

## LE TECNICHE DI NEUROMODULAZIONE NEL TRATTAMENTO DEL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO

Giordano D'Urso<sup>1,2</sup>, Carla Iuliano<sup>2</sup>, Teresa Sassi<sup>3</sup>, Anna D'Alessandro<sup>3</sup>, Andrea de Bartolomeis<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, Anestesiologia e Farmacoutilizzazione, UOSD di Psichiatria e Farmacoresistenza, Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli

<sup>2</sup> Scuola di Psicoterapia Cognitiva (SPC), sede di Napoli

<sup>3</sup> Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

<sup>4</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Area Didattico-Scientifica di Psichiatria e Psicoterapia, Scuola di Medicina dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II"

### Corrispondenza

Giordano D'Urso, Via Pansini 5, Edificio 18 Piano Terra, 80131 Napoli;

tel: 0817462652 cell: 3385714722 fax: 0817462378 e-mail: giordano.durso@unina.it

### Riassunto

Il problema della resistenza al trattamento in psichiatria ha stimolato la ricerca di nuovi approcci terapeutici, portando all'introduzione delle tecniche di neuromodulazione in campo psichiatrico. Il disturbo ossessivo-compulsivo risulta resistente ai trattamenti di prima scelta nel 40-60% dei casi. Nella sua fisiopatologia sono coinvolti specifici circuiti neurali che possono essere selettivamente modulati attraverso tecniche di neuromodulazione invasiva e non invasiva. Tra le varie tecniche utilizzate sperimentalmente in questo disturbo le più promettenti sono la stimolazione magnetica transcranica e la stimolazione transcranica con correnti dirette, non solo per le prove di efficacia già fornite, ma anche per l'ottima tollerabilità e la facilità di applicazione, che potrebbero fare di esse dei trattamenti diffusamente impiegati. La combinazione di neuromodulazione e terapia cognitivo-comportamentale con esposizione e prevenzione della risposta, infine, ha consentito di ottenere risultati terapeutici sorprendenti anche in quelle condizioni cliniche altamente refrattarie, che non rispondevano a nessuno dei trattamenti ufficialmente indicati.

**Parole chiave:** disturbo ossessivo-compulsivo, farmacoresistenza, stimolazione magnetica transcranica, stimolazione transcranica con correnti dirette, terapia cognitivo-comportamentale, esposizione con prevenzione della risposta

### NEUROMODULATION FOR THE TREATMENT OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

### Abstract

Treatment resistance in psychiatric disorders has led to the development of new therapies, among which the neuromodulation techniques. Obsessive-compulsive disorder is not responsive to first-line treatments in 40-60% of patients. In its pathophysiology, specific neural networks are known to be involved, which can be selectively targeted by means of neuromodulation techniques. Among these, transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation are very promising, both for their clinical efficacy

and for their ease of use. The combination of neuromodulation and cognitive-behavioral therapy with exposure and response prevention has shown to be very effective even in very refractory patients.

**Key words:** obsessive-compulsive disorder, transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, cognitive-behavioral therapy, exposure and response prevention

## Introduzione

Le tecniche di neuromodulazione con dispositivi attivi (d'ora in poi solo neuromodulazione) hanno recentemente attratto l'interesse di clinici e ricercatori come nuovi possibili interventi terapeutici per diversi disturbi psichiatrici.

Alcune circostanze contingenti hanno favorito questo rinnovato interesse: innanzitutto, la grande quantità di informazioni provenienti dagli studi neurofisiologici e di *neuroimaging* funzionale ha consentito di formulare nuove ipotesi sul ruolo dell'attività di specifiche aree e networks cerebrali nella fisiopatologia dei disturbi psichiatrici; in secondo luogo, il progresso tecnologico ha consentito di sviluppare tecniche di neuromodulazione sempre più sofisticate, che consentono di verificare le ipotesi fisiopatologiche in maniera specifica attraverso un intervento focale sulle strutture implicate nei meccanismi ipotizzati e la successiva osservazione delle eventuali modifiche del fenomeno clinico; in ultimo, ma non per importanza, la psicofarmacologia di base e clinica, che ha dominato la psichiatria biologica a partire dalla metà del secolo scorso col paradigma recettoriale, sembra aver raggiunto i limiti delle sue potenzialità terapeutiche. Infatti, da diversi anni la ricerca farmacologica stenta a proporre trattamenti con meccanismi d'azione innovativi o, quel che è più importante, con maggiore efficacia terapeutica. Per conseguenza, il fenomeno della farmacoresistenza dei disturbi psichiatrici si è ormai stabilizzato intorno al 30-40% di tutti i pazienti e necessita di un'attenzione specifica da parte del mondo della ricerca e del *management* sanitario per gli elevati costi diretti e, più ancora, per l'inabilità lavorativa associata ed il carico sociale complessivo.

In questo scenario, nuove forme di trattamento che possano agire in maniera sinergica e complementare ai farmaci e alle altre terapie ufficialmente indicate nei vari disturbi sono auspicabili e necessarie. Le tecniche di neuromodulazione si prestano particolarmente ad agire in sinergia con le altre terapie e stanno conducendo a una progressiva integrazione del paradigma recettoriale, proprio dell'approccio farmacologico, con quello "circuitale", in cui le funzioni mentali sono correlate a specifici circuiti neurali, che a loro volta possono essere selettivamente modulati per scopi terapeutici o di ricerca. Tale integrazione trova il suo razionale nella fisiologia di base del sistema nervoso, secondo cui l'informazione viaggia tra i neuroni con una duplice codifica, elettrica e chimica. L'intervento combinato sulla componente elettrica dell'informazione (attraverso le tecniche di neuromodulazione) e su quella chimica (attraverso i farmaci) può consentire di ottenere effetti biologici sinergici e risultati terapeutici altrimenti irraggiungibili. Parimenti, le possibilità di integrazione della neuromodulazione con altre metodologie di approccio, quali la psicoterapia o la riabilitazione cognitiva aprono scenari estremamente affascinanti che, partendo dal campo del trattamento psichiatrico, si inoltrano nell'indagine sul rapporto mente-cervello e sui meccanismi di plasticità e metaplasticità neurale che governano il rapporto individuo-ambiente, anche indipendentemente dai processi patologici e terapeutici.

