

Stimolazione cerebrale profonda nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo cronico resistente al trattamento: revisione critica della letteratura

Deep brain stimulation (DBS) in treatment-resistant chronic obsessive-compulsive disorder: a critical review

M. SAVINO*
 M. MINIATI*
 G. BROGGI**
 A. FRANZINI**
 C. MARRAS**
 G. MESSINA***
 S. SCARONE***
 O. GAMBINI***
 R. MUFFATTI**
 G.B. CASSANO*

* Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia, Biotecnologie, Clinica Psichiatrica, Università di Pisa; ** Istituto Nazionale Neurologico Besta, Milano; *** Cattedra di Psichiatria, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Milano

Key words

Deep brain stimulation • Treatment resistant OCD

Correspondence: Prof. Mario Savino,
 Università di Pisa, Italy
 msavino@mariosavino.com

Summary

Background and significance

Deep brain stimulation (DBS) of the anterior limb of the internal capsule and nucleus accumbens has recently been used as treatment for severe, chronic and resistant obsessive compulsive disorder (OCD). Findings on efficacy, tolerability and effectiveness of deep brain stimulation in treatment resistant OCD are promising but numerically limited or anecdotic. Moreover, published long-term outcome data are even more limited.

Objectives

Aim of the present report is to review and to summarize the current investigational status of deep brain stimulation in OCD.

Methods

This study reviewed only the clinical literature related to DBS in OCD, not preclinical studies.

Results

Available data on the short-term efficacy on chronic, severe and resistant OCD symptoms are numerically limited but consistent. Nonetheless, they still have a low impact on clinical practice, mainly on account of six important limitations: 1) the technique is invasive; 2) the small size of samples in which DBS has been tested; 3) the heterogeneity of clinical presentation of OCD patients treated with DBS; 4) the limited number of long-term observations. Few studies have attempted to examine the chronic effects of DBS, or habituation of responses; 5) finding of mood changes and hypomania induced by DBS. Hypomanic switches could be related to the activation of neuronal pathways between the anterior limb of the internal capsule, the nucleus accumbens and the orbital and medial prefrontal cortex and/or cingulate gyrus; 6) the induction of fear and panic responses. In particular, DBS in the region of the nucleus accumbens has been described as triggering panic-like attacks. Obviously, DB stimulation parameters can be modified or DBS can be discontinued if side-effects occur.

Concluding remarks

Available findings are concordant as far as concerns mid-term clinical response of resistant obsessions and compulsions to DBS. However, these studies provide only a "snapshot" of the efficacy and effectiveness of DBS. Additional long-term, controlled studies are needed to demonstrate DBS efficacy in treatment of resistant OCD more conclusively. Further investigations are also required to better understand the mechanisms of clinical response to DBS, and to address other important issues, such as the potential relevance of acute responses to predict clinical effects in follow-up studies, and the need for more refined selection criteria of patients. In our opinion, the occurrence of hypomania or panic attacks, triggered or induced by DBS, in patients with OCD, could be significantly reduced with a psychopathological assessment encompassing not only the Axis I lifetime or current co-morbidity for bipolar or panic disorder, but also their sub-threshold, or sub-syndromal manifestations.

