettroencefalografia (EEG) può infatti avere due funzioni fondamentali. La prima è quella di misurare la risposta corticale nel singolo individuo misurando i così detti potenziali evocati di TMS (TEPs), ovvero misurando l'attività indotta dal pulse di TMS e i suoi effetti sui ritmi sottostanti registrati all'EEG (Ilmoniemi and Kicic, 2010). La seconda è quella di guidare i parametri di stimolazione settandoli sui parametri riscontrati all'EEG. Infatti, tramite misurazione EEG è possibile settare i parametri di stimolazione della TMS a seconda dello stato funzionale dell'area corticale target. La stimolazione può essere sincronizzata con l'attività EEG endogena o indotta, come ad esempio sincronizzandola con l'attività di una specifica banda (alfa, theta etc.) (Bergmann et al., 2016). Questo tipo di paradigma, detto *closed-loop approach*, è stato utilizzato anche nel disturbo ossessivo-compulsivo in uno studio di TMS su pazienti DOC resistenti al trattamento (Ma et al., 2014). In questo studio 25 pazienti con diagnosi primaria di disturbo ossessivo-compulsivo sono stati trattati con una stimolazione alfa-eeG guidata sulla corteccia dorsolaterale prefrontale bilaterale e confrontati con 21 pazienti trattati con sham. La stimolazione alfa-eeG guidata consiste nel settare la frequenza della stimolazione sul ritmo alfa specifico di ogni paziente misurato tramite EEG prima dell'inizio dello studio. Il ritmo alfa, che rappresenta un'attività correlata alla vigilanza e stress, è normalmente nel range tra 8 e 12 Hz nei soggetti normali. Pertanto in questo studio si trattava di una stimolazione in ogni caso ad alta frequenza. Alla fine delle 10 sedute di trattamento gli autori riportavano una riduzione statisticamente significativa dei sintomi ossessivo-compulsivo e dei sintomi d'ansia nel gruppo trattato con TMS alfa-guidata rispetto al gruppo sham (Ma et al., 2014).

#### *4.4 Nuovi protocolli per accelerare la risposta: la “Accelerated rTMS”*

Come abbiamo visto negli ultimi paragrafi il campo della rTMS sta evolvendo e molti degli sforzi della ricerca si stanno muovendo al fine di accorciare i tempi della risposta al trattamento e quindi accelerare la risposta. A questo fine sono stati sviluppati negli ultimi anni dei protocolli di così detta “Accelerated rTMS”. Per quanto non vi sia ancora una definizione univoca di tali protocolli, si indica con questo termine quei protocolli che, a differenza dei classici protocolli di rTMS che prevedono una sessione giornaliera, operano più sessioni di stimolazioni nello stesso giorno al fine di velocizzare la risposta e ridurre il numero di visite del paziente (Desmeaubes Jodoin et al., 2018).

Il rationale per tali protocolli viene da studi che hanno mostrato come il miglioramento clinico sia correlato al numero totale di impulsi magnetici (Holtzheimer et al., 2010). Pertanto lo stesso numero di impulsi somministrato in 15 sedute giornaliere può essere somministrato in due giorni mostrando la stessa tollerabilità, sicurezza ed efficacia clinica (Holtzheimer et al., 2010). Diversi studi negli ultimi anni hanno corroborato questi risultati iniziali confermando una pari efficacia e tollerabilità dei protocolli “accelerati” (McGir et al., 2015; Fitzgerald et al., 2018). Studi recenti hanno mostrato anche una possibile efficacia e tollerabilità dei protocolli accelerati di rTMS anche nella popolazione di pazienti sopra i 60 anni ((Desmeaubes Jodoin et al., 2018).

Inoltre studi di imaging funzionale su pazienti con depressione resistente hanno mostrato che i protocolli di “accelerated rTMS” sono in grado di normalizzare in acuto e in correlazione diretta alla risposta clinica l’alterata connettività della parte subgenuale della corteccia cingolata anteriore con parti mediali della corteccia prefrontale, alterazione che è stata riscontrata come alterata da molti studi di neuroimaging in questo gruppo di pazienti (Baeken et al., 2014). Inoltre l’iperattività metabolica di questa parte della corteccia cingolata è stata anche proposta come predittore alla risposta al protocollo accelerato di HF-rTMS (Baeken et al., 2015).