Lo scopo di questa review è di passare in rassegna i dati della letteratura scientifica che sostengono il possibile ruolo di due tecniche di neuromodulazione non invasiva di recente introduzione, la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione transcranica con

correnti dirette (tDCS), nel trattamento del Disturbo Ossessivo-Compulsivo. Si evidenzieranno le caratteristiche della fisiopatologia e della clinica del DOC che rendono l'utilizzo della neuromodulazione particolarmente indicato e promettente in questo disturbo. Infine si approfondirà il tema della possibile sinergia terapeutica tra neuromodulazione e terapia cognitivo-comportamentale (CBT) con esposizione e prevenzione della risposta (ERP) per il trattamento del DOC.

## Il Disturbo Ossessivo-Compulsivo e la sua “relazione privilegiata” con le tecniche di neuromodulazione

Il Disturbo Ossessivo-Compulsivo ha una prevalenza *lifetime* nella popolazione generale di circa il 2% (Ruscio et al. 2010), un esordio clinico che si colloca tra l'infanzia e la primissima età adulta e, generalmente, un andamento cronico. Nelle forme più gravi e resistenti al trattamento questa patologia causa una compromissione molto severa del funzionamento interpersonale e lavorativo, con ingenti costi materiali per la comunità ed enormi costi emotivi per i pazienti e le loro famiglie (Bystritsky et al. 2001; Fontenelle et al. 2010; Steketee 1997; Vikas et al. 2011).

Gli approcci terapeutici di consolidata efficacia nel DOC sono quello farmacologico e quello psicoterapico. Per la scelta del trattamento farmacologico si fa riferimento a specifici algoritmi terapeutici basati sugli studi clinici pubblicati, in cui gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SRIs), costituiscono l'approccio di prima scelta (American Psychiatric Association 2007). Il 40-60% dei pazienti con DOC, tuttavia, non risponde in maniera adeguata alle terapie farmacologiche di prima scelta e il 30% di essi è refrattario a qualsiasi trattamento farmacologico di prima e seconda scelta (Bloch et al. 2006). Da un punto di vista psicoterapico l'approccio di prima scelta nel DOC è la terapia comportamentale con esposizione e prevenzione della risposta (ERP). Alcuni dati clinici supportano anche l'utilizzo di tecniche cognitive, mentre non vi sono prove di efficacia a sostegno della psicoterapia psicodinamica o della psicoanalisi (American Psychiatric Association 2007). Tuttavia, le tecniche psicoterapiche come l'ERP, che da alcuni studi sono riportate come il trattamento in assoluto più efficace per il DOC (Foa et al. 2005), non risultano accessibili a molti pazienti a causa dei loro costi e della scarsissima offerta da parte dei sistemi di salute pubblica. Da quanto sopra discende che lo sviluppo di terapie più efficaci e facilmente accessibili per il DOC è particolarmente auspicabile.

In questo scenario, le nuove tecniche di neuromodulazione destano grande interesse, anche in considerazione del fatto che il DOC, tra i disturbi psichiatrici, ha la prerogativa di essere stato da decenni associato in maniera convincente ad un modello eziopatogenetico di tipo “circuitale”, cioè basato sulla disfunzione di specifici circuiti neurali. In particolare, il circuito tradizionalmente implicato nel DOC è il cortico-striato-talamo-corticale (CSTC), che connette le regioni ventrali e mediali dei lobi frontali ai gangli della base, e questi ultimi di nuovo alle corrispondenti aree corticali attraverso il passaggio per stazioni talamiche (Alexander 1986; Mataix-Cols e van den Heuvel 2006). Le prime ipotesi neuro-circuitali del DOC, prevalentemente basate su studi lesionali, sono state negli anni confermate dagli studi di *Neuroimaging*, che hanno dimostrato un disequilibrio funzionale, generalmente nel senso dell'iperattività, delle aree cerebrali appartenenti al circuito CSTC nei pazienti affetti da DOC rispetto alla popolazione generale (Saxena e Rauch 2000). Per spiegare tale iperattività i modelli “circuitali” del DOC ipotizzano uno squilibrio funzionale tra due vie neurali che uniscono la corteccia con i gangli della base e il talamo: una via diretta eccitatoria, che sarebbe responsabile dell'inizio e della continuazione di un dato comportamento ed una via indiretta inibitoria che garantirebbe, con un meccanismo

a feedback negativo, l'interruzione di quel dato comportamento e la possibilità di passare da un comportamento all'altro. Nel DOC la via eccitatoria prevarrebbe su quella inibitoria (Cummings 1993; Groenewegen e Uylings 2001). I primi modelli, inoltre, enfatizzavano il concetto di segregazione strutturale e funzionale dei diversi circuiti CSTC, che si ipotizzava partissero da aree distinte della corteccia frontale e corressero paralleli raggiungendo sub-territori specifici e separati dei gangli della base. Questa visione spinse a far ipotizzare una "topografia striatale" del DOC e dei disturbi ad esso correlati, che consentisse di spiegare la fisiopatologia di patologie distinte all'interno dello spettro ossessivo-compulsivo, ad esempio il DOC e la Sindrome di Tourette, semplicemente attribuendole alla disfunzione di due diversi CSTC tra loro segregati (Rauch et al. 1998).

Con l'accumularsi di nuovi dati anatomico-funzionali questi primi modelli fisiopatologici si sono rivelati eccessivamente semplicistici ed oggi sappiamo che i diversi circuiti CSTC non sono così segregati come si riteneva, ma molto collegati ed integrati tra loro, soprattutto a livello dello striato e del talamo. I modelli più recenti hanno dunque abbandonato il concetto di segregazione dei *loop* CSTC e adottato una visione a spirale della loro anatomia e funzione, in cui le informazioni passano, arricchendosi via via di nuovi elementi e sfumature, da un *loop* all'altro (Haber et al. 2010). Nella concettualizzazione attuale del DOC anche l'amigdala e l'ippocampo (e le loro interazioni con la corteccia frontale ed i circuiti CSTC) rivestono un ruolo importante, in quanto implicate nel mediare la componente emotiva ansiosa e fobica dei pazienti con questo disturbo (Milad e Rauch 2012, van Velzen et al. 2015).