Introduzione

Il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) ha una prevalenza nel corso della vita del 2% ed un decorso protratto nel tempo, con un grado di pervasività che può determinare una grave compromissione della vita personale, sociale e professionale. Il DOC ha una risposta insufficiente ai trattamenti psicofarmacologici, alla psicoterapia o alla loro associazione in almeno il 30% dei casi¹. Per molti pazienti la qualità di vita è gravemente compromessa e si può prospettare un'esistenza non autonoma, con frequenti e prolungati ricoveri in ambiente specialistico. Nelle forme più gravi del disturbo, sono presenti episodi di discontrollo degli impulsi, comportamenti compulsivi violenti o aggressivi o atti autolesionistici ripetitivi, tali da determinare danni somatici gravi. La scarsa risposta alle terapie è, in parte, determinata dall'elevata eterogeneità di presentazione del DOC: due pazienti con la stessa diagnosi di Asse I possono presentare gruppi di sintomi molto diversi tra loro. Anche per questo motivo, gli studi mirati alla comprensione dei meccanismi neurobiologici dei sintomi ossessivi, quali gli studi di *neuroimaging* funzionale, hanno consentito solo in parte di individuare le aree cerebrali interessate dal disturbo. Buona parte dei sintomi ossessivi è correlata all'alterato funzionamento del circuito orbito-frontale e a un coinvolgimento (meno consistente) del giro cingolato anteriore, dello striato, del talamo, della corteccia laterale frontale e temporale, dell'amigdala e dell'insula. Campioni di pazienti con gli stessi sintomi (per esempio *washers vs. checkers*) sono stati studiati solo in un numero limitato di studi di *brain-imaging*. In uno studio con PET (tomografia a emissione di positroni)² è stato osservato come i sintomi del *checking* e della dimensione ordine/simmetria risultino correlati con un *Reduced-regional Cerebral Flow* (rCBF) nello striato. Di contro, i sintomi del *washing* sarebbero correlati con un aumento del rCBF nel giro cingolato anteriore bilaterale e nella corteccia orbito-frontale di sinistra. Con la risonanza magnetica funzionale (fMRI), è stata osservata in pazienti *washer* l'attivazione di aree cerebrali specifiche (insula, regione prefrontale ventrolaterale, giro parippocampale), in risposta alla proiezione di immagini di rituali di lavaggio. Di contro, pazienti *checkers* hanno un'attivazione delle regioni fronto-striatali e del talamo^{3,4}. In considerazione del numero rilevante di osservazioni su circuiti neuronali dal funzionamento alterato in pazienti con DOC, sono state nel tempo proposte ed utilizzate procedure neurochirurgiche diverse (cingulotomia, leucotomia limbica, tractotomia del subcaudato, capsulotomia anteriore bilaterale). La loro efficacia è tuttavia risultata modesta⁵⁻⁸. Queste tecniche hanno rappresentato il *last resort treatment* per pazienti con forme gravi, croniche e resistenti ai trattamenti psico-farmacologici, alle psicoterapie o

alla loro associazione, visto il loro grado di irreversibilità, non modulabilità e invasività. In alternativa alle procedure di neurochirurgia ablativa stereotassica, è stata proposta per i pazienti con forme croniche, gravi e resistenti di DOC, la tecnica della neuro-modulazione ad alta frequenza (*Deep Brain Stimulation* [DBS]), che con il suo effetto di blocco sull'attività di un'area target stimolata è in grado di produrre gli effetti dell'intervento ablativo^{9,10}, con il vantaggio, rispetto a quest'ultimo, di essere reversibile e modulabile¹¹. La DBS consiste nella stimolazione elettrica continuativa ad alta frequenza (100-200 Hz) e bassa intensità (0,5-6 V) di volumi di tessuto nervoso di 2-4 mm³, mediante il posizionamento di un elettrodo in prossimità del nucleo/circuito neuronale che si intende modulare. L'applicazione dello stimolo elettrico è ottenuta dalla connessione dell'elettrodo a un generatore di impulsi, simile a un *pacemaker* cardiaco, impiantato in sede sottocutanea sottoclavicolare. Sia l'elettrodo sia il generatore sono totalmente impiantabili senza connessioni esterne ed è possibile disattivare e/o modulare l'applicazione dello stimolo (ampiezza, frequenza e durata del singolo impulso). I dati sperimentali derivati dallo studio di modelli computerizzati attribuiscono l'effetto terapeutico della DBS all'inibizione selettiva e reversibile delle popolazioni neuronali prossime all'elettrodo. Questo effetto, determinato dall'alta frequenza dello stimolo applicato in aree bersaglio, permetterebbe di ridurre o abolire il flusso dell'attività neuronale patologica. In realtà, come emerge dagli studi più recenti sulla DBS, la risposta clinica potrebbe essere correlata a meccanismi di neuro-modulazione molto più complessi, coinvolgenti estese aree corticali.

