



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e
della Socializzazione**

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze e Tecniche psicologiche

Elaborato finale

**ELEMENTI DI CONTINUITA' TRA DISTURBI CORRELATI A
SOSTANZE E DISTURBI DELLO SPETTRO OSSESSIVO-
COMPULSIVO**

THE LINK BETWEEN ADDICTION AND OBSESSIVE-COMPULSIVE RELATED DISORDERS

Relatrice
Prof.ssa Caterina Novara

Laureanda: Silvia Lazzaro
Matricola: 1191306

Anno Accademico 2022/2023

a mio figlio Carlo Alberto

INDICE

Introduzione

CAPITOLO 1. DISTURBI CORRELATI A SOSTANZE E DA ADDICTION

- 1.1 Criteri diagnostici e inquadramento generale
- 1.2 Tossicodipendenze
- 1.3 Disturbi correlati all'uso di alcol
- 1.4 DUS: limiti, future prospettive di ricerca e implicazioni per la pratica clinica
- 1.5 Gioco d'azzardo patologico

CAPITOLO 2. DISTURBO OSSESSIVO COMPULSIVO E DISTURBI CORRELATI

- 2.1 Caratteristiche generali e epidemiologia
- 2.2 I disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo: breve disamina
- 2.3 Eziologia
- 2.4 Comorbidità
- 2.5 Trattamento
- 2.6 DOC-DC: limiti, future prospettive di ricerca e implicazioni per la pratica clinica

CAPITOLO 3. ELEMENTI DI CONTINUITA' TRA DISTURBI CORRELATI A SOSTANZE E DISTURBI DELLO SPETTRO OSSESSIVO-COMPULSIVO

- 3.1 Per uno sguardo trasversale tra DUS e DOC-DC: alcune premesse
- 3.2 La compulsione come costrutto transdiagnostico centrale nel DUS e nel DOC-DC: elementi neurocognitivi comuni
- 3.3 Il paradigma comportamentale nel DOC-DC e nella dipendenza cronica: elementi trasversali
- 3.4 Discussione e conclusioni

Introduzione

Nel presente elaborato finale vengono approfonditi il tema delle dipendenze e del disturbo ossessivo compulsivo e disturbi correlati, con il fine di identificare elementi di continuità sul versante clinico e neurobiologico tra i due disturbi.

Nel primo capitolo sarà approfondito il tema delle dipendenze, attraverso una disamina della letteratura più accreditata e recente in merito a questo argomento. Saranno identificati in modo sintetico gli elementi clinico-diagnostici caratteristici del disturbo e si descriveranno i potenziali fattori di rischio e di vulnerabilità per lo sviluppo dello stesso, come anche gli effetti derivanti da una dipendenza cronica da sostanze e alcol.

Considerata la vastità dell'argomento trattato si è scelto di declinare l'approfondimento sulle sostanze che, attualmente, risultano maggiormente utilizzate come la cannabis, la cocaina, l'eroina e l'alcol. Si riserverà poi anche uno spazio alle dipendenze comportamentali, come il gioco d'azzardo patologico.

Nel secondo capitolo saranno trattati il disturbo ossessivo-compulsivo e i disturbi correlati, quali la tricotillomania, il disturbo da accumulo, il dismorfismo corporeo e il disturbo da escoriazione.

Anche in questo capitolo saranno approfonditi i principali elementi diagnostico-clinici, come anche le potenziali comorbidità e i principali trattamenti utilizzati, in linea con le più aggiornate evidenze di efficacia presenti in letteratura.

In entrambi i capitoli saranno poi messe in evidenza tematiche e aree di ricerca di particolare importanza rispetto alle quali la letteratura indica la necessità di mettere in campo trial di ricerca specifici o che, al momento, risultano campi di indagine non ancora sufficientemente indagati.

Nel terzo e ultimo capitolo saranno messi in luce e discussi i principali elementi di continuità che emergono in modo trasversale tra i due disturbi, approfondendo in particolare modo il concetto di "compulsione" che sarà declinato e argomentato come costruito trans-diagnostico.

La descrizione del concetto di compulsione in riferimento ai due disturbi, nelle sue diverse e potenziali sfaccettature, aprirà uno spazio di riflessione sia in merito alle possibili aree e circuiti neurali coinvolti, sia rispetto ai paradigmi comportamentali con cui la stessa viene a determinarsi, manifestarsi e consolidarsi attraverso processi che coinvolgono la motivazione, il rinforzo, l'apprendimento e il controllo esercitato dalla persona sulle proprie azioni.

L'obiettivo sarà quello di identificare aree comuni tra i due disturbi mettendo al contempo in evidenza anche peculiarità e specifiche declinazioni sul versante clinico.

Anche l'ultimo capitolo si chiuderà con una parte conclusiva dedicata alla discussione delle evidenze identificate in letteratura e delle tematiche che meritano di essere ulteriormente approfondite.

CAPITOLO 1. DISTURBI CORRELATI A SOSTANZE E DA ADDICTION

1.1 Criteri diagnostici e inquadramento generale

La caratteristica essenziale di un disturbo legato a uso di sostanze (d'ora in avanti DUS) è un "cluster di sintomi cognitivi, comportamentali e fisiologici" (APA, 2014, p. 565) che possono essere delineati nei seguenti elementi caratteristici: compromissione delle capacità di controllo dell'individuo, con conseguenti ricadute nelle relazioni sociali e uso rischioso della sostanza.

La letteratura evidenzia in modo chiaro la presenza di un insieme multifattoriale di cause che concorrono allo sviluppo del disturbo (Tanabe et al., 2019). Tali fattori (biologici, genetici, neurali, individuali, sociali e familiari) mutano nel corso del tempo all'interno di uno specifico contesto relazionale, culturale e ambientale (Volkow & Boyle, 2018).

Una ulteriore evidenza riguarda i circuiti cerebrali maggiormente coinvolti nel DUS; studi di *neuroimaging* rilevano una maggior salienza attribuita agli stimoli indotti dall'uso di sostanze con una conseguente compromissione del funzionamento generale della persona, in particolar modo nei domini legati all'autocontrollo, alla presa di decisione e all'*insight* (Ceceli et al., 2022).

Il DUS è dunque caratterizzato da una modifica dei circuiti cerebrali (con specifiche alterazioni anche a carico della fisiologia interna dei neuroni) della corteccia prefrontale, che può persistere per molto tempo, anche in fasi di astinenza prolungata dalla sostanza. I principali effetti comportamentali indotti da queste alterazioni cerebrali riguardano le ricadute e il *craving*¹, soprattutto per effetto di una esposizione a determinati stimoli (*cue*) correlati alla sostanza stessa.

Nonostante queste evidenze, mancano in letteratura dati a supporto di una chiara e approfondita comprensione del processo patologico che innesca lo sviluppo e il mantenimento del disturbo. Un'area che risulta ancora poco corroborata da dati robusti riguarda nello specifico il grado in cui alcune caratteristiche individuali (preesistenti all'uso di sostanze) possono essere identificate come fattori determinanti nello sviluppo del DUS (Tanabe et al., 2019).

Il gap presente nella comprensione della natura profonda di questo disturbo è ben descritto in un recente lavoro di Paulus (2022) nel quale si evidenzia la necessità di sviluppare studi longitudinali con ampi campioni di soggetti al fine di produrre dati affidabili in merito a specifiche disfunzioni nei processi neurali in questo target di pazienti.

I criteri diagnostici identificati per il DUS sono i seguenti:

Criteri legati alla "compromissione del controllo nell'uso della sostanza":

1. L'individuo può assumere la sostanza in quantitativi maggiori o per periodi più lunghi di quanto sia nelle sue intenzioni.
2. L'individuo può esprimere un desiderio persistente di ridurre o regolare l'uso della sostanza e può riferire molteplici sforzi e tentativi falliti di diminuire o interrompere l'uso.
3. L'individuo può impegnare una grande quantità di tempo per procurarsi e usare la sostanza, nonché per ristabilirsi dai suoi effetti. Nei casi più gravi, tutte le attività dell'individuo sono finalizzate alla ricerca e consumo della sostanza.
4. Presenza di *craving*, in qualsiasi momento e in particolar modo in presenza di determinati stimoli (*cue*) che evocano il ricordo della sostanza (luoghi, situazioni, routine, presenza di determinate persone).