Per raggiungere le attuali conoscenze anatomico-funzionali un grosso contributo è stato dato dagli studi di attivazione dei sintomi ossessivi attraverso l'esposizione dei pazienti alle situazioni temute mentre il loro cervello era scansionato con tecniche di *neuroimaging* funzionale (come fMRI, PET, SPECT). Questa metodica ha consentito di osservare "online" il correlato neurale dei sintomi ossessivi nel momento stesso in cui il paziente li esperiva. Infine, la dimostrazione finora più convincente della relazione tra l'alterazione neurofunzionale di specifiche aree cerebrali e il fenomeno clinico consiste nel fatto che all'esito di terapie farmacologiche o psicoterapiche clinicamente efficaci si normalizzano anche i parametri neurofunzionali rilevabili con le tecniche neurofisiologiche e neuroradiologiche (Nakao et al. 2014).

Il modello fisiopatologico circuitale, nella sua evoluzione, ha fatto sì che fin dagli anni '80 si sia tentato – anche se inizialmente solo con metodiche invasive ed irreversibili come la chirurgia ablativa – di interrompere i circuiti riverberanti associati alla patologia, intervenendo a vari livelli dei circuiti CSTC. Con il progresso tecnologico, le modalità dell'intervento di neuromodulazione si sono fatte via via più raffinate e selettive, fino a consentire oggi un ampio ventaglio di possibilità terapeutiche molto sofisticate. Attualmente, con le tecniche di neuromodulazione terapeutica disponibili è possibile modificare selettivamente ed in maniera reversibile la funzione di tutte le strutture che compongono il quadro circuitale descritto, sia quelle poste nelle porzioni più superficiali del parenchima cerebrale (con tecniche non invasive come la tDCS e la TMS), sia quelle più profonde (attraverso procedure invasive come la deep brain stimulation, o DBS).

Non stupisce, pertanto, che la maggior parte di tali tecniche sia stata utilizzata con risultati positivi nel DOC.

Nella presente trattazione ci occuperemo delle due tecniche, la TMS e la tDCS, che hanno già mostrato risultati promettenti nella terapia del DOC e che, non richiedendo il ricovero o procedure invasive, sono più facilmente integrabili nella comune pratica psichiatrica.

## La TMS nel DOC

La stimolazione magnetica transcranica è una tecnica sviluppata a scopi diagnostici, che sfrutta il principio della induzione elettromagnetica per stimolare porzioni circoscritte di corteccia cerebrale. La procedura prevede che una bobina magnetica elettricamente isolata (*coil*) sia attraversata da una corrente elettrica alternata di elevata intensità e frequenza variabile, in grado di generare un campo magnetico circoscritto dell'intensità di 1,5-3T. Avvicinando il *coil* allo scalpo del soggetto in prossimità della zona cerebrale da modulare si ottiene che il campo magnetico penetri inalterato attraverso i tessuti superficiali e induca delle correnti elettriche di bassa intensità all'interno del parenchima cerebrale, estese per pochi millimetri e a profondità variabile a seconda della forma del *coil* stesso. È stato dimostrato che a seconda che la frequenza con cui l'impulso elettrico attraversa il *coil* sia maggiore o minore di 1 Hz è possibile ottenere rispettivamente un effetto di stimolazione o di inibizione dell'attività delle aree cerebrali sottostanti, grazie al reclutamento di popolazioni neuronali differenti. Durante la stimolazione il paziente, seduto su una poltrona, resta sveglio e vigile; le applicazioni terapeutiche, che durano generalmente alcune decine di minuti, vanno ripetute una o due volte al giorno per alcune settimane al fine di ottenere un effetto duraturo. Gli effetti collaterali sono lievi e transitori e sono rappresentati in genere da sensazioni di fastidio da lieve a moderato a livello del sito di applicazione, dovute alla stimolazione delle terminazioni nervose e dei muscoli dello scalpo. I principali limiti di questa tecnica sono i costi abbastanza elevati dell'apparecchiatura, la necessità che il paziente resti immobile per molti minuti, il numero elevato di applicazioni. In particolare, le ultime due caratteristiche possono provocare difficoltà pratiche, soprattutto nella gestione del paziente ansioso o agitato.

Per contro, l'elevata focalità dello stimolo e gli interessanti risultati clinici finora ottenuti rendono la TMS una tecnica di neuromodulazione estremamente promettente in ambito psichiatrico.

L'utilizzo della TMS inibitoria per il trattamento del DOC ha un solido razionale fisiopatologico, che deriva dai risultati di studi neurofisiologici che hanno dimostrato che nei pazienti con DOC vi è, rispetto ai soggetti sani, un deficit delle funzioni inibitorie centrali (correlato a un deficit del sistema GABA-ergico corticale), con un conseguente aumento dell'eccitabilità delle aree motorie e premotorie e una disfunzione dell'integrazione sensori-motoria.

Si tratta di una combinazione di caratteristiche che il DOC condivide con alcuni disturbi motori, come tic e distonie focali, suggerendo la possibilità che i medesimi meccanismi neurofisiopatologici possano riflettersi in quadri a prevalente espressività motoria (tic, distonie), cognitivo-emozionale (DOC ed altri disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo) o misti (Sindrome di Tourette) a seconda del subset di circuiti CSTC prevalentemente coinvolti (cognitivi ventrali, cognitivi dorsali o affettivi) (Milad e Rauch 2012).

Partendo dai dati neurofisiologici descritti si era ipotizzato che una neuromodulazione inibitoria con TMS ripetitiva a bassa frequenza, agendo selettivamente sugli interneuroni inibitori, potesse ristabilire l'equilibrio tra funzione inibitoria ed eccitatoria nella corteccia cerebrale dei pazienti ossessivi e così condurre a un miglioramento della condizione psicopatologica.