DBS nel disturbo ossessivo-compulsivo cronico resistente

Il rationale per l'impiego della DBS nei pazienti con DOC resistente alle terapie psicofarmacologiche è basato sull'ipotesi di una neuromodulazione mediante impulsi elettrici delle aree cerebrali come la corteccia mediale orbitofrontale, il giro cingolato anteriore e il nucleo caudato, il cui funzionamento sarebbe alterato nel DOC¹². L'ipotesi di base consiste nel determinare – con la DBS ad alta frequenza – un effetto di blocco di aree specifiche, quali il braccio anteriore della capsula interna, in grado di riprodurre quanto ottenuto con le tecniche tradizionali di ablazione neurochirurgica. Gli studi effettuati finora con la DBS applicata ai pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo cronico resistente (*long-standing treatment-resistant OCD*) hanno mostrato risultati parziali ma incoraggianti. Una recente revisione della letteratura¹³ sulle possibili alternative al trattamento con psicofarmaci o psicoterapie del DOC resistente ha preso in considerazione

un totale di 7 osservazioni pubblicate tra il 1999 e il 2005, tra studi in cieco, in aperto e *case series*. Il primo studio sulla DBS in DOC resistente è stato pubblicato da Nuttin et al.¹⁴, che hanno utilizzato la DBS bilaterale del braccio anteriore della capsula interna in 4 pazienti. I parametri della stimolazione erano variabili tra 210 e 450 microsecondi, con frequenza di 100 Hz e *range* di ampiezza di 3,0-10,5 volt. I 4 pazienti sono stati valutati e trattati in uno studio *crossover* in cieco, con questo disegno sperimentale: lo stimolatore era tenuto in funzione per 3 mesi, quindi la stimolazione era interrotta per i successivi 3 mesi o viceversa, secondo una randomizzazione effettuata da un ricercatore indipendente. Le valutazioni sono state protratte per 21 mesi. I punteggi medi alla CGI sono risultati di 5 con la condizione di *stimulation-off* e di 3,3 con la condizione *stimulation-on*. I principali effetti collaterali erano una facile affaticabilità e disturbi della memoria. In tre pazienti è stato possibile osservare un miglioramento clinico del DOC entro la prima settimana di stimolazione. In particolare, una paziente di 39 anni, con una forma molto grave di DOC da circa 20 anni, ha descritto una sensazione di benessere soggettivo e di riduzione delle ossessioni quasi immediata, che è scomparsa durante la fase *stimulation-off*. La stimolazione continua per 2 settimane in questa paziente ha determinato una riduzione delle compulsioni e dei rituali ossessivi del 90% circa. La valutazione effettuata da sei clinici indipendenti e in cieco rispetto alla stimolazione sulla paziente ha dimostrato un miglioramento della modalità di comunicazione, del flusso ideico, dell'assertività e della mobilità, con una riduzione dei punteggi relativi al dubbio.

Gli stessi autori hanno pubblicato separatamente i risultati ottenuti con altri 2 pazienti¹⁵. Il primo è stato trattato con un'applicazione di un elettrodo bilaterale nel nucleo dorsomediale del talamo e nella capsula interna, con una stimolazione continua per l'intera durata dell'osservazione. Questa condizione è stata comparata con la condizione di *stimulation-off* di 15 minuti, in ciascuna delle aree stimulate, in ordine randomizzato. Il nucleo dorsomediale del talamo non sembrava essere un target adeguato per questo paziente che comunque era considerato resistente alla stimolazione della sola capsula interna. Il secondo paziente ha mostrato un miglioramento clinicamente rilevante (>50% di miglioramento rispetto ai test pre-operatori) delle ossessioni e dell'umore. Tuttavia, dal momento che le ossessioni hanno avuto un rapido peggioramento dopo il passaggio alla fase di *stimulation-off* il paziente non ha completato il periodo osservazionale.

In un altro studio¹⁶, la DBS è stata utilizzata in 4 pazienti con diagnosi di DOC grave e resistente alle terapie psicofarmacologiche. In questo caso, il target primario della DBS è stato il nucleo *accumbens* destro, in posizione centrale tra il complesso amigdaloidico, i gangli basali, il nucleo talamico medio-