Criteri legati alla "compromissione sociale":

5. L'uso ricorrente della sostanza può causare il fallimento nell'adempimento dei principali obblighi di ruolo sul lavoro, a scuola o a casa.

¹ Desiderio irrefrenabile di una determinata sostanza.

6. L'individuo può continuare a usare la sostanza nonostante abbia persistenti o ricorrenti problemi sociali o interpersonali direttamente o indirettamente collegati all'uso della sostanza.
7. Importanti attività sociali, lavorative o ricreative possono essere abbandonate o ridotte a causa dell'uso della sostanza.

Criteri legati all'"uso rischioso della sostanza":

8. Uso ricorrente della sostanza in situazioni nelle quali è fisicamente pericoloso.
9. L'individuo può continuare a usare la sostanza nonostante riconosca di avere problemi fisici e/o psicologici; in questo senso vi è un fallimento dall'astenersi dalla sostanza nonostante le difficoltà causate.

Criteri farmacologici:

10. La tolleranza: aver bisogno di dosi aumentate della sostanza per ottenere l'effetto desiderato; vi è una differenza interindividuale nel grado in cui si sviluppa la tolleranza, come pure di è una variabilità intraindividuale nella tolleranza rispetto alle diverse tipologie di sostanza.
11. L'astinenza è una sindrome che si verifica quando le concentrazioni di una sostanza nel sangue o nei tessuti declinano in un individuo che ha mantenuto un pesante e prolungato uso della sostanza. I sintomi astinenziali variano fra le diverse tipologie di sostanza (e saranno sintetizzate nei paragrafi successivi).

Rispetto alla gravità, un DUS lieve è suggerito dalla presenza di 2-3 sintomi, moderato da 4-5 sintomi e grave da 6 a più sintomi. Per i DUS si fa inoltre riferimento ai seguenti specificatori: "in remissione precoce", "in remissione protratta", "in terapia agonista", "in ambiente controllato" (APA, 2014).

Si procederà ora ad una sintetica presentazione e descrizione delle caratteristiche principali (in termini di epidemiologia, eziologia e trattamento) del DUS, in riferimento a sostanze specifiche².

1.2 Tossicodipendenze

Data la vastità del tema e l'ampia varietà di sostanze psicotrope disponibili, si ritiene utile (ai fini degli obiettivi del presente elaborato) considerare alcune tra le sostanze illegali maggiormente consumate, ovvero: cannabinoidi, oppiacei, stimolanti (cocaina).

Caratteristiche generali

Nel DSM-5, i disturbi associati a uso di sostanze vengono distinti in due gruppi: i disturbi da uso di sostanze e i disturbi indotti da sostanze (APA, 2014). Il disturbo da uso di sostanze si caratterizza per l'assunzione cronica di una sostanza rispetto alla quale il soggetto sviluppa tolleranza. I disturbi indotti da uso di sostanze includono: l'intossicazione, l'astinenza e i disturbi mentali.

Durante l'intossicazione le sostanze inducono un aumento di dopamina nel sistema mesolimbico (nucleo accumbens e striato dorsale) che rinforza la propensione all'utilizzo delle stesse potenziando gli stimoli associati (Di Chiara, 2002). L'intossicazione presenta una sindrome reversibile "sostanza-specifica" e problemi comportamentali o cambiamenti psicologici clinicamente significativi.

Anche l'astinenza presenta specificità sintomatologiche legate alla sospensione della sostanza usata e, generalmente, lo sviluppo di un cambiamento comportamentale problematico tale da causare disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento globale della persona . I

² Saranno considerate le sostanze (legali e illegali) maggiormente diffuse quali: oppiacei, cannabis, cocaina e alcol.

disturbi mentali indotti da sostanze possono comparire lungo tutto l'arco di tempo durante il quale il soggetto fa uso di sostanze (incluso il momento di intossicazione e astinenza)

Con riferimento alle principali sostanze considerate (cannabinoidi, oppiacei, cocaina), possono essere messe in evidenza alcune specificità.

Nei soggetti con disturbo da uso di cannabis è diffusamente presente una sottostima della pericolosità e degli effetti potenzialmente dannosi che la sostanza potrebbe arrecare nel lungo termine, incluso un progressivo deterioramento delle funzioni esecutive, mnestiche e attentive³ con ripercussioni nella vita lavorativo-professionale e scolastica. Spesso le persone che fanno un uso continuativo di cannabis riferiscono che è stata usata per fronteggiare problemi di umore e legati al ritmo sonno-veglia.

La dipendenza da oppiacei, nello specifico da eroina, si caratterizza per livelli significativi di tolleranza e dunque per la gravità e intensità psicofisica dei sintomi associati sia all'intossicazione che all'astinenza (tra i quali: umore disforico, nausea, vomito, sudorazione intensa, sbadigli, insonnia).

L'assunzione di cocaina (e di amfetamine) blocca il naturale processo di riassorbimento dei neurotrasmettitori (dopamina e noradrenalina) a livello sinaptico, determinando rapidi tempi di assuefazione. Queste sostanze hanno un effetto nel rinforzo e consolidamento di specifici comportamenti volti alla ricerca e al consumo delle stesse (Ungless et al., 2001). I segni e sintomi maggiormente caratteristici di una intossicazione da stimolanti includono: dilatazione delle pupille, perdita di peso, accelerazione del battito cardiaco, aritmia (Bressi & Invernizzi, 2017), allucinazioni uditive, ideazione paranoica (APA, 2014).

Nella pratica clinica è assai frequente rilevare, nella medesima persona, la presenza di un disturbo da uso di più sostanze. Nei soggetti che fanno uso di cocaina si rileva infatti spesso un abuso di alcol, ansiolitici e oppiacei (che hanno una funzione di contrasto degli effetti prodotti dalla cocaina). Parimenti, nei soggetti che fanno uso di oppiacei o cannabis, sono presenti comportamenti di abuso di alcol, ansiolitici, amfetamine e cocaina. Queste forme di poliabuso, associate all'uso di farmaci (benzodiazepine) sta prendendo sempre più piede nelle fasce di consumatori più giovani.

Epidemiologia

Gli indici di prevalenza riportati nel DSM 5 per cannabis, oppiacei e cocaina sono rispettivamente pari all'1,5%, 0,37% e 0,3%⁴.

Considerando i trend di consumo di sostanze tra la popolazione giovanile, nel 2021, il 24,1% dei ragazzi italiani (15-19 anni) ha riferito di aver utilizzato almeno una volta nel corso della vita una sostanza illegale tra cannabis, cocaina, stimolanti, allucinogeni e oppiacei; i maschi in percentuale maggiore rispetto alle femmine. Il consumo di almeno una sostanza nel corso dell'ultimo anno ha interessato il 17,8% dei giovani⁵. La cannabis risulta la sostanza illegale maggiormente utilizzata, seguita dalle Nuove Sostanze Psicoattive (New Psychoactive Substances - NPS), cannabinoidi sintetici, cocaina, allucinogeni e stimolanti. Chiude il consumo di oppiacei che non supera l'1%. Rispetto all'uso di cocaina, il 37,8% dei giovani intervistati ha riferito di aver assunto la sostanza al massimo due volte in un anno e il 37,1% ne ha fatto invece un uso più frequente (dieci o più volte negli ultimi 12 mesi) (Studio ESPAD, 2021).

³ Nei soggetti con dipendenza da cannabis sono state rilevate, attraverso studi di *neuroimaging*, anomalie a carico di alcune strutture cerebrali (in particolare della materia grigia) (Batalla et al., 2013), anche se sono necessari ulteriori studi che confermino queste prime evidenze (Navarri et al., 2020).

⁴ Indici di prevalenza a 12 mesi tra la popolazione adulta negli Stati Uniti.