Quest'ipotesi è stata confermata sul piano clinico da 12 studi randomizzati e controllati contro placebo (RCT), effettuati dal 2001 a oggi, che, presi nel loro insieme consentono di concludere che la TMS è in grado di indurre miglioramenti statisticamente significativi della sintomatologia ossessivo-compulsiva (misurata attraverso la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS) in pazienti con DOC farmacoresistente. Nelle stesse popolazioni cliniche sono stati

segnalati anche miglioramenti della sintomatologia ansiosa e depressiva (misurati rispettivamente attraverso la Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS e la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) anche se questi ultimi non hanno raggiunto variazioni statisticamente significative. L'effetto anti-ossessivo è risultato specifico per la stimolazione inibitoria a bassa frequenza e la sua durata è variabile a seconda del sito di stimolazione prescelto, con risultati massimi quando viene stimolata la corteccia supplementare motoria bilateralmente (SMA) (Saba et al. 2015; Berlim et al. 2013). L'importanza di indirizzare la stimolazione sulla SMA per ottenere l'effetto antiossessivo può essere spiegata dalla funzione fisiologica di quest'area cerebrale; si tratta di un'area coinvolta nella pianificazione e nel controllo esecutivo dell'azione, che ha tra gli altri il compito di sopprimere i comportamenti divenuti inappropriati alla luce dei *feedback* provenienti dall'ambiente; suggestivamente, nella fenomenologia del DOC, proprio questa capacità di controllo inibitorio risulta deficitaria, sia rispetto a contenuti di coscienza intrusivi (ossessioni), sia rispetto a comportamenti ripetitivi e non necessari all'azione (compulsioni).

La parte più anteriore della SMA (pre-SMA), in particolare, avrebbe il compito di confrontare il programma sensori-motorio di un'azione finalizzata al raggiungimento di uno scopo con il feedback sensoriale che effettivamente proviene dall'ambiente durante lo svolgimento dell'azione stessa. Questa stessa area darebbe origine alla sensazione di compiutezza e soddisfazione che si verifica quando lo scopo dell'azione è raggiunto, ossia quando la previsione e il feedback combaciano. Nel DOC, secondo alcuni autori, questo processo sarebbe compromesso a causa di una primaria disfunzione della pre-SMA, dando origine al senso di incompletezza tipico dei pazienti con questo disturbo ed al fenomeno di "*not just right experience*" (NJRE) (Gentsch et al. 2012; de Wit et al. 2012). Sulla scorta di questo modello neurocognitivo, alcuni autori hanno analizzato la correlazione tra la risposta alla TMS inibitoria su SMA e i punteggi ottenuti prima del trattamento per le due dimensioni motivazionali tipiche dei pazienti con DOC, la *Harm Avoidance* e l'*Incompleteness* misurate con la scala Obsessive-Compulsive Trait Core Dimensions Questionnaire (OC-TCDDQ). Coerentemente con l'ipotesi, la risposta clinica in termini di riduzione del punteggio Y-BOCS correlava positivamente con la dimensione *Incompleteness* e negativamente con l'*Harm Avoidance* (Mantovani et al. 2013a). Questi risultati, se confermati, suggerirebbero che una maggiore presenza di sensazioni di incompletezza tipo NJRE possano predire una risposta terapeutica dei pazienti con DOC alla TMS inibitoria sulla SMA.

Un'ulteriore conferma della possibilità di agire con la TMS sui meccanismi neurofisiopatologici alla base del DOC è data dal fatto che la riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi ottenuta con questa tecnica è correlata anche alla riduzione dell'eccitabilità corticale e delle asimmetrie emisferiche rilevate prima del trattamento con metodiche neurofisiologiche (Mantovani et al. 2013b).

## La tDCS nel DOC

Sulla scorta dei risultati ottenuti mediante TMS, negli ultimi anni è stata introdotta nel trattamento sperimentale del DOC una nuova tecnica, la stimolazione transcranica con correnti dirette (tDCS). Pur avendo un meccanismo d'azione differente da quello della TMS, anche la tDCS è in grado di provocare delle modificazioni neurofisiologiche utilizzabili a scopo terapeutico. Essa consiste nell'applicazione, in maniera non invasiva, di una corrente continua di bassissima intensità (1-2 mA) per alcune decine di minuti, e nella ripetizione di tali sedute generalmente per alcune settimane con cadenza quotidiana. La corrente così somministrata attraversa in parte il parenchima cerebrale del paziente, dato che almeno uno dei due elettrodi spugnosi da cui

parte il circuito viene fissato allo scalpo con una cuffia o un bendaggio elastico, in prossimità dell'area cerebrale da modulare. Al contrario della TMS, a causa della minore intensità della corrente che raggiunge la superficie dell'encefalo, la tDCS non è in grado di evocare potenziali d'azione nei neuroni cerebrali ma solo di modularne lo stato di eccitabilità, una caratteristica unica di questa tecnica, i cui risvolti neurofisiologici e clinici non sono stati ancora del tutto esplorati. Infatti, l'esatto meccanismo d'azione della tDCS sulla corteccia cerebrale non è ancora noto; in particolare non è chiaro quali siano i fattori che determinano se l'azione dell'elettrodo di una data polarità – positiva per l'anodo e negativa per il catodo – sia eccitatoria ovvero inibitoria sul parenchima sottostante. Mentre su fibre periferiche o singoli neuroni l'anodo ha a un effetto inibitorio e l'opposto può dirsi per il catodo, sulle aree di corteccia cerebrale la tDCS evoca risposte variabili a seconda di numerosi fattori, quali la specifica regione considerata, la geometria, l'intensità e la durata della stimolazione, l'attività corticale di base e le eventuali concomitanti terapie farmacologiche con farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale. Inoltre non è chiaro se elettrodi di polarità opposta abbiano sempre effetti opposti sull'eccitabilità corticale. Pur nell'incertezza riguardo l'esatto meccanismo d'azione, questa tecnica ha già dato interessanti prove di efficacia, in particolare nel trattamento della depressione, che è la prima indicazione per la quale è stata sperimentata a partire dal 2006. In questa patologia la tDCS ha dimostrato, ad esempio, di non essere meno efficace della terapia farmacologica con l'antidepressivo sertralina, quando vengono contemporaneamente stimulate la corteccia dorso-laterale prefrontale (DLPFC) di sinistra con l'anodo e la regione omologa controlaterale col catodo (Brunoni et al. 2013). Come la TMS, anche la stimolazione con corrente diretta è assolutamente indolore e può essere effettuata in regime ambulatoriale su paziente sveglio, ma rispetto alla stimolazione magnetica ha il vantaggio di provocare effetti collaterali ancora più lievi e trascurabili, di essere meno costosa e più facile da usare e di non richiedere l'immobilità del soggetto. Per contro, rispetto alla TMS, la tDCS è molto meno focale e non ha complessivamente accumulato prove di efficacia comparabili nei vari disturbi psichiatrici. Pertanto sono necessari ulteriori studi affinché possa essere ufficialmente considerata una valida alternativa ai trattamenti esistenti e, per il momento, è usata quasi esclusivamente in ambito di ricerca.