dorsale e la corteccia prefrontale¹⁷. L'elettrodo è stato posizionato in modo da permettere la stimolazione della parte ventrale del braccio anteriore della capsula interna e della *shell region* del nucleo *accumbens*. Nel primo paziente, gli elettrodi sono stati posizionati bilateralmente, con un'attivazione alternata: a sinistra, a destra e bilaterale. La stimolazione bilaterale non potenziava l'effetto ottenuto con la sola stimolazione mono-laterale destra. Ugualmente, la stimolazione della sola capsula interna non risultava efficace. Pertanto, in altri 3 pazienti con DOC grave resistente il posizionamento degli elettrodi ha interessato il nucleo *accumbens* destro. Il trattamento con DBS (applicato con una stimolazione permanente con impulsi di 90 µs di durata, 130 Hz di frequenza e ampiezza tra 2 e 6,5 V) ha determinato una risposta soddisfacente del DOC, senza effetti collaterali significativi in 3 dei 4 pazienti seguiti in un follow-up di 24-30 mesi. Il miglioramento clinico si è verificato in un tempo variabile da pochi giorni a qualche settimana dopo l'intervento. Nel quarto paziente non è stato osservato alcun miglioramento; una sua valutazione con il *brain imaging* ha mostrato uno spostamento dell'elettrodo in direzione ventro-caudale, con mancata stimolazione dell'area target, che potrebbe spiegare l'assenza di risposta. Un altro paziente ha presentato una ricaduta, con ripresa della sintomatologia ossessivo-compulsiva, 30 mesi dopo l'intervento; la sostituzione del *pacemaker* ha determinato l'immediato miglioramento dei sintomi in 3 giorni. Gabriels et al.¹, in uno studio pubblicato nel 2003, hanno replicato i risultati ottenuti da Nuttin et al.¹⁴ mediante la DBS del braccio anteriore della capsula interna. Anderson & Ahmed¹⁸ hanno pubblicato il *case report* di un paziente con DOC resistente sia alle terapie psicofarmacologiche sia alla terapia cognitivo-comportamentale, trattato con risultati soddisfacenti, mediante l'impianto di elettrodi quadripolari bilaterali nel braccio anteriore della capsula interna e osservato per 10 mesi. Aouizerate et al.¹⁹ hanno descritto il caso di un paziente ricoverato per DOC trattato con elettrodi quadripolari sia nel nucleo *accumbens* sia nel nucleo caudato ventrale. La stimolazione si è protratta per 15 mesi, con una frequenza di 130 Hz e una durata dell'impulso di 130 microsecondi. Fontaine et al.²⁰ hanno applicato la DBS in un paziente con morbo di Parkinson e DOC resistente, con punteggi basali alla Y-BOCS (*Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*) = 32. In questo caso, gli elettrodi sono stati posizionati bilateralmente nel nucleo sub-talamico, per trattare la disabilità motoria. I parametri di stimolazione erano differenti per lato, con 1,3 volt a sinistra e 3,5 volt a destra, una frequenza di 185 Hz e un'ampiezza dell'impulso di 60 microsecondi. La stimolazione è stata applicata per 12 mesi. Abelson et al.²¹ hanno valutato 4 pazienti con DOC resistente alla CBT (*Cognitive-Behaviour Therapy*) e a 4 differenti trattamenti psicofarmacologici.

I punteggi della Y-BOCS al *baseline* erano > 25 e i punteggi GAF (*Global Assessment of Function*) < 44 . Gli elettrodi quadripolari sono stati posizionati con tecnica stereotassica nel braccio anteriore di ciascuna capsula interna con impulsi di 130 Hz, ampiezza di 210 microsecondi e *range* di ampiezza tra 3 e 10,5 volt. Anche in questo caso è stato utilizzato il disegno sperimentale della *stimulation-on vs. stimulation-off*, alternati per 4 periodi consecutivi di 3 settimane ciascuno, seguiti da un periodo di osservazione in aperto, durante il quale veniva utilizzata una combinazione della DBS, delle terapie psicofarmacologiche e della CBT, al fine di ottimizzare la risposta clinica. La durata complessiva dello studio è stata di 1 anno. I pazienti sono stati trattati con terapia psicofarmacologica stabilizzata per almeno 6 settimane prima dell'intervento e durante la fase in cieco dello studio. I risultati di questo studio sono stati contraddittori. Durante la fase in doppio cieco, un solo paziente (#2) ha mostrato un miglioramento nei punteggi della Y-BOCS $> 35\%$ rispetto al *baseline*, nei periodi 2 e 3 di *stimulation-on*. Di contro, 3 pazienti (#1, #3, #4) hanno avuto miglioramenti poco rilevanti. Durante la fase in aperto, 2 pazienti hanno mostrato un miglioramento $> 35\%$ ai punteggi della Y-BOCS. Un paziente ha avuto una fase espansiva, in concomitanza dei periodi di stimolazione. Effetti collaterali quali diarrea e nausea sono stati descritti con stimoli di maggiore ampiezza. Una deattivazione del circuito orbito-frontale obiettivamente con la PET è stata osservata nei due pazienti che avevano mostrato risposta alla DBS, ma non nei pazienti che non avevano mostrato un miglioramento clinicamente rilevante. Inoltre, la durata degli effetti della DBS è stata molto diversa, da 3 settimane a circa 12 mesi.