Nell’ottica di un trattamento accelerato si configurano anche, come già esposti nei paragrafi precedenti, i protocolli di stimolazione theta burst. Come già esposto, tali protocolli, grazie alla somministrazione di “pacchetti” o burst di stimoli, permettono di somministrare lo stesso numero di stimoli di una sessione di rTMS ma in un tempo nettamente inferiore. Ad esempio un protocollo classico di 3000 impulsi di HF-rTMS dura mediamente 30 minuti mentre con un protocollo di iTBS lo stesso numero di impulsi può essere somministrato in circa 10-15 minuti. Pertanto nell’ottica di un “accelerated TMS” le tecniche di theta burst sono sicuramente molto utili per poter effettuare più trattamenti in una sola giornata di trattamento. A tale proposito, è stato pubblicato di recente un importante studio di non inferiorità su Lancet, che mostrava pari efficacia, tollerabilità e sicurezza di un trattamento con iTBS vs un trattamento di HF-rTMS sulla corteccia dorsolaterale prefrontale

sinistra in un gruppo di pazienti con depressione resistente al trattamento (Blunberger et al., 2018). Infine, uno studio recente di “Accelerated iTBS” su pazienti con depressione resistente ha mostrato quote elevate di risposta al trattamento (38% del campione totale di 50 pazienti) con un protocollo di 20 sessioni di iTBS somministrate in 4 giorni consecutivi (Duprat et al., 2016).

## Conclusioni

Lo sviluppo del progetto dei Research Domain Criteria come cornice alla ricerca e delle nuove tecniche di neuromodulazione per il trattamento, rappresenta un passo importante verso il raggiungimento di una medicina di precisione anche in ambito psichiatrico. Il disturbo ossessivo-compulsivo rappresenta ancora uno dei disturbi più disabilitanti in ambito psichiatrico, ma sappiamo che per alcuni pazienti il raggiungimento della *recovery* è già ad oggi un obiettivo possibile. Pertanto, un approccio RDoC e la neuromodulazione rappresentano un mezzo importante per il raggiungimento della *recovery* in un numero sempre maggiore di pazienti.

L'utilizzo del progetto RDoC nel disturbo ossessivo-compulsivo sta lentamente cambiando i paradigmi del disturbo, passando dalla centralità dei circuiti di allarme a quella dei circuiti del controllo inibitorio e dei circuiti della *reward*. Questi circuiti possono ad oggi diventare targets del trattamento grazie a tecniche di neuromodulazione quali la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva e la stimolazione cerebrale profonda. Infatti, in questo lavoro, è emerso come dimensioni quali impulsività, *decision-making* e *reward*, siano da considerarsi come dimensioni centrali e debbano diventare target del trattamento di neuromodulazione nel disturbo ossessivo-compulsivo.

Tuttavia, per raggiungere una medicina di precisione nel disturbo ossessivo-compulsivo è necessario arrivare ad una diagnosi di precisione nel singolo paziente, ovvero al riconoscimento delle dimensioni RDoC implicate nel singolo paziente e nella specifica fase del disturbo in cui il paziente si trova. Sempre in quest'ottica le tecniche di neuromodulazione dovranno anch'esse individualizzarsi fino a poter stabilire protocolli e target neuronali basati su uno studio funzionale del singolo paziente.

## **Ringraziamenti**

A conclusione del percorso di studio e ricerca di questi tre anni, desidero ringraziare tutti coloro che hanno permesso la realizzazione di questo lavoro. In particolare il mio ringraziamento va al Professor Stefano Pallanti, Tutor del mio percorso di Dottorato, ma soprattutto maestro, che mi ha insegnato nuove tecniche, contenuti e, soprattutto, metodo. Grazie a lui, ho avuto modo di affacciarmi al mondo della ricerca internazionale, traendone molteplici occasioni di crescita.

Ringrazio tutti i colleghi che hanno partecipato a questo lavoro e i co-autori delle ricerche contenute in questa tesi per la grande occasione di accrescimento che mi hanno offerto con tutti gli insegnamenti preziosissimi che ho ricevuto. In questo senso, un ringraziamento particolare va a Martijn Figee.

## **BIBLIOGRAFIA**

Abramovitch A, Pizzagalli DA, Reuman L, Wilhelm S. Anhedonia in obsessive-compulsive disorder: beyond comorbid depression. *Psychiatry Res.* 2014 May 15;216(2):223-9.

Admon, R., Bleich-Cohen, M., Weizmant, R., Poyurovsky, M., Faragian, S. & Hendler, T. (2012). Functional and structural neural indices of risk aversion in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203, 2007–2013.