Nel trattamento del DOC, la tDCS è nelle fasi più precoci della sperimentazione e i dati pubblicati disponibili non consentono di fornire risposte definitive né rispetto alla sua reale efficacia clinica né rispetto ai parametri e ai siti di stimolazione da utilizzare per ottenere l'effetto terapeutico.

Il primo case report sull'uso della tDCS nel DOC ha riportato risultati negativi. In esso gli autori hanno stimolato con tDCS catodica la DLPFC di sinistra (Volpato et al. 2013).

Successivamente, in uno studio del nostro gruppo, la stimolazione con tDCS catodica della pre-SMA ha reso possibile la riduzione della sintomatologia ossessiva del 30% in una paziente che non era più disposta ad assumere la terapia farmacologica a causa degli effetti collaterali (D'Urso et al. 2015). In un altro studio, di cui sono disponibili solo risultati preliminari, ci siamo proposti di evidenziare l'eventuale differenza di effetto tra le due polarità di stimolazione, anodica e catodica, sulla pre-SMA in un campione più vasto di pazienti con DOC. Infatti, pur essendo stato dimostrato dagli studi con TMS che nei pazienti con DOC sia da ricercarsi l'inibizione della pre-SMA, l'incertezza circa l'esatto meccanismo d'azione della tDCS, di cui si è detto sopra, rendeva a nostro avviso necessario uno studio esplorativo per evidenziare quale tipo di tDCS potesse mimare l'effetto ottenuto con la TMS a bassa frequenza. I primi risultati in nostro possesso indicano un effetto terapeutico specifico della tDCS catodica, avvalorando l'idea che su quest'area cerebrale, nelle condizioni sperimentali del nostro studio (relativamente

ad esempio al tipo di pazienti, ai farmaci assunti, ai parametri di stimolazione utilizzati), la tDCS catodica abbia un effetto inibitorio, analogamente a quanto già osservato in più studi sulla corteccia motoria di volontari sani e pazienti (D'Urso in prep.).

I risultati positivi descritti sono dunque in linea con quelli ottenuti usando la TMS inibitoria sulla medesima area corticale e con i dati di ricerca che dimostrano che la pre-SMA è eccessivamente attiva, nei pazienti con DOC rispetto ai controlli, durante l'esecuzione di tasks cognitivi che riguardano aspetti attentivi del controllo esecutivo (de Wit et al. 2012; Yücel et al. 2007). Il dato clinico della riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi, unito a quello neurofisiologico della normalizzazione dell'eccitabilità pre-motoria e motoria in seguito alla neuromodulazione inibitoria, suggerisce un forte legame fisiopatologico tra i due aspetti.

In questo contesto, alcuni studiosi hanno realizzato dei modelli computazionali per simulare il passaggio della corrente attraverso il parenchima cerebrale durante la tDCS catodica, al fine di individuare quale posizionamento degli elettrodi fosse in grado di garantire il raggiungimento delle aree corticali e sotto-corticali notoriamente implicate nella fisiopatologia del DOC. Da questo studio risulta che il posizionamento del catodo in corrispondenza della pre-SMA e dell'anodo in posizione extra-cefalica (ad esempio sul braccio destro) è la combinazione che garantisce un percorso ideale della corrente (Senço et al. 2015).

Sulla base di tale modellizzazione e degli iniziali risultati clinici descritti, è stato iniziato un grosso RCT sull'efficacia e gli effetti neurobiologici della tDCS catodica sulla pre-SMA per il trattamento del DOC.

Un'altra area che è stata oggetto di studio come possibile sito di applicazione della tDCS per il trattamento del DOC è la corteccia orbito-frontale (OFC), sia per il suo coinvolgimento nei reperti di *neuroimaging* caratteristici dei pazienti con DOC, sia per i risultati promettenti ottenuti mediante TMS con la stimolazione a bassa frequenza di quest'area. Un primo caso clinico ha riportato una riduzione del 26% dei punteggi Y-BOCS dopo un ciclo di tDCS catodica sulla OFC di sinistra (Mondino et al. 2015). Questo dato è stato poi confermato dallo stesso gruppo di ricercatori in uno studio in aperto su 8 pazienti (Bation et al. 2015).

In conclusione, la tDCS catodica della OFC e della pre-SMA appaiono allo stato le due modalità di stimolazione più promettenti per il trattamento del DOC con questa nuova tecnica.

## Trattamenti combinati di psicoterapia e neuromodulazione nel DOC

Fin qui ci si è soffermati sull'efficacia anti-ossessiva delle tecniche di neuromodulazione terapeutica considerate in maniera isolata, in monoterapia o in aggiunta alla terapia farmacologica. Tuttavia, uno degli aspetti più affascinanti della neuromodulazione consiste, a nostro avviso, nella possibilità di stimolare o inibire una data area cerebrale quando il cervello è in un preciso stato funzionale, ossia mentre sta eseguendo un determinato compito.