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di uno studio collaborativo a lungo termine (36 mesi) effettuato su 10 pazienti con DOC resistente trattati con impianto di 4 elettrodi quadripolari bilateralmente nella capsula ventrale e nello striato ventrale²². Durante le prime 3 settimane di trattamento con DBS, i pazienti hanno ricevuto la stimolazione in cieco; dopo le prime 3 settimane i pazienti sono stati seguiti in aperto. Dei 10 pazienti arruolati, 8 sono stati seguiti per almeno 36 mesi. I punteggi medi della Y-BOCS si sono ridotti da $34,6 \pm 0,6$ a $22,3 \pm 2,1$, dopo 36 mesi di stimolazione ($p < 0,001$). Quattro tra gli 8 pazienti osservati, hanno avuto una riduzione dei punteggi Y-BOCS rispetto al *baseline* $> 35\%$; 2 pazienti hanno avuto una riduzione compresa tra il 25% e il 35%. I punteggi della GAF sono passati da una media di $36,6 \pm 1,5$ a $53,8 \pm 2,5$ dal *baseline* all'osservazione a 36 mesi ($p < 0,001$). Sono migliorate anche la depressione, l'ansia, la capacità di funzionamento indipendente, i livelli di cura di sé, il funzionamento sociale, lavorativo e scolastico. Gli effetti collaterali dovuti all'intervento chirurgico sono stati: una emorragia

asintomatica, un episodio di epilessia e un'infezione superficiale. Al momento di interrompere la stimolazione profonda, si è verificato un peggioramento complessivo dell'umore e dei sintomi ossessivi. Durante la stimolazione, in un caso sono stati anche osservati sintomi transitori di ipomania.

Rauch et al.²³ hanno effettuato uno studio di *neuroimaging* funzionale (PET) sul flusso cerebrale (rCBF) delle aree dei gangli fronto-basali a proiezione talamica, in un campione di 6 pazienti, trattati con DBS della capsula ventrale (anteriore interna) e dello striato ventrale. L'ipotesi di partenza consisteva nel cercare di dimostrare una modifica del flusso cerebrale di queste aree come risultato della modulazione dell'attività cerebrale indotta dalla DBS. È stata osservata una marcata variazione del flusso cerebrale nella corteccia orbitofrontale, nella corteccia cingolata anteriore, nello striato, nel *globus pallidus* e nel talamo. Di recente, uno studio ha comparato l'efficacia e l'eventuale comparsa di effetti indesiderati con la stimolazione cerebrale profonda acuta, in un campione di 5 pazienti con DOC grave, cronico, resistente, in cui il posizionamento degli elettrodi è stato effettuato in 10 aree diverse del braccio anteriore della capsula interna e della regione del nucleo *accumbens*²⁴. I pazienti sono stati esaminati 30 giorni dopo l'impianto degli elettrodi e hanno ricevuto sia una stimolazione cerebrale profonda attiva sia una stimolazione a voltaggio '0' (*sham testing*), alternate a distanza di 30 giorni. La stimolazione *sham* non ha prodotto alcuna risposta né alcun effetto collaterale. Effetti indesiderati come l'induzione del sorriso, cambiamenti nelle funzioni neurovegetative (aumento della frequenza respiratoria, sudorazione, nausea, sensazione di freddo o vampate di calore, paura) e la comparsa di attacchi di panico sono risultati associati significativamente alla stimolazione con elettrodi posizionati nelle regioni ventrali. La comparsa di effetti sull'umore dei pazienti con DOC è stata osservata con maggiore frequenza se la DBS veniva applicata agli elettrodi posizionati nel braccio anteriore della capsula interna.