Aftanas LI, Gevorgyan MM, Zhanaeva SY, Dzemidovich SS, Kulikova KI, Al'perina EL, Danilenko KV, Idova GV. Therapeutic Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Neuroinflammation and Neuroplasticity in Patients with Parkinson's Disease: a Placebo-Controlled Study. *Bull Exp Biol Med.* 2018 Jun;165(2):195-199.

Amerio, A., Odone, A., Liapis, C. C. & Ghaemi, S. N. (2014). Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(5), 343–358.

Anderson, A.K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D.G., Glover, G., et al. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196-202.

Arumugham SS, Subhasini VS, Madhuri HN, et al. Augmentation effect of low frequency-repetitive transcranial magnetic stimulation over pre-supplementary motor area in obsessive compulsive disorder: a randomized controlled trial. *J ECT*, 2015;8(2):391.

Baeken C, Marinazzo D, Wu GR, Van Schuerbeek P, De Mey J, Marchetti I, Vanderhasselt MA, Remue J, Luypaert R, De Raedt R. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. *World J Biol Psychiatry.* 2014; 15(4): 286-97.

Baeken C, Marinazzo D, Everaert H, Wu GR, Van Hove C, Audenaert K, Goethals I, De Vos F, Peremans K, De Raedt R. The Impact of Accelerated HF-rTMS on the Subgenual Anterior Cingulate

Cortex in Refractory Unipolar Major Depression: Insights From 18FDG PET Brain Imaging. *Brain Stimul.* 2015; 8(4): 808-15.

Balogh, K. L., Mayes, L. C. & Potenza, M. N. (2013). Risk-taking and decision-making in youth: Relationships to addiction vulnerability. *Journal of Behavioral Addictions*, 2(1), 1–9.

Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H. & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7–15.

Benatti, B., Dell’Osso, B., Arici, C., Hollander, E. & Altamura, A. C. (2014). Characterizing impulsivity profile in patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 18(3), 156–160.

Bergmann T. O., Karabanov A., Hartwigsen G., Thielscher A., Siebner H. R. (2016). Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: current approaches and future perspectives. *Neuroimage*. 140, 4–19.

Berlim, M.T., Van den Eynde, F., Tovar-Perdomo, S., Daskalakis, Z.J., 2014. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol. Med.* 44 (02), 225–239

Blakesley, R. E., Mazumdar, S., Dew, M. A., Houck, P. R., Tang, G., Reynolds, C. F. 3rd & Butters, M. A. (2009). Comparisons of methods for multiple hypothesis testing in neuropsychological research. *Neuropsychology*, 23(2), 255–264.

Blum, K., Febo, M., McLaughlin, T., Cronjé, F. J., Han, D. & Gold, M. (2014). Hatching the behavioral addiction egg: Reward Deficiency Solution System (RDSS)<sup>TM</sup> as a function of dopaminergic neurogenetics and brain functional connectivity linking all addictions under a common rubric. *Journal of Behavioral Addictions*, 3(3), 149–156.

Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, Knyahnytska Y, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Downar J. Effectiveness of theta burst versus high-frequency

repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Apr 28;391(10131):1683-1692.

Boisseau, C. L., Thompson-Brenner, H., Caldwell-Harris, C., Pratt, E., Farchione, T. & Barlow, D. H. (2012). Behavioral and cognitive impulsivity in obsessive-compulsive disorder and eating disorders. *Psychiatry Research*, 30(2–3), 1062–1066.

Brakoulias, V., Starcevic, V., Berle, Sammut, P., Milicevic, D., Moses, K., Hannan, A. & Martin, A. (2013). Further support for five dimensions of obsessive-compulsive symptoms. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 201, 452–459.

Brand, M., Labudda, K. & Markowitsch, H. J. (2007). Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Networks*, 19, 1266–1276.

Brand, M., Recknor, E. C., Grabenhorst, F. & Bechara, A. (2007). Decision under ambiguity and decision under risk: Correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(1), 86–99.

Carmi L, al Yagon U, Dar R, Zohar J, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation (TMS) in obsessive compulsive disorder (OCD) patients. *Eur Psychiatry*. 2015;30(Suppl 1):794.

Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygael N, Zohar J, Dar R, Zangen A. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. *Brain Stimul*. 2018 Jan - Feb;11(1):158-165.

Cavedini, P., Gorni, A. & Bellodi, L. (2006). Understanding obsessive-compulsive disorder: Focus on decision making. *Neuropsychological Reviews*, 16, 3–14.

Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annucci, A. & Bellodi, L. (2002). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: Ventromedial prefrontal cortex function predict different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, 40(2), 205–211.