Tale sincronizzazione tra neuromodulazione e attività cerebrale determinerebbe una differenza, sia in termini qualitativi che quantitativi, nell'effetto della neuromodulazione stessa (Batsikadze et al. 2013). In ambito neurologico la terapia combinata è già stata utilizzata per la riabilitazione motoria dopo eventi cerebrovascolari acuti. In particolare, dato che il trattamento riabilitativo della funzione motoria implica la formazione di nuove sinapsi ed il rafforzamento delle vie sinaptiche risparmiate dal danno cellulare (apprendimento motorio), la sua combinazione con protocolli di stimolazione che facilitassero la plasticità sinaptica, applicati a livello della corteccia motoria, si è dimostrata in grado di fornire risultati terapeutici superiori a quelli che si ottengono con la riabilitazione da sola (Kang et al. 2015).



Effettuando un parallelismo con la patologia cerebro-vascolare e con il binomio danno-riparazione che la caratterizza, in campo psichiatrico si potrebbe sostenere che l'equilibrio psichico (inteso come capacità di gestire i propri stati cognitivo-emozionali e i propri comportamenti in maniera adattiva) possa essere danneggiato da esperienze cognitivo-emozionali patologiche, che alterano i meccanismi neurofisiologici adattivi dando origine al disturbo psichiatrico. In quest'ottica neurobiologica riduzionista, pur con i dovuti distinguo legati alla maggiore complessità delle funzioni psichiche rispetto a quelle motorie, l'equivalente in campo psichiatrico della riabilitazione motoria potrebbe essere la psicoterapia, che con buona approssimazione può essere descritta come la combinazione di estinzione di apprendimenti disfunzionali e costruzione di nuovi apprendimenti più adeguati a un'armonica interazione con l'ambiente. Pertanto, l'azione facilitante della neuromodulazione su tali meccanismi di apprendimento può teoricamente aumentare l'efficacia dei trattamenti psicologici, in una maniera concettualmente analoga a quanto già dimostrato con i *neuro-enhancer* chimici come la D-Cicloserina nella psicoterapia dei disturbi d'ansia (Hofmann et al 2015).

Nel caso del trattamento del DOC, questo concetto è applicabile alla combinazione di neuromodulazione ed esposizione con prevenzione della risposta (ERP), che come già menzionato è considerata la tecnica psicoterapica di elezione per questo disturbo. L'obiettivo dell'ERP è quello di favorire l'estinzione di meccanismi disfunzionali di coping (i sintomi ossessivo-compulsivi) nei confronti di situazioni ansiogene. Durante il trattamento i pazienti vengono esposti, in vivo o in immaginazione, alle situazioni che elicitano le ossessioni e invitati a non mettere in atto i rituali compulsivi conseguenti agli stimoli, cosicché l'estinzione possa avere luogo (Mancini e Gragnani 2005). Effettuare una terapia di neuromodulazione mentre il cervello è impegnato ad eseguire i compiti richiesti dall'ERP potrebbe portare a dei risultati superiori – e non semplicemente additivi – rispetto a quelli ottenibili con i due trattamenti (neuromodulazione e ERP) presi singolarmente.

Nella ricerca della migliore combinazione neuromodulazione-psicoterapia nel DOC sono state sperimentate strategie differenti, ciascuna con uno specifico rationale, che si rifletteva nella scelta di una diversa area cerebrale da stimolare.

Una delle strategie utilizzate ha sfruttato la possibilità di potenziare i meccanismi di apprendimento caratteristici della psicoterapia con la stimolazione di un'area tradizionalmente implicata nel coordinamento delle funzioni cognitive e nei meccanismi di attenzione e *working memory*, la DLPFC, anche se tale area non è primariamente chiamata in causa nei modelli fisiopatologici del DOC.

Tale strategia era già stata utilizzata, da parte del nostro gruppo, nel trattamento combinato con tDCS-CBT di un caso di depressione grave resistente al trattamento. Si trattava di una paziente con una sintomatologia depressiva ormai cronicizzata e refrattaria a multipli trattamenti antidepressivi, sia farmacologici che psicologici, che aveva mostrato un miglioramento solo transitorio a seguito di un trattamento con tDCS bilaterale sulla DLPFC. La combinazione di CBT e tDCS ha portato ad una remissione completa dei sintomi che persisteva ancora sei mesi dopo la fine del trattamento combinato. L'interpretazione che abbiamo proposto di questo risultato è che la tDCS, col suo effetto neuroplastico abbia potenziato l'effetto della CBT (che da sola era stata inefficace), sull'apprendimento (o "ri-apprendimento") di quelle routines cognitive, emozionali e comportamentali che la patologia aveva compromesso (D'Urso et al. 2012).

Nel caso del DOC, in uno studio di Grassi e collaboratori (Grassi et al. 2014) la TMS ad alta frequenza sulla DLPFC di sinistra è stata abbinata alla CBT in una paziente con una grave sintomatologia ossessivo-compulsiva, refrattaria al trattamento combinato di psicofarmaci e

CBT. La paziente è stata sottoposta ad un trattamento intensivo di 16 sedute di psicoterapia a cadenza tri-settimanale. Dopo le prime sei sedute, dedicate a stabilire una gerarchia individuale delle ossessioni e mirate a una ristrutturazione cognitiva del sintomo, è iniziata l'esposizione in vivo alle situazioni temute, che veniva preceduta, ad ogni seduta, dall'applicazione di TMS. Al termine del ciclo, la paziente ha mostrato una riduzione sintomatologica clinicamente significativa alla Y-BOCS (32,14%) e alla CGI-I (Clinical Global Impression Improvement Scale). Inoltre, il *follow-up* a 12, 18 e 24 mesi ha confermato il miglioramento sintomatologico inizialmente osservato, che si rifletteva anche in un miglior funzionamento globale. I risultati di questo studio pionieristico sono in linea con l'ipotesi formulata, secondo cui la TMS favorisce l'estinzione dei processi associativi attraverso gli effetti a lungo termine sulla plasticità neurale.