⁵ Il 90,3% ha assunto una sola sostanza illegale, il 6,1% ne ha assunte due e il 3,6% almeno tre; il 9,7% può essere definito "poliutilizzatore".

Altri dati significativi riguardano i trend di consumo di sostanze rilevati nei Servizi per le Dipendenze nel documento ministeriale “Rapporto Tossicodipendenze - Analisi dei dati del Sistema Informativo Nazionale delle Dipendenze anno 2019”. Dalla relazione risulta che circa l’86% dei pazienti seguiti nei SERD sono di genere maschile (con un rapporto di 1 femmina ogni 6 maschi). Le classi di età più rappresentate sono quelle comprese tra i 35 e i 54 anni. Il 65% dell’utenza in trattamento è in carico per uso primario di oppiacei; la percentuale scende al 31,3 % tra i nuovi utenti, mentre tra le persone già in carico o rientrate arriva al 70,4%. Tra i nuovi utenti la cocaina risulta la sostanza primaria d’abuso nel 37,4% dei casi. L’accesso ai servizi per uso primario di cannabis riguarda circa il 27,8 % dei nuovi utenti e il 9,2% dei pazienti già in carico ai servizi dagli anni precedenti.

Eziologia

I principali fattori implicati nello sviluppo e mantenimento di un DUS sono genetici, ambientali, neurobiologici, chimici, psicologici e i loro effetti possono essere considerati come il prodotto di una complessa interazione tra gli stessi e l’ambiente (fisico ed emotivo-relazionale) del soggetto.

Alterazioni neurali (sia strutturali che funzionali) a carico di specifiche regioni cerebrali, come anche differenze individuali nelle strutture e nelle funzioni neurali dopaminergiche, sono state riconosciute come fattori predisponenti lo sviluppo e consolidamento del DUS. Le regioni implicate sono quelle coinvolte nei processi di *reward*, del controllo cognitivo e dell’apprendimento (Redish, 2004).

Lees e colleghi (2021) hanno rilevato che soggetti con ridotto volume fronto-parietale e dell’amigdala, maggior volume ventrale-striatale sono maggiormente esposti ad un misuso di sostanze nel lungo termine.

Alterazioni a carico di queste aree cerebrali si traducono poi nello sviluppo di tratti psicologici distintivi dei soggetti con DUS: impulsività, propensione al “*sensation seeking*” ed elevata reattività allo stress (Jasinska et al., 2014).

A tal riguardo, diversi autori hanno evidenziato che esperienze di eventi stressanti avvenuti nei primi anni di vita possono influenzare in modo significativo lo sviluppo dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), con un conseguente incremento dell’impulsività e della reattività a successivi eventi stressanti e una maggior suscettibilità a sviluppare meccanismi di dipendenza (Eiland & Romeo, 2013; Lewis & Olive, 2014)⁶. Anche esposizioni “precoci” all’uso di sostanze (in ambito familiare) possono ostacolare il normale sviluppo delle aree prefrontali, esponendo il soggetto ad un maggior rischio di sviluppare dipendenza nel lungo termine (Nestler, 2014). Comportamenti impulsivi e aggressivi in età evolutiva (disturbi devianti, disturbi della condotta e deficit di attenzione) sono considerati importanti fattori di rischio, come anche alcuni disturbi mentali, tra cui: depressione, ansia, schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo ossessivo-compulsivo (Yucel et al., 2007).

I pattern di sviluppo neurobiologico e le caratteristiche psicologiche hanno una specifica rilevanza nel determinare la modalità esperienziale soggettiva degli effetti di una sostanza e dei cambiamenti prodotti dalla stessa sul sistema nervoso centrale (Yu & McClellan, 2016). I sintomi negativi esperiti incentivano a loro volta la motivazione alla ricerca e all’utilizzo di sostanze, dando vita ad un circuito patologico di *addiction*.

Unitamente a ciò, fattori contestuali quali la disponibilità della sostanza, l’accettabilità sociale di comportamenti finalizzati alla ricerca e consumo della stessa e l’influenza dei pari, possono poi contribuire a determinare una maggior propensione alla sperimentazione.

I primi approcci con le sostanze hanno generalmente inizio nell’età adolescenziale, periodo in cui tradizionalmente si registra una maggior impulsività e propensione al coinvolgimento in

⁶ Molteplici studi hanno evidenziato come eventi stressanti subiti nelle prime fasi di vita e forme di deprivazione infantile siano associati a ritardi nello sviluppo generale e ad una aumentata impulsività (Sheridan et al., 2012).

comportamenti devianti e a rischio⁷ (Jordan & Andersen, 2017; Whitaker et al., 2013), come anche una maggior sensibilità agli effetti indotti dalle sostanze. La sperimentazione ha, nella gran parte dei casi, una funzione adattiva ed evolutiva e non sfocia in problematiche di abuso o dipendenza nel lungo termine (Bonino, 2005; Albiero, 2021). Le sostanze, come anche l'alcol, sono dunque spesso oggetto e strumento di svariate forme di utilizzo nella fase adolescenziale-giovanile, con un progressivo abbassamento dell'età media di primo consumo.

Da un punto di vista neurobiologico, l'uso continuativo e significativo di sostanze e/o alcol induce una attivazione del sistema cerebrale della "ricompensa" (*brain reward system*), con un coinvolgimento del sistema mesolimbico (Tanabe et al., 2019). Questo sistema cerebrale è selettivamente coinvolto nel rinforzo di tutti quei comportamenti tesi al raggiungimento di sensazioni di piacere (si tratta di strutture cerebrali antiche, legate a comportamenti, quali il procacciare cibo e la riproduzione sessuale, che hanno garantito la conservazione della specie umana).

Nei soggetti che assumono sostanze è stato rilevato uno specifico incremento dell'attività del sistema dopaminergico mesolimbico, del nucleo accumbens e del locus coeruleus (che media gli effetti di rinforzo positivo delle sostanze) (Carretti & La Barbera, 2010; Di Chiara & Imperato, 1988). L'esposizione ripetuta alle sostanze porta a una riduzione dell'attività nelle aree frontali e striatali e si lega ad uno *switch* tra modalità di apprendimento dal dominio striatale ventrale a quello striatale dorsale (Everitt & Robbins, 2016). I DUS sembrano inoltre caratterizzati da una maggior attivazione di processi definiti "*bottom-up*" (automatici, emotivi, legati ad aree subcorticali) a scapito di processi "*top-down*" (di pianificazione, controllo, inibizione associati alle aree corticali) (Tanabe et al., 2019). In un significativo lavoro di Yucel e colleghi (2007) è stato messo in evidenza che soggetti con storia di uso cronico di sostanze evidenziano gravi deficit neuropsicologici a livello di controllo esecutivo (inibizione), della memoria, dei processi decisionali.

L'aumento della dopamina nel circuito della ricompensa determina i tipici fenomeni di *craving* intenso e la ricerca compulsiva della sostanza. Molto spesso tali comportamenti, trascendono da aspetti quali la consapevolezza del problema con le sostanze e la motivazione, volontà e determinazione nel risolverlo, tanto da generare nel soggetto una serie di comportamenti che risultano, per chi osserva dall'esterno, inspiegabili e privi di razionalità.

Culturalmente vi è una generale ignoranza di fondo in merito alla effettiva matrice neurobiologica alla base dei comportamenti di *addiction*. Va infatti compreso quanto profondi e significativi siano i cambiamenti cerebrali indotti dall'uso di sostanze e di come questi stessi cambiamenti diventino a loro volta parte di uno schema neuro-bio-comportamentale che genera un particolare "cortocircuito" per cui il piacere sperimentato in seguito all'uso di sostanze viene conservato in memoria come un'esperienza impareggiabile, per la quale il soggetto sarebbe disposto a fare e sacrificare tutto (o quasi) (Berridge & Robinson, 2016; Volkow, 2004).

Il *craving* diventa allora quella "spia d'allarme" che si accende, al di là della motivazione e dell'impegno personale⁸; questo proprio perché il desiderio ha un'origine ben profonda e radicata a livello cerebrale.