- Cavedini, P., Riboldi, G., Keller, R., D'Annunzi, A. & Bellodi, L. (2002). Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biological Psychiatry*, 51(4), 334–341.
- Cavedini, P., Zorzi, C., Baraldi, C., Patrini, S., Salomoni, G., Bellodi, L., Freire, R. C. & Perna, G. (2012). The somatic marker affecting decisional processes in obsessive-compulsive disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 17(2), 177–190.
- Cavedini, P., Zorzi, C., Piccini, M., Cavallini, M. C. & Bellodi, L. (2010). Executive dysfunctions in obsessive-compulsive patients and unaffected relatives: Searching for a new intermediate phenotype. *Biological Psychiatry*, 67, 1178–1184.
- Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, Blackwell AD, Bullmore ET, Robbins TW, et al. Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164(2):335-8.
- 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.
- Chowdhury NS, Livesey EJ, Blaszczynski A, Harris JA. Pathological Gambling and Motor Impulsivity: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Gambl Stud*. 2017 Dec;33(4):1213-1239.
- Choi, S. W., Kim, H. S., Kim, G. Y., Jeon, Y., Park, S. M., Lee, J. Y., Jung, H. Y., Sohn, B. K., Choi, J. S. & Kim, D. J. (2014). Similarities and differences among internet gaming disorder, gambling disorder and alcohol use disorder: A focus on impulsivity and compulsivity. *Journal of Behavioral Addictions*, 3(4), 246–253.
- Cois, A. (2007). Implementazione dello Iowa Gambling Task. <http://www.mondoxsardegna.it/igt.php>
- Cools, R., Roberts, A. C. & Robbins, T. W. (2008). Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 12, 31–40.

Dannon, P. N., Shoenfeld, N., Rosenberg, O., Kertzman, S. & Kotler, M. (2010). Pathological gambling: An impulse control disorder? Measurement of impulsivity using neurocognitive tests. *Israel Medical Association Journal*, 12(4), 243–248.

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.

da Rocha, F. F., Alvarenga, N. B., Malloy-Diniz, L. & Correa, H. (2011). Decision making impairment in obsessive-compulsive disorder as measured by the Iowa Gambling Task. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 69, 642–647.

da Rocha, F. F., Malloy-Diniz, L., Lage, N. V. & Correa, H. (2011). The relationship between the Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism and impairments in decision making under ambiguity in patients with obsessive-compulsive disorder. *Genes, Brain and Behavior*, 10, 523–529.

da Rocha, F. F., Malloy-Diniz, L., Lage, N. V., Romano-Silva, M. A., de Marco, M. A. & Correa, H. (2008). Decisionmaking impairment is related to serotonin transporter promoter polymorphism in a sample of patients with obsessivecompulsive disorder. *Behavioural Brain Research*, 195, 159–163.

de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Heslenfeld DJ, Veltman EM, van Balkom AJ, Veltman DJ, van den Heuvel OA. Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2012 Oct;169(10):1100-8.

Dell'Osso B, Cremaschi L, Oldani L, Altamura AC. New Directions in the Use of Brain Stimulation Interventions in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Med Chem*. 2017.

Denys, D. (2011). Obsessionality & compulsivity: A phenomenology of obsessive-compulsive disorder. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*, 6–3.

Denys D, Mantione M, Figeo M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, Bosch A, Schuurman R. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Oct;67(10):1061-8.

Denys, D., de Vries, F., Cath, D., Figeet, M., Vulink, N., Veltman, D. J., van der Doef, T. F., Boellaard, R., Westenberg, H., van Balkom, A., Lammertsma, A. A. & van Berckel, B. N. (2013). Dopaminergic activity in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1423–1431.

Denys, D., Zohar, J. & Westenberg, H. G. (2004). The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: Preclinical and clinical evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(14), 11–17.

Desbeaumes Jodoin V, Miron JP, Lespérance P. Safety and Efficacy of Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Protocol in Elderly Depressed Unipolar and Bipolar Patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018.

Duprat R, Desmyter S, Rudi de R, van Heeringen K, Van den Abbeele D, Tandt H, Bakic J, Pourtois G, Dedoncker J, Vervaet M, Van Aultreuve S, Lemmens GM, Baeken C. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *J Affect Disord*. 2016; 200: 6-14.

Ettelt, S., Ruhrmann, S., Barnow, S., Buthz, F., Hochrein, A., Meyer, K., Kraft, S., Reck, C., Pukrop, R., Klosterkötter, J., Falkai, P., Maier, W., Wagner, M., Freyberger, H. J. & Grabe, H. J. (2007). Impulsiveness in obsessive-compulsive disorder: Results from a family study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(1), 41–47.