Un'altra strategia di utilizzo della neuromodulazione in combinazione con l'ERP consiste nell'indirizzare la stimolazione su aree di corteccia cerebrale direttamente implicate nella fisiopatologia del DOC. In un *case report* di recente pubblicazione la combinazione ERP-TMS su pre-SMA ha portato ad un miglioramento molto marcato (del 54% del punteggio iniziale di Y-BOCS) di un paziente con un gravissimo DOC resistente al trattamento farmacologico (ma senza precedenti esperienze di ERP o neuromodulazione). Il trattamento ha consistito in 15 sessioni di TMS inibitoria sulla pre-SMA che avevano luogo subito prima di ciascuna delle 15 sedute di ERP effettuate quotidianamente per tre settimane (esclusi i weekend). Una delle spiegazioni che gli autori hanno proposto per il notevole miglioramento clinico osservato, basandosi sui precedenti studi, è che in questo paziente la TMS avrebbe agito sui sintomi correlati alla dimensione *Incompleteness* (ossessioni e compulsioni di simmetria), mentre l'ERP avrebbe agito sulla dimensione di *harm avoidance* (ossessioni legate al tema della responsabilità e compulsioni di controllo), realizzando così una complementarietà d'azione in grado di coprire l'intera gamma di sintomi presentati dal paziente stesso (Adams et al. 2014).

Infine, un'ulteriore strategia consiste nella combinazione dell'ERP con tecniche di neuromodulazione indirizzate ad aree non specifiche del DOC ma implicate nell'attribuzione della salienza e nella generazione della risposta emotiva, con la finalità di ridurre il disagio provocato dall'esposizione agli stimoli temuti durante l'ERP.

Questa strategia è stata utilizzata in studi che prevedevano la stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleus accumbens. La DBS è una procedura invasiva ma reversibile, durante la quale vengono impiantati, in specifiche regioni cerebrali profonde, elettrodi che emanano impulsi finalizzati a determinare una perturbazione dei circuiti in cui sono intercalati. Questa tecnica, usata da sola, si era già rivelata in grado di ridurre i sintomi ossessivo-compulsivi nel 60% di pazienti gravemente refrattari alle terapie comunemente indicate (Mallet et al. 2008; Goodman et al. 2010; Figeet al. 2010).

Per quanto riguarda la combinazione con l'ERP, uno studio esplorativo su 16 pazienti con DOC ha mostrato un effetto facilitante della DBS del nucleus accumbens sulla CBT. Si trattava di un campione di pazienti molto gravi e resistenti al trattamento, che prima dell'impianto della DBS non erano riusciti a effettuare l'ERP a causa dei livelli troppo elevati di ansia che si accompagnavano all'esposizione allo stimolo temuto. Dopo la DBS (ma prima dell'ERP) essi mostravano già una riduzione marcata dell'ansia e della depressione, ma solo moderata dei sintomi ossessivo-compulsivi. La migliore condizione emotiva li rendeva però più propensi ad affrontare il disagio derivante dall'esposizione agli stimoli temuti durante l'ERP e così in grado di ricavare beneficio dalla CBT. La successiva implementazione dell'ERP esitava in una riduzione complessiva del 52% della severità dei sintomi ossessivo-compulsivi, che era ancora presente dopo un anno dalla fine dell'ERP (Mantione et al. 2014). Quanto all'interpretazione di

questo interessante studio si può ipotizzare che mentre la DBS sul nucleus accumbens può aver comportato una migliore gestione motivazionale e affettiva (Figeo et al. 2013), la CBT può aver modificato l'attività di aree specifiche della circuitistica del DOC come l'OFC, che media la valutazione degli stimoli con contenuto affettivo (Nakao et al. 2005), nonché il nucleo caudato e il globo pallido, coinvolti nell'acquisizione di comportamenti ripetitivi (Freyer et al. 2011). La DBS potrebbe dunque aver regolato i processi affettivi e motivazionali preparando il terreno per i processi di estinzione attuabili mediante l'ERP.

## Conclusioni

La neuromodulazione terapeutica è un approccio molto promettente al trattamento dei disturbi psichiatrici, sia in considerazione dei limiti delle terapie attualmente disponibili, che delle possibilità di un'azione sinergica a livello biologico con i trattamenti ufficialmente indicati, come la farmacoterapia e la psicoterapia.

Nel caso del DOC, diversi trattamenti di neuromodulazione si sono mostrati efficaci nel ridurre la sintomatologia. Tra questi, la TMS si presenta come la tecnica più promettente in quanto, a fronte di un'ottima tollerabilità, ha già mostrato convincenti prove di efficacia. Più recentemente, l'introduzione della tDCS ha offerto la possibilità di un trattamento potenzialmente accessibile a tutti i pazienti, grazie alla semplicità di utilizzo, anche se le prove di efficacia non sono ancora conclusive.

Infine, la combinazione della neuromodulazione con l'ERP nel contesto di programmi di CBT ha mostrato iniziali prove di un'azione sinergica, probabilmente dovuta ad un substrato biologico comune, che può condurre ad effetti terapeutici sorprendenti, anche quando i due trattamenti effettuati separatamente siano deludenti o addirittura inefficaci.