Le aree che hanno quindi un ruolo chiave nello sviluppo delle dipendenze sono quelle della corteccia prefrontale (cognizione e pianificazione), l'area tegmentale ventrale (VTA, che ha un ruolo chiave nell'inizio della sensibilizzazione) (mesencefalo e nucleo accumbens) e il sistema limbico (amigdala e ippocampo).

⁷ In adolescenza si registra uno squilibrio nei processi di sviluppo dei circuiti neurali, con una maggior attività dei circuiti della motivazione/*reward*-emotivi rispetto ai circuiti prefrontali (legati al controllo top-down) (Giedd, 2008).

⁸ In una meta-analisi condotta da Kuhn e Gallinat (2011), è stato rilevato che nei soggetti con DUS vi è una significativa attivazione delle aree della corteccia prefrontale (regioni mediali fronto-striatali) in risposta a stimoli (*cue*), rispetto ai controlli.

Su questo versante Paulus e colleghi (2022) hanno rilevato una interessante associazione (che apre a significativi sviluppi sul piano della ricerca) tra una serie di costrutti spesso simultaneamente presenti nei soggetti con dipendenza. Come visto anche nei punti precedenti, alterazioni a carico delle strutture subcorticali (strutturali e funzionali) sono spesso accompagnate da tratti impulsivi e disturbi esternalizzanti. Gli autori evidenziano un pattern neurale comune che include costrutti spesso presenti nel DUS, a supporto di una disregolazione a carico delle strutture prefrontali - subcorticali (Kroll et al., 2020).

Secondo alcuni autori, la dipendenza può essere considerata come un disturbo della cognizione sociale che si sviluppa su quattro aree: disturbo dei processi e della rappresentazione di salienza e gratificazione, disturbo del ragionamento sociale e dei processi decisionali, disturbo del controllo volontario, disturbo della consapevolezza delle conseguenze avverse (Serpelloni et al., 2006).

Un ulteriore tema di grande rilevanza riguarda la possibile comorbidità tra DUS e disturbi psichiatrici; questi ultimi possono infatti precedere il DUS, accompagnarlo nella sua evoluzione clinica o esordire in seguito all'uso di sostanze.

I pazienti con doppia diagnosi presentano maggiori problematiche nella presa in carico e trattamento (Kelly & Daley, 2013). Grande attenzione deve quindi essere posta nella diagnosi differenziale e nella determinazione della corretta sequenza cronologica nella manifestazione sintomatologica presentata dai pazienti. Nel loro volume, Bressi e Invernizzi (2017) riportano che il 35-60% dei pazienti che abusano di sostanze soddisfa anche i criteri diagnostici per il disturbo di personalità antisociale⁹ (p. 324). Secondo i medesimi autori, piuttosto robuste sono inoltre le evidenze di un collegamento tra depressione, suicidio e abuso di sostanze. Sono inoltre state identificate delle aree cerebrali coinvolte nel DUS e nei disturbi psichiatrici (aree afferenti al circuito della ricompensa, alle funzioni esecutive ed emotive), come anche sono presenti, per quanto riguarda i fattori di rischio, elementi di continuità sul piano genetico e ambientale (Volkow & Boyle, 2018).

Indagando con maggior specificità il legame tra DUS e disturbi psichiatrici (considerando le diverse tipologie di sostanze illegali) risulta possibile evidenziare i seguenti punti (presentati in estrema sintesi):

- nel disturbo da uso di cannabis si rilevano correlazioni con bassi o scarsi livelli di soddisfazione della qualità della vita, disturbi d'ansia, di umore e di condotta e diagnosi di disturbo depressivo maggiore (soprattutto nei soggetti al di sotto dei 18 anni), disturbo bipolare, antisociale di personalità, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo paranoide di personalità.
- nel disturbo da uso di allucinogeni si rilevano diagnosi concomitanti di disturbi d'ansia, dell'umore, disturbo bipolare e antisociale di personalità.
- nel disturbo da uso di oppiacei vi è una frequente associazione con disturbi depressivi, disturbi del sonno, disturbo antisociale di personalità.
- nel disturbo da uso di stimolanti vi sono correlazioni con il disturbo antisociale o bipolare, disturbo da deficit di attenzione/iperattività e disturbo da gioco d'azzardo.

(Bressi & Invernizzi, 2017)

Trattamento

Il trattamento dei soggetti con dipendenza da sostanze è generalmente fondato su un approccio integrato e multidisciplinare. Sono previsti test urinari con cadenza periodica ad integrazione di

⁹ In questi pazienti (diversamente dai pazienti con diagnosi esclusiva di disturbo di personalità antisociale) si osservano: maggior uso di sostanze illegali, minor soddisfazione per la propria vita, comportamenti di spaccio e abuso, impulsività, isolamento, depressione (Bressi & Invernizzi, 2017, p. 324).

interventi medici, psicoterapeutici, educativo-riabilitativi e sociali. Per la dipendenza da oppiacei (eroina) è prevista la prescrizione di terapia sostitutiva.

L'approccio basato su interventi cognitivo-comportamentali e motivazionali-riabilitativi (anche combinati a terapie farmacologiche) rappresenta la prospettiva trattamentale di riferimento per questo target di pazienti (Ray et al., 2020; Miller & Rollnick, 2013).

Ad integrazione di approcci più "tradizionali", possono essere considerati ulteriori recenti interventi (sempre fondati su un approccio cognitivo-comportamentale) che possono rappresentare delle valide opportunità nella cura dei soggetti con DUS (Rosenthal et al., 2022). Tra questi, sono stati identificati: interventi basati sulla *mindfulness* e interventi finalizzati all'aumento del controllo cognitivo ("*cognitive bias modification*"). Rosenthal e colleghi (2022) hanno inoltre messo in evidenza la presenza di trattamenti basati sull'esposizione a *cue* in setting di realtà virtuale ("*virtual reality-based cue exposure therapy*"), anche focalizzati sulla prevenzione/gestione di episodi di *craving*. Nella revisione vengono poi annoverati interventi fondati sul "riconsolidamento comportamentale" ("*reconsolidation-based intervention*") e sul concetto di neuroplasticità. Numerosi studi affrontano l'uso della stimolazione magnetica transcranica (TMS) come strumento sicuro e moderatamente accessibile per modulare l'attività cerebrale.

Nonostante non vi sia una letteratura omogenea nella valutazione dell'efficacia di questi interventi specifici, gli autori ritengono che la realtà virtuale rappresenti uno degli strumenti maggiormente interessanti da applicare nel trattamento e prevenzione del *craving*.

1.3 Disturbi correlati all'uso di alcol

Caratteristiche generali

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la dipendenza alcolica come "uno stato psichico e generalmente anche fisico, caratterizzato da una compulsione ad assumere alcolici in modo continuo o periodico allo scopo di provare i suoi effetti psichici ed evitare il disagio della sua assenza" (OMS, 2014).

Come riportato nel DSM-5, "[...] l'elemento chiave del disturbo da uso di alcol è l'uso di dosi significative di alcol con conseguente, ripetuto e significativo disagio o compromissione del funzionamento" (APA, 2014, p. 581). L'alcolismo può essere classificato in:

- primario: come disturbo maggiore in concomitanza a particolari tratti psicologici e comportamentali (forma più frequente)
- secondario, o sintomatologico, in quanto la sua insorgenza è legata a disturbi psichiatrici.

Forme specifiche di alcolismo si associano a specifici quadri psichici: una prima forma è associata frequentemente allo spettro dei disturbi d'ansia, dei disturbi affettivi (tra cui: disturbo unipolare e personalità antisociale); una seconda forma, caratterizzata da abuso periodico, si associa a disturbo bipolare (Bressi & Invernizzi, 2017).

La letteratura recente ha messo in evidenza che l'uso cronico di alcol causa una compromissione del funzionamento cognitivo ed emotivo della persona, con un impatto negativo sulle regioni corticali e subcorticali del cervello adulto. In questi soggetti l'amigdala, il nucleo accumbens e l'ippocampo presentano infatti un volume ridotto (Asensio et al., 2016; Xiao et al., 2015). Ciò risulta particolarmente interessante poiché queste regioni fanno parte del sistema meso-cortico-limbico che ha un ruolo chiave nello sviluppo e consolidamento della dipendenza (Navarri et al., 2020).