Considerazioni conclusive

La DBS costituisce un'area di ricerca in espansione, ma con molti interrogativi ancora aperti. I primi studi, condotti su pazienti con morbo di Parkinson, hanno consentito di ottenere il maggior numero di dati attualmente disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia di questa tecnica. È, tuttavia, da ricordare come questi dati si riferiscano a una popolazione di pazienti mediamente più anziana rispetto a quanto osservabile per altri disturbi neuro-psichiatrici, come l'epilessia o il DOC, in cui la DBS è stata più recentemente impiegata. Sono sempre valide le obiezioni derivanti dall'analisi costi-benefici per il paziente psichiatrico, a proposito di un

intervento che, pur non essendo irreversibile come la chirurgia stereotassica, può presentare complicanze intra- e post-operatorie. Dall'osservazione delle complicanze chirurgiche in pazienti con disturbi neurologici quali l'epilessia (Kerrigan et al., revisione della letteratura su 20 pazienti epilettici complessivamente trattati con DBS ²⁵) l'evento avverso più grave, ossia l'emorragia cerebrale, si è verificato con frequenza pari a quella osservata nei pazienti con morbo di Parkinson (un caso su 20 interventi di posizionamento degli elettrodi nel nucleo talamico anteriore). Sempre in un paziente con DBS per M. di Parkinson, è stato anche descritto un caso di un danno cerebrale in associazione con un intervento di diatermia, presumibilmente dovuto al riscaldamento fisico degli elettrodi, a causa della radiofrequenza usata in questa tecnica ²⁶. I primi studi sulla stimolazione cronica con microelettrodi, effettuati in modelli animali, hanno evidenziato come stimolazioni con *charge density* > 30 microcoulombs/cm² possano danneggiare il tessuto cerebrale adiacente, sollevando il quesito della "non-specificità" di una tecnica in grado di determinare le medesime lesioni prodotte dalla chirurgia stereotassica ²⁷. Nei pazienti con disturbi psichiatrici come il DOC, il rischio di complicanze è verosimile che non sia dovuto solo all'intervento chirurgico. Il DOC è un disturbo complesso, spesso associato a un disturbo dell'umore o ad altri disturbi d'ansia concomitanti o comunque presenti nel corso della vita del paziente. L'impiego della DBS nel DOC deve tenere in considerazione anche l'eventualità che sintomi dello spettro bipolare o dello spettro panico in comorbidità si possano slatentizzare o aggravare. Il caso clinico di un paziente di 52 anni con un DOC resistente, sottoposto a DBS della capsula interna e del nucleo *accumbens* in cui è stato indotto un attacco di panico, regredito alla cessazione dello stimolo ²⁸ si aggiunge alle precedenti osservazioni di effetti indesiderati della DBS nel DOC, quali l'ipomania, l'aumento dei livelli di ansia, l'irritabilità. Si pone, inoltre, il problema di un coinvolgimento indiretto di aree cerebrali più estese rispetto a quelle stimulate in modo specifico con la DBS del braccio anteriore della capsula interna e della regione del nucleo *accumbens*. La video-registrazione di un paziente in cui veniva indotta una stimolazione profonda in queste aree, ha rivelato non solo la comparsa di euforia, ma anche una modificazione delle espressioni del volto, con l'induzione di un emi-sorriso nella metà controlaterale rispetto a quella cui era applicata la stimolazione ²⁹. Sono, poi, ancora aperti gli interrogativi sul trattamento a lungo termine con la DBS, sull'identificazione di adeguate misure di *outcome* che non siano solo limitate alla Y-BOCS e alla GAF. La gestione dell'impatto in termini psicologici di un eventuale fallimento della DBS e del dopo-DBS non è stato finora affrontato negli studi pubblicati. È verosimile, pertanto, che le future direzioni della ricerca in questo campo debbano prendere in conside-