Fagundo, A.B., Jiménez-Murcia, S., Giner-Bartolomé, C., Islam, M.A., de la Torre, R., Pastor, A. et al. (2015). Modulation of higher-order olfaction components on executive functions in humans. *PLoS One*, 17, 10(6).

Fear, C. F. & Healy, D. (1997). Probabilistic reasoning in obsessive-compulsive and delusional disorders. *Psychological Medicine*, 27, 199–208.

Feil, J., Sheppard, D., Fitzgerald, P. B., Yücel, M., Lubman, D. I. & Bradshaw, J. L. (2010). Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(2), 248–275.

Ferreira GM, Yücel M, Dawson A, Lorenzetti V, Fontenelle LF. Investigating the role of anticipatory reward and habit strength in obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr*. 2017 Jan 9:1-10.

Figee, M., Vink, M., de Geus, F., Vulink, N., Veltman, D. J., Westenberg, H. & Denys, D. (2011). Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 69(9), 867–874.

Fineberg NA, Reghunandanan S, Simpson HB et al. Obsessive-compulsive disorder (OCD): Practical strategies for pharmacological and somatic treatment in adults. *Psychiatry Res* 2015; 227(1): 114-25.

Fineberg, N. A., Potenza, M. N., Chamberlain, S. R., Berlin, H. A., Menzies, L., Bechara, A., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Bullmore, E. T. & Hollander, E. (2010). Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: A narrative review. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 591–604.

First, M. B., Gibbon, M., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W. & Benjamin, L. S. (1997). Structured clinical interview for DSM-IV Axis II personality disorders (SCID-II). Washington, DC: American Psychiatry Press Inc.

First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M. & Williams, J. B. W. (2002a). Structured clinical interview for DSM-IV-TR Axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.

First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M. & Williams, J. B. W. (2002b). 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.

Fitzgerald, P.B., Maller, J.J., Hoy, K.E., Thomson, R., Daskalakis, Z.J., 2009a. Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimul*. 2 (4), 234–237.

Fitzgerald, P.B., Hoy, K., McQueen, S., Maller, J.J., Herring, S., Segrave, R., Daskalakis, Z.J., 2009b. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 34 (5), 1255–1262.

Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, McQueen RNS, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacol.* 2018; 19: 1–8.

Fossati, A., Di Ceglie, A., Acquarini, E. & Barratt, E. S. (2001). Psychometric properties of an Italian version of the Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11) in nonclinical subject. *Journal of Clinical Psychology*, 57, 815–828.

Friedlander, L. & Desrocher, M. (2006). Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clinical Psychology Review*, 26(1), 32–49.

George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Callahan, A., Ketter, T.A., Basser, P., Post, R.M., 1995. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 6 (14), 1853–1856

Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R. & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), part II: Validity. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1012–1016.

Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischman, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R. & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), part I: Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1006–1011.

Gomes PV, Brasil-Neto JP, Allam N, Rodrigues de Souza E. A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive–compulsive disorder with three-month follow-up. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(4):437–443.

Graat I, Figeo M, Denys D. The application of deep brain stimulation in the treatment of psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry.* 2017; 29(2): 178-190

Grant, J. E., Brewer, J. & Potenza, M. N. (2006). The neurobiology of substance and behavioral addictions. *CNS spectrum*, 11, 924–930.

Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR. Neurocognitive response to deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a case report. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(12): 1338–1339.

Grant, J. E. & Chamberlain, S. R. (2014). Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions: Cause or consequence? *Addictive Behaviors*, 39(11), 1632–1639.

Grant, J.E., Odlaug, B.L., Chamberlain, S.R. (2016). Neural and psychological underpinnings of gambling disorder: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biological Psychiatry*, 65, 188-93.

Grassi G, Pallanti S, Righi L, Figeo M, Mantione M, Denys D, Piccagliani D, Rossi A, Stratta P. Think twice: Impulsivity and decision making in obsessive-compulsive disorder. *J Behav Addict*. 2015 Dec;4(4):263-72.

Grassi G, Figeo M, Ooms P, Righi L, Nakamae T, Pallanti S, Schuurman R, Denys D. Impulsivity and decision-making in obsessive-compulsive disorder after effective deep brain stimulation or treatment as usual. *CNS Spectr*. 2018 Jun 4:1-7.

Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale. Modified From: Rush J, et al.: *Psychiatric Measures*, APA, Washington DC, USA, 2000.

Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 1967; 6(4): 278-96.