Tali elementi hanno chiaramente un impatto sulla vita sociale, familiare, lavorativa o scolastica dell'individuo, il quale può continuare a fare uso di alcol nonostante sia consapevole delle problematiche indotte (APA, 2014).

Epidemiologia

Secondo recenti dati diffusi dal Ministero della Salute, nel 2020, il 22,9% degli uomini e il 9,4% delle donne di età superiore a 11 anni, non si sono attenuti alle indicazioni di salute pubblica relativamente alle modalità di consumo di bevande alcoliche. Le fasce di popolazione maggiormente a rischio per entrambi i generi sono quella adolescenziale (16-17 anni) e persone con età superiore a 65 anni. Il fenomeno del *binge drinking* rappresenta tra i giovani la modalità di assunzione di alcol più diffusa e consolidata (e dunque uno dei comportamenti a rischio più significativi), raggiungendo valori massimi tra i soggetti con età compresa tra 18 e 24 anni.

Eziologia

La letteratura evidenzia una stretta interrelazione tra fattori biologici (che determinano i fenomeni di tolleranza e astinenza) e psicologici (ovvero probabili processi di condizionamento determinati dagli effetti euforizzanti e ansiolitici dell'etanolo, che potrebbero agire come rinforzi positivi) (Navarri et al., 2020).

Fattori genetici (nei termini di ereditarietà e familiarità) per problemi alcol correlati sono documentati in letteratura attraverso il riferimento ad una trasmissione genetica su probabile base poligenica e multifattoriale, in riferimento alla quale esiste una interrelazione tra ereditarietà e fattori contestuali-ambientali (Volkow & Li, 2005). Nello specifico, i fattori genetici potrebbero determinare una maggiore sensibilità di organi quali cervello e fegato agli effetti dell'alcol o uno sviluppo più rapido della tolleranza; a livello metabolico potrebbero influenzare gli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'etanolo (Pavan, 2006; Bressi & Invernizzi, 2017).

Sul versante neurochimico, viene evidenziato un potenziale coinvolgimento di sistemi biologici di ricompensa cerebrale, alla base della motivazione, piacere, soddisfazione. L'alcol (come visto per le altre sostanze) determina una attivazione dei centri dopaminergici mesolimbici e striatali, ha un'azione stimolante sulla serotonina (nucleo accumbens e nuclei del rafe dorsale) e una azione inibitoria sul locus coeruleus.

Sul versante più strettamente psicologico, non esiste una tipica personalità premorbosa; spesso sono predisponenti le personalità con componenti fobiche, ansiose, depressive e impulsive. Alcuni tratti comportamentali dell'alcolista conclamato sono: dipendenza conflittuale, passività, autostima inadeguata alternata a sentimenti di superiorità, impulsività, aggressività, incapacità di tollerare le frustrazioni, immaturità emotiva (Pavan, 2006).

Alcuni studi hanno ipotizzato l'esistenza di una struttura "eredofamiliare" di personalità che predispone all'alcolismo secondo un modello eziopatogenetico di interrelazione tra ereditarietà e condizionamenti ambientali, rispetto alla quale è possibile identificare tre caratteristiche variabilmente presenti nei pazienti alcolisti: ricerca della novità, fuga dal dolore e dipendenza dalla gratificazione (Bressi & Invernizzi, 2017).

Trattamento

Il trattamento dei pazienti con diagnosi di dipendenza da alcol prevede generalmente la messa in atto di interventi multiprofessionali diversificati in base alle caratteristiche e ai bisogni clinici della persona e del suo contesto di riferimento. Il trattamento può quindi essere diversificato, multimodale, personalizzato e pluridisciplinare.

Generalmente, vi è una differenza nell'approccio clinico volto al trattamento di forme di intossicazione acuta da bevande alcoliche (che prevede nella maggior parte dei casi un trattamento farmacologico) e il trattamento dell'astinenza e della dipendenza da alcol. Per quest'ultimo è necessaria la valutazione della consapevolezza e motivazione del paziente, la definizione degli obiettivi del percorso terapeutico-riabilitativo, gli interventi farmacologici, psicoterapici, psicosociali e di gruppo.

La presenza di deficit neuropsicologici in questo target di soggetti rende auspicabile l'integrazione (ancora piuttosto limitata) di specifici protocolli di valutazione e riabilitazione neuropsicologica (Navarri et al., 2020).

1.4 DUS: limiti, future prospettive di ricerca e implicazioni per la pratica clinica

Grazie al contributo delle neuroscienze e delle tecniche di *neuroimaging* è stato possibile ampliare le conoscenze e le evidenze nell'ambito del fenomeno dipendenze. Negli anni, grazie ai diversi contributi scientifici, è stato infatti possibile riconsiderare la natura profonda del disturbo, attraverso l'utilizzo di una prospettiva fondata su elementi neurobiologici che hanno aiutato ricercatori e clinici ad orientarsi secondo protocolli di evidenza e buone pratiche.

Dalla sintetica disamina della letteratura condotta sono emerse altresì alcune aree tematiche che rimangono ancora carenti di solide evidenze in letteratura e che, diversi autori, identificano come aree tematiche che necessitano di ulteriori approfondimenti.

Una prima, importante, area rimanda alla necessità di proseguire nell'implementazione di studi volti alla comprensione e approfondimento dei processi e substrati neurali coinvolti nel DUS. A tal riguardo, la ricerca dovrà concentrarsi sulla identificazione di specifici fattori neurobiologici predisponenti e favorenti lo sviluppo di una dipendenza, discriminando quanto e come la presenza di questi fattori possa esporre il soggetto ad una maggior vulnerabilità. Sebbene la letteratura abbia ben chiarito quali sono le strutture coinvolte nel DUS e l'effettiva disregolazione nei processi di *reward*, Paulus e colleghi (2022) hanno richiamato alla necessità di esplorare il grado con il quale questo squilibrio precede l'uso di sostanze o possa piuttosto rappresentare l'esito di un uso cronico delle stesse. Esiste infatti ancora una scarsa comprensione degli specifici processi neurali che caratterizzano le diverse fasi nell'evoluzione del disturbo, che dovrebbe essere colmata anche mediante l'utilizzo di tecniche di *neuroimaging* in grado di fornire *insights* rispetto ai meccanismi comportamentali osservati (Tanabe et al., 2019).

Nella valutazione dei fattori di rischio esistono, come visto, delle aree di significativo interesse che dovrebbero essere ulteriormente indagate in una prospettiva neurobiologica. Tra queste, la valutazione rispetto a quanto e come incide la presenza di tratti psicologici di impulsività, *sensation seeking* e maggior reattività allo stress, come anche le conseguenze di esposizioni a eventi traumatici o particolarmente stressanti nei primi anni di vita.

La comprensione della neuroanatomia dei comportamenti di addiction, può diventare quindi uno strumento fondamentale per spiegare come si modificano i circuiti cerebrali nelle diverse fasi della dipendenza (Nestler, 2013) e, in ottica preventiva, per identificare biomarcatori che possano essere usati come "target" su eventuali fattori di rischio (Volkow & Boyle, 2018). Ad un ulteriore livello di specificità, sarà particolarmente utile per la pratica clinica, l'ampliamento di studi che possano restituire dati ed evidenze distinte in base alla sostanza oggetto di *addiction* (Navarri et al., 2020). Su questo versante sarà importante ampliare le conoscenze attraverso l'adozione di un approccio legato alle neuroscienze cognitive sociali, che coniugano le più avanzate evidenze delle neuroscienze con le *best practice* in area clinica.

Molto utile sarà certamente l'affidamento a studi nel campo della genetica, e più nello specifico dell'epigenetica, per comprendere quanto e come questi fattori, in interazione con altri elementi, determinino una maggior vulnerabilità individuale (Nestler, 2014; Volkow & Boyle, 2018).