razione anche i seguenti aspetti: 1) la slatentizzazione o l'aggravamento di manifestazioni anche incomplete, atipiche o sottosoglia di altri disturbi psichiatrici in comorbidità; 2) la gestione sul lungo termine della terapia psicofarmacologica associata alla DBS; 3) la scelta e l'adozione di misure di esito adeguate alla complessa realtà clinica di questi pazienti; 4) la valutazione delle conseguenze sul piano psicologico e relazionale di un trattamento neurochirurgico, in pazienti la cui abilità sociale è spesso già compromessa gravemente. Per rispondere in parte a queste domande, è stato recentemente proposto al Comitato Etico dell'Istituto Scientifico Besta di Milano un protocollo di studio sperimentale, dal titolo *Deep Brain Stimulation (DBS) per il trattamento dei disturbi comportamentali disabilitanti in pazienti con Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) grave, cronico, resistente alle terapie farmacologiche e alle psicoterapie*. L'obiettivo primario di questo studio consiste nella valutazione della risposta clinica sul breve, medio e lungo termine di un gruppo di pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo grave, a decorso cronico, resistente alla terapia psico-farmacologica, alla psicoterapia o alla loro combinazione, trattati con la tecnica della DBS. Obiettivo secondario dello studio è la valutazione della riduzione delle eventuali condotte auto/etero aggressive o dei comportamenti distruttivi e violenti, in pazienti con DOC, nei quali i trattamenti psicofarmacologici o la psicoterapia non hanno ridotto la frequenza e la gravità di questa fenomenica concomitante. Il disegno di base dello studio proposto ha elementi in comune con gli studi finora pubblicati (utilizzo della Y-BOCS, della GAF come misure primarie di *outcome*, durata di 1 anno, valutazione iniziale a frequenza settimanale per un monitoraggio attento del decorso post-intervento), ma anche alcuni elementi di novità, come la valutazione della comorbidità di Asse I e di Asse II o la somministrazione del *Questionario per lo Spettro Ossessivo-Compulsivo (OBS-SR)* ³⁰. Si tratta di un questionario che considera non solo i sintomi necessari per la diagnosi di DOC, così come descritto dal DSM-IV, ma anche segni, sintomi, stili comportamentali, che fanno da alone al nucleo psicopatologico del disturbo. L'OBS-SR consta di 183 *items* a risposta dicotomica (SÌ/NO), organizzati concettualmente in 8 aree psicopatologiche o domini: 1) sintomi ossessivo-compulsivi durante l'infanzia e l'adolescenza; 2) dubbio; 3) ipercontrollo; 4) dimensione temporale; 5) perfezionismo; 6) ripetizione e automatismo; 7) temi ossessivo-compulsivi; 8) discontrollo impulsi. Nello studio in oggetto, se ne propone la somministrazione nella versione *lifetime* e nella versione che valuta l'ultimo mese di malattia, in tempi successivi. L'ipotesi alla base dell'impiego dell'OBS-SR in questo studio consiste nello stabilire se gli eventuali miglioramenti clinici osservabili con la DBS interessano in modo specifico una (o più) aree psicopatologiche descritte dallo strumento. Il questionario di spettro è somministrato

insieme alla Y-BOCS, dal momento che non è stato testato come misura di *outcome*. Il suo impiego è da intendersi come complementare alle scale già validate, al fine di ottenere un'accurata definizione del singolo fenotipo clinico dei pazienti che vengono sottoposti all'intervento di DBS.

È da porre poi il problema di una valutazione a lungo termine dei pazienti che non rispondono o rispondono in modo insufficiente alla DBS. Consideriamo fondamentale per evitare un ulteriore aggravamento del quadro clinico, la gestione del "senso di sconfitta e di *hopelessness*" che si può verificare in questi pazienti,

qualora non ottengano i risultati sperati da un trattamento che costituisce una *last resort option*.

Infine, riteniamo che debba essere considerata di primaria importanza la valutazione della comorbidità di Asse I, di Asse II e di spettro, in particolare per i segni e i sintomi appartenenti allo spettro dell'umore, in ogni studio futuro con la DBS nel DOC cronico resistente. La presenza di dimensioni appartenenti ad ambiti psicopatologici differenti può, infatti, essere un fattore importante nel determinare la risposta ai trattamenti o nel complicare ulteriormente il quadro clinico in pazienti con un disturbo di lunga durata.