Hawken ER, Dilkov D, Kaludiev E, Simek S, Zhang F, Milev R. Transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of obsessive–compulsive disorder: a multi-site study. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):420.

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

Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86:1119–27.

Holden, C. (2001). “Behavioral addictions”: Do they exist? *Science*, 294, 980–982.

Holtzheimer PE III, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2010; 27(10): 960–3.

Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*. 2008 May;187(2):207-17.

Huang YZ, Sommer M, Thickbroom G, Hamada M, Pascual-Leonne A, Paulus W, Classen J, Peterchev AV, Zangen A, Ugawa Y. Consensus: New methodologies for brain stimulation. *Brain Stimul*. 2009 Jan;2(1):2-13.

Huq, S. F., Garety, P. A. & Hemsley, D. R. (1988). Probabilistic judgements in deluded and non-deluded subjects. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 40, 801–812.

Ilmoniemi R. J., Kicic D. (2010). Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr*. 22, 233–248.

Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):748-51.

Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2014 Apr;171(4):395-7.

Jacobsen, P., Freeman, D. & Salkovskis, P. (2012). Reasoning bias and belief conviction in obsessive-compulsive disorder and delusion: Jumping to conclusions across disorders? *British Journal of Clinical Psychology*, 51(1), 84–99.

Kahneman, D. & Tversky, A. (1979). Prospect theory—Analysis of decision under risk. *Econometrica*, 47, 263–291.

Kahneman, D. & Tversky, A. (1984). Choices, values and frames. *American Psychologist*, 39(4), 341–350.

Kandel ER, Spencer WA. Electrophysiology of hippocampal neurons. II. After-potentials and repetitive firing. *J Neurophysiol.* 1961; 24:243–259.

Kashyap, H., Fontenelle, L., Miguel, E. C., Ferrao, Y. A., Torres, A. S., Shavitt, R. G., Ferreira-Garcia, R., do Rosario, M. A. & Yucel, M. (2012). “Impulsive-compulsivity” in obsessive compulsive disorder, a phenotypic marker of patients with poor clinical outcome. *Journal of Psychiatry Research*, 46(9), 1146–1152.

Kashyap, H., Kumar, J. K., Kandavel, T. & Reddy, Y. C. J. (2013). Neuropsychological functioning in obsessive-compulsive disorder: Are executive functions the key deficit? *Comprehensive Psychiatry*, 54, 533–540.

Kalanthroff E, Teichert T, Wheaton MG, Kimeldorf MB, Linkovski O, Ahmari SE, Fyer AJ, Schneier FR, Anholt GE, Simpson HB. The Role of Response Inhibition in Medicated and Unmedicated Obsessive-Compulsive Disorder Patients: Evidence from the Stop-Signal Task. *Depress Anxiety.* 2017;3 4(3):301-306.

Kim, S. J., Kang, J. I. & Kim, C. H. (2009). Temperament and character in subjects with obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 50, 567–572.

Kim, S. J., Kang, J. I., Namkoong, K., Jung, K., Ha, R. Y. & Kim, S. J. (2015). Further evidence of a dissociation between decision-making under ambiguity and decision-making under risk in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 176, 118–124.

Kjome, K. L., Lane, S. D., Schmitz, J. M., Green, C., Ma, L., Prasla, I., Swann, A. C. & Moeller, F. G. (2010). Relationship between impulsivity and decision making in cocaine dependence. *Psychiatry Research*, 178(2), 299–304.

Kodaira, M., Iwadare, Y., Ushijima, H., Oiji, A., Kato, M., Sugiyama, N., Sasayama, D., Usami, M., Watanabe, K. & Saito, K. (2012). Poor performance on the Iowa Gambling Task in children with obsessive-compulsive disorder. *Annales of General Psychiatry*, 11, 25.



Kovács I, Richman MJ, Janka Z, Maraz A, Andó B. Decision making measured by the Iowa Gambling Task in alcohol use disorder and gambling disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Dec 1;181:152-161.

Lee, B., London, E. D., Poldrack, R. A., Farahi, J., Nacca, A., Monterosso, J. R., Mumford, J. A., Bokarius, A. V., Dahlbom, M., Mukherjee, J., Bilder, R. M., Brody, A. L. & Mandelkern, M. A. (2009). Striatal dopamine D-2/D-3 receptor availability is reduced in methamphetamine dependence and is linked to impulsivity. *Journal of Neuroscience*, 29, 14734–14740.

Lefaucheur, J.P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S.S., Baeken, C., Benninger, D.H., Devanne, H., 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 125 (11), 2150–2206.