Sul versante più strettamente clinico-trattamentale, rimangono aperte alcune criticità legate alla carenza di evidenze di efficacia qualitativamente significative rispetto agli interventi attuati (sia farmacologici, sia psico-riabilitativi). Molti *trial* finalizzati alla sperimentazione di determinate terapie farmacologiche, si rivelano infatti fragili sul piano metodologico data la complessità e specificità del campione di soggetti in studio (ricco di *drop-out*, discontinuo e poco stabile nella presa

in carico). Una ulteriore questione che risulta ancora da esplorare è quella riguardante la valutazione dell'efficacia e appropriatezza di determinati interventi distinti in base al tipo di sostanza utilizzata (Rosenthal et al., 2022).

Sul versante operativo, permane, in generale, una visione stigmatizzata e riduzionistico-moralistica del fenomeno (spesso anche tra operatori e professionisti) associata a resistenze culturali e sociali che poi, di fatto, si traducono in una carenza nell'attivazione di servizi e interventi *ad hoc* per questo target di pazienti. Nonostante l'enorme diffusione dei fenomeni di dipendenza (sia da sostanze che da alcol), questi disturbi risultano sotto trattati (Rehm et al., 2002), a riprova che molta strada deve ancora essere fatta nel favorire una corretta comprensione del problema per promuovere mirati interventi preventivi e riabilitativi.

1.5 Gioco d'azzardo patologico

Caratteristiche generali

Il disturbo da gioco d'azzardo patologico (DGA) è l'unica forma di dipendenza comportamentale inserita tra i disturbi da *addiction*.

Il DGA, identificato come comportamento problematico persistente o ricorrente che porta disagio o compromissione clinicamente significativi, presenta infatti una serie di elementi comuni con le altre forme di dipendenza sinteticamente esaminate nei punti precedenti. I criteri identificati nel DSM 5 per la diagnosi del disturbo si sovrappongono infatti ai criteri usati per la diagnosi di DUS.

Nel DSM 5 si sottolinea che frequentemente i giocatori patologici sono impulsivi, competitivi, energici, irrequieti e facilmente annoiati; altri possono inoltre essere depressi e solitari. Tra i giocatori patologici è presente inoltre un elevato tasso di ideazione suicidaria.

Epidemiologia

Nel mondo, il DGA colpisce tra lo 0,7% e il 6,5% delle persone appartenenti alla popolazione adulta, nel corso di vita (Calado & Griffiths, 2016). In Italia, circa il 3% delle persone che giocano d'azzardo rientra nel profilo di giocatore problematico, per il quale le conseguenze del gioco sono altamente negative ed influiscono in modo importante sulla sfera emotiva, sociale e lavorativa (Pacifci, 2019) con ripercussioni in termini di salute, difficoltà relazionali, disfunzioni nell'ambito familiare, problemi finanziari e legali (Shaffer & Hall, 2002).

Trattamento

Le opzioni di trattamento del DGA includono diverse tipologie di intervento. In un lavoro di revisione Cowlshaw e colleghi (2012) hanno identificato i principali interventi messi in atto: terapie psicologiche con durata minima, breve, media o protratta (prevalentemente condotte in presenza e in parte minore da remoto), programmi gruppal di auto aiuto (alla presenza di operatori o gruppi di supporto tra pari). Tipicamente, le terapie psicologiche si fondano sull'approccio cognitivo-comportamentale. All'interno dei percorsi di intervento trovano spazio anche forme di colloquio legate al modello dell'intervista motivazionale. In alcuni casi sono previste integrazioni con terapie farmacologiche.

CAPITOLO 2. DISTURBO OSSESSIVO COMPULSIVO E DISTURBI CORRELATI

2.1 Caratteristiche generali e epidemiologia

Il disturbo ossessivo compulsivo e i disturbi correlati (d'ora in avanti DOC-DC) si configurano come uno spettro di disturbi in cui sono presenti pensieri, idee, immagini, dubbi ricorrenti o persistenti (ossessioni) e/o comportamenti o azioni mentali ripetitivi (compulsioni) (APA, 2014). I pensieri ossessivi, come anche che le azioni mentali e i comportamenti messi in atto, non sono desiderati e avvengono dunque contro la volontà del soggetto.

Nella popolazione generale questo spettro di disturbi ha una prevalenza che si assesta tra l'1 e il 2% negli Stati Uniti (Ruscio et al., 2010), rilevata in percentuali simili anche in una indagine condotta in sei nazioni europee (Fullana et al., 2010)¹⁰.

Il DOC-DC presenta una significativa componente genetico-ereditaria (Mahjani et al., 2021) e ha nella maggior parte dei casi un esordio in età giovanile con una tendenza alla cronicizzazione lungo tutto l'arco di vita (Fineberg et al., 2019). Nello specifico, si registra una alta incidenza del disturbo in preadolescenza (mediamente attorno agli undici anni) e in età giovanile (mediamente attorno ai ventitre anni) (Albert et al., 2015; Taylor et al., 2011). I primi sintomi rilevati sono quelli relativi alle dimensioni dell'ordine e della simmetria (Kichuk et al., 2013).

Le ossessioni si definiscono come pensieri e/o immagini ripetitivi, intrusivi, stressanti, non desiderati, accompagnati da sensazione di "urgenza"; le compulsioni come comportamenti ripetitivi, atti mentali stereotipati, che il soggetto sente di dover eseguire (in accordo con rigide regole) in risposta alle ossessioni (Chamberlain et al., 2009; Pittenger, 2017; Fineberg et al., 2020).

Le più frequenti manifestazioni sintomatologiche nei soggetti con DOC-DC riguardano: la paura di essere contagiati (con la compulsione legata al lavaggio), la paura di essere aggrediti (legata all'azione di controllare), la necessità di mantenere oggetti in ordine e simmetria, la presenza di tabù relativamente alla sfera sessuale e religiosa, l'accumulo di oggetti (Rosario-Campos et al., 2006). Alcuni altri DOC-DC sono caratterizzati da preoccupazioni e comportamenti ripetitivi o azioni mentali in risposta alle preoccupazioni, altri ancora da comportamenti ripetitivi focalizzati sul corpo. Da una prospettiva cognitiva, diverse teorie supportano l'idea della presenza di fattori che possono rappresentare dei *trigger* per il disturbo, come ad esempio il fallimento nel contrastare determinate convinzioni, ossessioni e il senso di colpa nel caso in cui le compulsioni non siano attuate, per paura delle possibili conseguenze (Fineberg et al., 2020).

Generalmente, i soggetti che soffrono di questi disturbi presentano difficoltà nello spostare l'attenzione da pensieri (ossessioni) e comportamenti (compulsioni) intrusivi e continuativi. Questa particolare difficoltà risulta da alterazioni a carico del circuito cortico-striato-talamo corticale (CSTC), implicato nella processazione della ricompensa (Klanker et al., 2013), nella selezione delle azioni, nella formazione di abitudini e nel controllo motorio. L'attività del circuito CSTS gioca un ruolo importante anche nel riconoscimento di stimoli comportamentali significativi e nella selezione-regolazione delle risposte comportamentali orientate ad un obiettivo (Fineberg et al., 2018).

Nei soggetti con DOC-DC si rileva una iperattivazione di questi circuiti (che coinvolgono il sistema senso-motorio, cognitivo e limbico) e una compromessa capacità di controllo inibitorio di pensieri e comportamenti (Morein-Zamir et al., 2010). L'aumentata attività dei circuiti CSTC si registra, in particolar modo, durante l'esposizione a stimoli che evocano sensazioni di paura e angoscia (Reghunandan et al., 2015).

¹⁰ Il dato sembra tuttavia sottostimato, anche a causa di una grande parte di soggetti con DOC-DC che non si rivolgono ai Servizi (Fineberg et al., 2018).