Bibliografia

- 1 Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. *Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and psychopathological outcome in three cases*. Acta Psychiatr Scand 2003;107:275-82.
- 2 Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Manzo P, Leahy L, et al. *Neural correlates of factor analyzed OCD symptom dimensions: a PET study*. CNS Spectr 1998;3:37-43.
- 3 Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer A-M, Meehan O, et al. *A differential neural response in obsessive-compulsive patients with washing compared with checking symptoms to disgust*. Psychol Med 2000;30:1037-50.
- 4 Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessig MC, James GA, et al. *Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry 2003;54:751-6.
- 5 Jenike MA. *Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder*. Br J Psychiatry 1998;35(Suppl.):79-90.
- 6 Rauch SL, Dougherty DD, Cosgrove GR, Cassem EH, Alpert NM, Price BH, et al. *Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder*. Biol Psychiatry 2001;50:659-67.
- 7 Meyerson, BA. *Neurosurgical treatment of mental disorders: introduction and indications*. In: Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: Mc-Graw Hill 1996, p. 1953-63.
- 8 Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindquist C. *Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere*. Neurosurgery 1999;44:452-8.
- 9 Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. *Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of ventral intermediate thalamic nucleus*. Lancet 1991;337:402-6.
- 10 Blond S, Caparros-Lefebvre D, Parker F, Assaker R, Petit H, Guieu JD, et al. *Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus*. J Neurosurg 1992;77:62-8.
- 11 Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. *A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor*. N Engl J Med 2000;342:461-8.
- 12 Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. *A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Res 2004;132:69-79.
- 13 Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, Hollander E. *Brain stimulation techniques in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current and future directions*. CNS Spectr 2005;10:966-79, 983.
- 14 Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. *Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorders*. Lancet 1999;354:1526.
- 15 Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andréewitch S, Sunaert SG, et al. *Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder*. Neurosurgery 2003;52:1263-74.
- 16 Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, et al. *The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders*. J Chem Neuroanat 2003;26:293-9.
- 17 Saxena S, Rauch SL. *Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder*. Psychiatr Clin North Am 2000;23:563-6.
- 18 Anderson D, Ahmed A. *Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report*. J Neurosurg 2003;98:1104-8.
- 19 Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. *Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report*. J Neurosurg 2004;101:682-6.
- 20 Fontaine D, Mattei V, Borg M, von Langsdorff D, Magnie MN, Chanalet S, et al. *Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report*. J Neurosurg 2004;100:1084-6.
- 21 Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albuher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. *Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry 2005;57:510-6.
- 22 Greenberg BD. *Deep brain stimulation in psychiatry*. In: Lisanby SH, editor. *Brain stimulation in psychiatric treatment*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing 2004, pp. 53-65.
- 23 Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezai A, Friehs G,

- Fischman AJ, et al. *A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder*. J Neurosurg 2006;104:558-65.
- ²⁴ Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, et al. *Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:310-4.
- ²⁵ Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, Cranstoun S, French JA, Blum DE, et al. *Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy*. Epilepsia 2004;45:346-54.
- ²⁶ Nutt JG, Anderson VC, Peacock JH, Hammerstad JP, Burchiel KJ. *DBS and diathermy interaction induces severe CNS damage*. Neurology 2001;56:1384-6.
- ²⁷ Agnew WF, Yuen TG, McCreery DB, Bullara LA. *Histopathologic evaluation of prolonged intracortical electrical stimulation*. Exp Neurol 1986;92:147-61.
- ²⁸ Shapira NA, Okun MS, Wint D, Foote KD, Byars JA, Bowers D, et al. *Panic and fear induced by deep brain stimulation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:410-2.
- ²⁹ Okun MS, Bowers D, Springer U, Shapira NA, Malone D, Rezai AR, et al. *What's in a "smile"? Intra-operative observations of contralateral smiles induced by deep brain stimulation*. Neurocase 2004;10:271-9.
- ³⁰ Dell'Osso L, Rucci P, Cassano GB, Maser JD, Endicott J, Shear MK, et al. *Measuring social anxiety and obsessive-compulsive spectra: comparison of interviews and self-report instruments*. Compr Psychiatry 2002;43:81-7.