Lemenager, T., Richter, A., Reinhard, I., Gelbke, J., Beckmann, B., Heinrich, M., Kniest, A., Mann, K. & Hermann, D. (2011). Impaired decision making in opiate addiction correlates with anxiety and self-directedness but not substance use parameters. *Journal of Addiction Medicine*, 5(3), 203–213.

Luijten M, Schellekens AF, Kühn S, Machielse MW, Sescousse G. Disruption of Reward Processing in Addiction : An Image-Based Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *JAMA Psychiatry.* 2017 Apr 1;74(4):387-398.

Lusicic A, Schruers KR, Pallanti S, Castle DJ. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Jun 29;14:1721-1736.

Ma X, Huang Y, Liao L, Jin Y. A randomized double-blinded sham-controlled trial of  $\alpha$  electroencephalogram-guided transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(4):601-6.

Mahasuar, R., Janardhan, R. Y. C. & Math, S. B. (2011). Obsessive-compulsive disorder with and without bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 65(5), 423–433.

Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive–compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(2):217–227.

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

McGirr A, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Fleck MPA, Berlim MT. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder\_ An open label trial. *Journal of Affective Disorders*. 2015. 173:216–20.

Mesholam-Gately, R.I., Gibson, L.E., Seidman, L.J., Green, A.I. (2014). Schizophrenia and co-occurring substance use disorder: reward, olfaction and clozapine. *Schizophrenia Research*, 155(1-3), 45-51.

Miedl, S. F., Peters, J. & Büchel, C. (2012). Altered neural reward representations in pathological gamblers revealed by delay and probability discounting. *Archives of General Psychiatry*, 69(2), 177–186.

Monterosso, J., Piray, P. & Luo, S. (2012). Neuroeconomics and the study of addiction. *Biological Psychiatry*, 72(2), 107–112.

Morris, L. S., Kundu, P., Baek, K., Irvine, M., Mechemals, D., Wood, J., Harrison, N. A., Robbins, T. W., Bullmore, E. T. & Voon, V. (2015). Jumping the gun: Mapping neural correlates of waiting impulsivity and relevance across alcohol misuse. *Biological Psychiatry*.

Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349 (9063):1436-42.

Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience* 2008; 9(11): 856-69.

Obeso I, Wilkinson L, Teo JT, Talelli P, Rothwell JC, Jahanshahi M. Theta burst magnetic stimulation over the pre-supplementary motor area improves motor inhibition. *Brain Stimul.* 2017 ;10(5):944-951

Ormrod, J., Shaftoe, D., Cavanagh, K., Freeston, M., Turkington, D., Price, J. & Dudley, R. (2012). A pilot study exploring the contribution of working memory to “jumping to conclusions” in people with first episode psychosis. *Cognitive Neuropsychiatry*, 17(2), 97–114.

Pallanti, S., Hollander, E., Bienstock, C., Koran, L., Leckman, J., Marazziti, D., Pato, M., Stein, D. & Zohar, J.; International Treatment Refractory OCD Consortium. (2002). Treatment non-response in OCD: Methodological issues and operational definitions. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5, 181–191.

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

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

Pallanti S, DeCaria CM, Grant JE, Urpe M, Hollander E. Reliability and validity of the pathological gambling adaptation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (PG-YBOCS). *J Gambli Stud.* 2005 Winter;21(4):431-43.

Pallanti s, Marras A, Grassi G. Outcomes with Neuromodulation in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatric 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 Psychopharmacol.* 2016 Jun;30(6):568-78.

Pallanti S, Grassi G, Cantisani A. Emerging drugs to treat obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014; 19(1): 67-77.

- 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.
- Patton, J. H., Stanford, M. S. & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 768–774.
- Pelissier, M. C. & O'Connor, K. P. (2002). Deductive and inductive reasoning in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 41, 15–27.
- Pelissolo A, Harika-Germaneau G, Rachid F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to supplementary motor area in refractory obsessive–compulsive disorder treatment: a sham-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(8):25.
- Phillips, L. D. & Edwards, W. (1966). Conservatism in a simple probability inference task. *Journal of Experimental Psychology*, 72(3), 346–354.
- Pinto, A., Steinglass, J. E., Greene, A. L., Weber, E. U. & Simpson, H. B. (2013). Capacity to delay reward differentiates obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive personality disorder. *Biological Psychiatry*, 15, 75(8), 653–659.
- Reese, H. E., McNally, R. J. & Wilhelm, S. (2011). Probabilistic reasoning in patients with body dysmorphic disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 42(3), 270–276.
- Rosa MA, Lisanby SH. Somatic treatments for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2012;37:102-16.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120(12): 2008-2039.
- Ruscio A, Stein D, Chiu W, Kessler R. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the national comorbidity survey replication. *Mol Psychiatry* 2010;15(1):53-63.