Nonostante in letteratura vi sia un consenso rispetto al fatto che queste compulsioni sono attuate per evitare pericoli o rischi percepiti (e dunque rinforzate da questo specifico meccanismo psicopatologico), alcuni sintomi (tra cui ordinare in modo simmetrico) sembrano riflettere il bisogno di garantire un ambiente che faccia “star bene”. Numerose evidenze identificano questi sintomi come appartenenti ad un sottogruppo specifico di DOC-DC nel quale le compulsioni sono guidate dalla impellente necessità di evitare una spiacevole sensazione definita “*not just right feeling*”. Questa sensazione è traducibile come un “sentire soggettivo”, una percezione relativa a una esperienza non completamente soddisfacente o, relativamente a degli oggetti, considerati non completamente al loro posto (Fineberg et al., 2018). La stessa può associarsi alla comparsa in età giovanile dei sintomi caratteristici del disturbo e a difficoltà specifiche nella processazione sensoriale, con il coinvolgimento di meccanismi eziopatologici potenzialmente simili a quelli tipici del disturbo dello spettro autistico (Hellriegel et al., 2016).

Lo spettro di disturbi si caratterizza anche per la presenza di tic, considerati i principali specificatori neurocomportamentali del DOC-DC (spiegati, da una prospettiva neuroscientifica, dal coinvolgimento del putamen). Altri segni di alterazioni a carico delle traiettorie di neurosviluppo riguardano la presenza di deficit attentivi e iperattività.

Un ulteriore elemento clinico rilevante è l’*insight*, ovvero il grado in cui la persona riconosce che le sue paure o convinzioni non sono reali (Eisen et al., 1998). L’*insight* è uno specificatore diagnostico¹¹ per il DOC, il dismorfismo corporeo e il disturbo da accumulo (APA, 2013).

Un altro indicatore di grande significatività clinica è rappresentato dal grado di compromissione della normale funzionalità della persona. La presenza di ossessioni e compulsioni interferisce significativamente con il benessere complessivo, insinuandosi nelle diverse routine quotidiane, richiedendo al soggetto una considerevole quantità di tempo nello svolgimento di svariate azioni. Proprio in ragione di queste importanti limitazioni, l’OMS ha inserito i DOC-DC tra le dieci patologie maggiormente invalidanti (Murray & Lopez, 1996).

L’impatto del disturbo sulla qualità della vita della persona rappresenta un dominio importante poiché contribuisce a valutare il grado di severità della patologia e, contestualmente, costituisce un indicatore indiretto di miglioramenti durante il trattamento¹².

Nonostante l’elevato impatto del disturbo sulla vita della persona, solo una ridotta percentuale di soggetti (30-40%) con DOC-DC si rivolge ai Servizi per un trattamento specialistico (Belloch et al., 2009). Questi disturbi rimangono infatti non trattati per lungo tempo, evolvendo nella loro intensità e gravità, giungendo all’attenzione degli operatori quando la sintomatologia si presenta come maggiormente compromessa e il quadro clinico della persona risulta complesso e difficile da trattare. Questa tendenza a sottostimare il problema, o comunque questa difficoltà nel cercare adeguato supporto, apre (come si rifletterà nella parte conclusiva del capitolo) alla necessità di intercettare precocemente il disturbo, in particolare modo nei soggetti in età evolutiva (Fineberg et al., 2013).

2.2 I disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo: breve disamina

I disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo includono: il disturbo ossessivo-compulsivo, il dismorfismo corporeo, il disturbo da accumulo, la tricotillomania, il disturbo da escoriazione compulsiva, il DOC-DC indotto da sostanze o farmaci. Segue sintetica descrizione (APA, 2014).

¹¹ Può essere buono o sufficiente, scarso o assente e variare nel corso della malattia. Generalmente i soggetti con DOC hanno un buon grado di *insight* (Fineberg et al., 2020).

¹² L’impatto del DOC-DC sul benessere complessivo della persona può essere valutato con diversi strumenti, a tal riguardo si può fare riferimento ai lavori di Ustun et al., 2010 e Dittrich et al., 2011.

Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)

I criteri diagnostici del disturbo sono: la presenza di ossessioni, compulsioni (o entrambi) che fanno consumare tempo o causano disagio significativo o compromissione del funzionamento generale della persona; i sintomi non sono attribuibili all'effetto di una sostanza o ad altra condizione medica o mentale.

Nei soggetti con DOC sono presenti convinzioni disfunzionali quali: un esagerato senso di responsabilità, la tendenza a sovrastimare la minaccia, perfezionismo, intolleranza dell'incertezza, bisogno di controllare i pensieri. Nonostante i contenuti di ossessioni e compulsioni abbiano una variabilità ampia, vi sono alcuni temi ricorrenti, tra cui quelli di pulizia, simmetria, pensieri proibiti o di danno. Nelle situazioni che innescano ossessioni e compulsioni i soggetti con DOC possono sperimentare ansia marcata, sentimenti di disgusto, inquietudine e incompletezza, tali per cui è frequente l'evitamento di luoghi, persone, cose o situazioni che innescano le ossessioni e le compulsioni.

Nel 30% dei soggetti con DOC sono presenti tic lungo tutto l'arco di vita, soprattutto nei soggetti di sesso maschile, con esordio precoce del disturbo.

A livello internazionale, lo strumento considerato come gold standard per la diagnosi e la valutazione della severità del disturbo nella popolazione adulta è la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS). Al momento della diagnosi risulta importante identificare l'età di esordio dei sintomi, l'eventuale familiarità e la presenza di comorbidità.

Il dato sulla prevalenza si assesta tra 1,1 e 1,8%, con una maggiore diffusione tra le femmine, anche se tra i soggetti maschi l'esordio è più precoce (prima dei dieci anni di età). I tassi di remissione sono bassi, soprattutto se il disturbo rimane non trattato per lungo tempo.

Risulta importante la diagnosi differenziale rispetto a disturbi d'ansia, disturbo depressivo maggiore, altri DOC-DC, disturbo da tic, disturbo ossessivo compulsivo di personalità.

Disturbo di dismorfismo corporeo

I criteri diagnostici del disturbo sono rappresentati dalla presenza di senso di preoccupazione per uno o più difetti percepiti nell'aspetto fisico (non osservabili o che appaiono agli altri in lieve entità), messa in atto di comportamenti ripetitivi o azioni mentali in risposta alle preoccupazioni legate all'aspetto, che causano compromissione del normale funzionamento della persona.

Le preoccupazioni possono variare dall'apparire poco attraente al sentirsi orribile e si focalizzano su una o più aree del corpo, anche a causa di una percepita asimmetria delle aree del corpo. Le stesse sono intrusive, non desiderate e occupano una significativa quantità di tempo. In risposta a questi pensieri il soggetto mette in atto comportamenti ripetitivi, come ad esempio: confrontare il proprio aspetto con quello altrui, controllare la propria immagine allo specchio, dedicare eccessiva cura al corpo, camuffarsi, cercare rassicurazioni; lo stuzzicamento continuo della pelle è molto frequente.

In molti soggetti che soffrono di questo disturbo sono presenti idee o deliri, alti livelli di ansia, evitamento sociale, umore depresso, nevroticismo, perfezionismo e bassa autostima. Il disturbo risulta associato a disfunzioni esecutive e anomalie del processamento visivo, con una tendenza a focalizzarsi su dettagli.

I dati relativi alla prevalenza sono del 2,4% negli Stati Uniti e 1,8% in Europa. L'età media di insorgenza è di sedici anni; i sintomi subclinici possono esordire sin dai dodici anni.

Molto importante è la diagnosi differenziale, soprattutto rispetto a disturbi del comportamento alimentare, ma anche per altri DOC-DC, disturbo depressivo maggiore, disturbo d'ansia, disturbi psicotici.

Disturbo da accumulo

Il disturbo si definisce per una persistente difficoltà nel gettare via o separarsi da oggetti e beni di proprietà, indipendentemente dal loro valore. Questa difficoltà è dovuta al bisogno di conservare gli oggetti, poichè buttarli crea disagio. In queste situazioni viene a determinarsi un importante accumulo di oggetti (in alcune situazioni l'accumulo può riguardare anche animali) che compromette la possibilità di usufruire degli spazi vitali e che genera compromissione del funzionamento della persona. Il disagio percepito nel buttare via gli oggetti è motivato dal timore di sprecare o di perdere informazioni importanti. Possono essere conservati anche oggetti preziosi, mescolati a cose di poco valore. Diversamente da altre patologie, nei soggetti con questo disturbo, la conservazione degli oggetti è intenzionale.