## Bibliografia

- Adams TG Jr, Badran BW, George MS (2014). Integration of cortical brain stimulation and exposure and response prevention for obsessive-compulsive disorder (OCD). *Brain Stimul* 7, 5, 764-5.
- Alexander GE (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9, 357-381.
- American Psychiatric Association (2007). Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. American Psychiatric Association, Arlington, VA. Available online at [http://www.psych.org/psych\\_pract/treatg/pg/prac\\_guide.cfm](http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm).
- Bation R, Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, Brunelin J (2015). Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 8, 65, 153-157.
- Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 1, 591, Pt 7, 1987-2000.
- Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 47, 8, 999-1006.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF (2006). A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 11, 7, 622-32. Erratum in: *Mol Psychiatry* 2006, 11, 8, 795.
- Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, Boggio PS, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F (2013). The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study:

- results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 70, 4, 383-91.
- Bystritsky A, Liberman R, Hwang S, et al. (2001). Social functioning and quality of life comparisons between obsessive-compulsive and schizophrenic disorders. *Depress Anxiety* 14, 4, 214-218.
- Cummings JL (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50, 873-80.
- 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 (2012). Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 169, 10, 1100-1108.
- D'Urso G, Brunoni AR, Anastasia A, Micillo M, de Bartolomeis A, Mantovani A (2016). Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 22, 1, 60-4.
- D'Urso G, Mantovani A, Micillo M, Priori A, Muscettola G (2013). Transcranial direct current stimulation and cognitive-behavioral therapy: Evidence of a synergistic effect in treatment-resistant depression. *Brain stimulation* 6, 3, 465-7.
- Figeé M, Luigjes J, Smolders R, Valencia-Alfonso CE, van Wingen G, de Kwaasteniet B, Mantione M, Ooms P, de Koning P, Vulink N, Levar N, Droge L, van den Munckhof P, Schuurman PR, Nederveen A, van den Brink W, Mazaheri A, Vink M, Denys D (2013). Deep brain stimulation restores frontostriatal network activity in obsessive compulsive disorder. *Nature Neuroscience* 16, 386-387.
- Figeé M, Mantione M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D (2010). Targets for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Annals* 40, 492-498.
- Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, Huppert JD, Kjemisted K, Rowan V, Schmidt AB, Simpson HB, Tu X (2005). Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 162, 1, 151-61.
- Fontenelle I, Fontenelle L, Borges M, et al. (2010). Quality of life and symptom dimensions of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 179, 2, 198-203.
- Freyer T, Klöppel S, Tüscher O, Kordon A, Zurowski B, Kuelz AK, Speck O, Glauche V, Voderholzer U (2011). Frontostriatal activation in patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychological Medicine* 41, 207-216.
- Gentsch A, Schütz-Bosbach S, Endrass T, Kathmann N (2012). Dysfunctional forward model mechanisms and aberrant sense of agency in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1, 71, 7, 652-659.
- Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, Shapira NA, Wu SS, Hill CL, Rasmussen SA, Okun MS (2010). Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biological Psychiatry* 67, 535-542.
- Grassi G, Godini L, Grippo A, Piccagliani D, Pallanti S (2014). Enhancing Cognitive Behavioral Therapy With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Refractory Obsessive compulsive-disorder: A Case Report. *Brain Stimulation* 8, 160-167.
- Groenewegen HJ, Uylings HBM (2001). The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Prog Brain Res* 126, 3-28.
- Haber SN, and Knutson B (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35, 4-26
- Hofmann SG, Otto MW, Pollack MH, Smits JA (2015). D-cycloserine augmentation of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: an update. *Curr Psychiatry Rep* 17, 1, 532
- Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH (2015). Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Aug 28. pii: jnnp-2015-311242. doi: 10.1136/jnnp-2015-311242. [Epub ahead of print]
- Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Auouzerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B., Pelissolo A.; STOC Study Group (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *New England Journal of Medicine* 359, 2121-2134.

- Mancini F, Gragnani A (2005). L'esposizione e prevenzione della risposta come pratica dell'accettazione. *Cognitivismo Clinico* 2, 1, 38-58.
- Mantione M, Nieman DH, Figeo M, Denys D (2014). Cognitive-behavioural therapy augments the effects of deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine* 44, 3515-3522.
- Mantovani A, Shubeck J, Gowatsky J, Simpson H. B., Greenberg (2013a). Incompleteness and Harm Avoidance in Obsessive Compulsive Disorder: different response to Transcranial Magnetic Stimulation. poster P 247 presentato al 5th International Conference on Non-Invasive Brain Stimulation, Lipsia (Germania). *Abstract book* 248.
- Mantovani A, Rossi S, Bassi BD, Simpson HB, Fallon BA, Lisanby SH (2013b). Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. *Psychiatry Res* 30, 210, 3, 1026-1032.
- Mataix-Cols D, van den Heuvel OA (2006). Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive and related disorders. *Psychiatr Clin North Am* 29, 2, 391-410.
- Milad MR, Rauch SL (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn Sci* 16, 1, 43-51.
- Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, Saoud M, Brunelin J (2015). Efficacy of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Over the Left Orbitofrontal Cortex in a Patient With Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *J ECT* 31, 4, 271-272.
- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M, Togao O, Kanba S (2005). Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 57, 901-910.
- Nakao T, Okada K, Kanba S (2014). Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci* 68, 8, 587-605.
- Rauch SL, et al. (1998) Neuroimaging and the neuroanatomy of PTSD. *CNS Spectr* 3, Suppl. 2, 30-41.
- Ruscio A, Stein D, Chiu W, Kessler R (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry* 15, 1, 53-63.
- Saba G, Moukheiber A, Pelissolo A (2015). Transcranial cortical stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: efficacy studies. *Curr Psychiatry Rep* 17, 5, 36.
- Saxena S, Rauch SL (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive behavior. *Psychiatr Clin North Am* 23, 563-586.
- Senço NM, Huang Y, D'Urso G, Parra LC, Bikson M, Mantovani A, Shavitt RG, Hoexter MQ, Miguel EC, Brunoni AR (2015). Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Rev Med Devices* 12, 4, 381-391.
- Steketee G (1997). Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 42, 9, 919-928.
- van Velzen LS, de Wit SJ, Ćurčić-Blake B, Cath DC, de Vries FE, Veltman DJ, van der Werf YD, van den Heuvel OA (2015). Altered inhibition-related frontolimbic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 36, 10, 4064-4075.
- Vikas A, Avasthi A, Sharan P (2011). Psychological impact of obsessive-compulsive disorder on patients and their caregivers: a comparative study with depressive disorder. *Int J Soc Psychiatry* 57,1, 45-56.
- Volpato C, Piccione F, Cavinato M, Duzzi D, Schiff S, Foscolo L, Venneri A (2013). Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 19, 4, 360-370.
- Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, Clarke K, Phillips ML, Kyrios M, Velakoulis D, Pantelis C (2007). Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 64, 8, 946-55.