Sack, A.T., Kadosh, R.C., Schuhmann, T., Moerel, M., Walsh, V., Goebel, R., 2009. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J. Cogn. Neurosci.* 21 (2), 207–221.

Santangelo G, Morgante L, Savica R, Marconi R, Grasso L, Antonini A, De Gaspari D, Ottaviani D, Tiple D, Simoni L, Barone P; PRIAMO Study Group. Anhedonia and cognitive impairment in Parkinson's disease: Italian validation of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale and its application in the clinical routine practice during the PRIAMO study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Sep;15(8):576-81.

Sartori G, Colombo L, Vallar G, et al. T.I.B.: Test di Intelligenza Breve per la valutazione del quoziente intellettivo attuale e pre-morboso. *La Professione di Psicologo.* 1997;1:II–XXIV.

Snaith, R.P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., 1995. A scale for the assessment of the hedonic tone: the Snaith–Hamilton Pleasure Scale. *British Journal of Psychiatry* 167, 99–103.

Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berktold S, Hundt W, Kriner M, Heinrich P, Sommer H, Hanusch C, Prechtel A, Schmidt B, Bauerfeind I, Seck K, Jacobs VR, Schmalfeldt B, Harbeck N. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2009 10;27(11):1899-905.

Shashidhara, M., Sushma, B. R., Viswanath, B., Math, S. B. & Janardhan Reddy, Y. C. (2015). Comorbid obsessive compulsive disorder in patients with bipolar-I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 15(174), 367–371.

Simon, N. W., Beas, B. S., Montgomery, K. S., Haberman, R. P., Bizon, J. L. & Setlow, B. (2013). Prefrontal cortical-striatal dopamine receptor mRNA expression predicts distinct forms of impulsivity. *European Journal of Neuroscience*, 37(11), 1779–1788.

Starcke, K., Tuschen-Caffier, B., Markowitsch, H. J. & Brand, M. (2009). Skin conductance responses during decisions in ambiguous and risky situations in obsessive-compulsive disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 14(3), 199–216.

Starcke, K., Tuschen-Caffier, B., Markowitsch, H. J. & Brand, M. (2010). Dissociation of decisions in ambiguous and risky situations in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 175, 114–120.

Stratta, P., Pacifico, R., Patriarca, S., Collazzoni, A., D’Emidio, G., Spaziani, D. & Rossi, A. (2013). “Jumping to conclusions” in alcohol-dependent subjects: Relationship with decision making and impulsiveness. *Italian Journal of Addictions*, 3(4), 10–14.

Struglia, F., Stratta, P., Gianfelice, D., Pacifico, R., Riccardi, I. & Rossi, A. (2011). Decision-making impairment in schizophrenia: Relationships with positive symptomatology. *Neuroscience Letter*, 502, 80–83.

Tomassini, A. R., Struglia, F., Spaziani, D., Pacifico, R., Stratta, P. & Rossi, A. (2012). Decision making, impulsivity and personality traits in alcohol dependent subjects. *American Journal of Addictions*, 21, 263–267.

Toplak, M. E., Sorge, G. B., Benoit, A., West, R. F. & Stanovich, K. E. (2010). Decision making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions and intelligence. *Clinical Psychology Review*, 30(5), 562–581.

Verbruggen, F., Logan, G. D., & Stevens, M. A. (2008). STOP-IT: Windows executable software for the stop-signal paradigm. *Behavior Research Methods*, 40(2), 479-483.

Verdejo-García, A., Lawrence, A. J. & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4), 777–810.

Voon, V., Chang-Webb, Y. C., Morris, L. S., Cooper, E., Sethi, A., Baek, K., Robbins, T. W. & Harrison, N. A. (2015). Waiting impulsivity: The influence of acute methylphenidate and feedback. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1–10.

Yulug B, Hanoglu L, Kilic E, Polat B, Schabitz WR. The Neuroprotective Role of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Neurodegenerative Diseases: A Short Review on Experimental Studies. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(16):1269-1273.

Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Tsutsumi R, Shimizu T, Hayashi T, Terao Y, Ugawa Y, Katsura M, Kunimatsu A, Ohtomo K, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S. Effects of rTMS of pre-supplementary motor area on fronto basal ganglia network activity during stop-signal task. *J Neurosci*. 2015 Mar 25;35(12):4813-23.