Non sono affidabili i dati sulla prevalenza del disturbo, che sembra aggirarsi tra 2-6% in Europa e negli Stati Uniti. Vi è una maggior prevalenza (tre volte maggiore) tra i soggetti in età avanzata (55-94 anni), anche se i primi sintomi possono esordire fin dall'adolescenza, con un decorso tendente alla cronicizzazione.

La diagnosi differenziale va posta rispetto a: disturbi del neurosviluppo, disturbi dello spettro della schizofrenia, disturbo depressivo maggiore, DOC, disturbi neurocognitivi.

Tricotillomania (disturbo da strappamento di peli)

Il disturbo è caratterizzato da un ricorrente strapparsi capelli o peli, anche dopo aver tentato più volte di interrompere o ridurre questo comportamento che causa disagio clinicamente significativo e compromissione del funzionamento generale della persona. L'atto non è meglio giustificato da altre condizioni mediche o mentali. Le zone di strappamento dei peli possono essere diverse e variare nel tempo (le più comuni sono: capelli, ciglia, sopracciglia).

Il comportamento genera disagio, tentativi di camuffamento, vergogna e sensazione di perdita di controllo. L'atto di strapparsi i capelli può essere inserito in uno specifico rituale e riguardare particolari tipi di capelli o peli che possono essere successivamente esaminati o manipolati. L'azione (più o meno consapevole) può essere preceduta o accompagnata da determinati stati emotivi (ansia o noia) o può portare ad un senso di gratificazione o sollievo. Può essere presente un pattern di calvizie quasi completa, anche di ciglia e sopracciglia.

La prevalenza del disturbo si assesta tra 1-2%, con esordio in età puberale e decorso cronico.

La diagnosi differenziale è posta rispetto a: altri DOC-DC, disturbo psicotico, disturbo del neurosviluppo.

Disturbo da escoriazione (stuzzicamento della pelle)

Il disturbo è caratterizzato da un ricorrente stuzzicamento della pelle che causa lesioni cutanee, anche dopo ripetuti tentativi di ridurre o interrompere l'azione. Lo stuzzicamento causa disagio, non è attribuibile agli effetti fisiologici di sostanze, da condizioni mediche o sintomi di altro disturbo mentale. Oltre allo stuzzicamento può essere presente spremitura, puntura e morsicatura della pelle. Il comportamento compulsivo può essere inserito in un rituale particolare e può essere preceduto o accompagnato da stati emotivi quali ansia, tensione o noia. Lo stuzzicamento di solito non si manifesta alla presenza di altre persone.

La prevalenza è di circa 1,4%; tre quarti dei soggetti sono femmine, con esordio del disturbo in età adolescenziale (spesso legato all'esordio di manifestazioni acneiche sul volto) e con decorso cronicizzante.

La diagnosi differenziale va posta rispetto a disturbo psicotico e altre forme di DOC-DC.

DOC-DC indotti da sostanze/farmaci

Il quadro clinico del disturbo è caratterizzato dalla presenza di ossessioni, compulsioni, stuzzicamento della pelle, strappo di capelli e peluria, altri comportamenti ripetitivi centrati sul corpo

o altri comportamenti caratteristici del DOC-DC che si manifestano durante o subito dopo una intossicazione o astinenza da sostanze o l'assunzione di un farmaco in grado di produrre i sintomi descritti.

L'alterazione non è meglio spiegata da DOC-DC, non si verifica esclusivamente nel corso di un delirium e causa disagio e compromissione del funzionamento generale della persona.

Risulta importante la diagnosi differenziale, in particolar modo rispetto all'intossicazione da sostanze e DOC-DC non indotti da una sostanza.

DOC-DC dovuto a un'altra condizione medica

Il quadro clinico è caratterizzato da ossessioni, compulsioni, preoccupazioni relative all'aspetto, accumulo, comportamenti quali strapparsi capelli o peli o altri rituali ripetitivi focalizzati sul corpo o sintomi tipici del DOC-DC imputabili, all'anamnesi, all'esame di laboratorio e clinico, ad un'altra condizione medica. Il disturbo non è meglio giustificato da altro disturbo mentale e causa disagio significativo e compromissione del funzionamento globale della persona. Risulta necessario tracciare un nesso psicopatologico tra la condizione medica e i sintomi attraverso la rilevazione di una chiara associazione temporale tra l'esordio, l'esacerbazione o la remissione della condizione medica e i sintomi ossessivo-compulsivi.

La diagnosi differenziale è posta rispetto a: delirium, DOC-DC, DOC-DC indotto da sostanze o farmaci, disturbo da ansia di malattia.

2.3 Eziologia

Il DSM-5 descrive la presenza di tratti psicologici e di fattori sia genetici che contestuali-ambientali che possono essere predisponenti rispetto all'esordio di DOC-DC.

Tra i fattori psicologici vengono indicati sintomi internalizzanti, elevata emotività negativa e inibizione in età infantile. Nel disturbo da accumulo, tratti psicologici di indecisione, evitamento, perfezionismo, difficoltà a pianificare ed elevata distraibilità risultano particolarmente presenti e influenti. Tutti i disturbi dello spettro ossessivo compulsivo si caratterizzano per una marcata componente genetico-ereditaria.

Fattori contestuali e, più specificatamente familiari riguardano episodi di abuso (DOC, dismorfismo corporeo), trascuratezza (dismorfismo corporeo) ed eventi stressanti (disturbo da accumulo).

Ai fini della definizione dei fattori maggiormente significativi nella manifestazione ed evoluzione di questo spettro di disturbi, possono essere identificate alcune aree ritenute particolarmente salienti in letteratura.

In un lavoro di Fineberg e colleghi (2018) viene presentata una interessante sintesi dei deficit in particolari domini cognitivi e neuropsicologici che si legano alla manifestazione del DOC-DC.

Questi deficit riguardano:

- la compromissione della capacità di inibizione della risposta motoria¹³, presente in particolar modo nei soggetti con DOC e tricotillomania¹⁴. In letteratura si parla di "capacità di inibizione" o di "controllo inibitorio" (*inhibitory control*) per riferirsi ad un insieme di capacità che permettono all'individuo di regolare il comportamento, in modo da produrre una risposta adeguata rispetto all'obiettivo prefissato e al contesto sociale in cui si trova (Chambers et al., 2009). Non si tratta di un costrutto unitario, ma si compone piuttosto di

¹³ Testata principalmente utilizzando la prova "stop-signal reaction time" (SSRT) (Aron et al., 2005).

¹⁴ Ai fini della trattazione risulta importante evidenziare (lo si farà in modo più approfondito nel terzo capitolo) che anche nei soggetti GAP risulta compromessa la capacità di inibizione della risposta motoria (Fineberg et al., 2018).

due importanti sotto aree che si rifanno alla capacità di inibizione della risposta motoria (soppressione o controllo di determinati comportamenti valutati come non adeguati) e al controllo dell'interferenza (capacità di distinguere e controllare stimoli rilevanti e irrilevanti) (Nigg, 2000).

Si tratta di un dominio che interessa l'attività del circuito CSTC mediato, per quanto riguarda il controllo dell'interferenza, dall'azione di serotonina e dopamina; per quanto concerne la ponderazione-moderazione dell'azione, dalla serotonina e nell'eliminazione-soppressione di una azione, da dopamina e noradrenalina (Van Velzen et al., 2014). Questi domini risultano particolarmente compromessi nei soggetti con DOC-DC (che sembrano presentare iperattivazione del circuito CSTC durante questo tipo di compiti) tanto da poter considerare la compromissione dell'inibizione della risposta motoria un endofenotipo dei soggetti con questo spettro di disturbi (Chamberlain et al., 2007; Menzies et al., 2007);

- l'inflessibilità - rigidità cognitiva, che si declina in una generale incapacità di spostare il focus attentivo da pensieri intrusivi e rituali, con una tendenza a rimanere bloccati in circuiti cognitivi e comportamentali ripetitivi. Questa difficoltà sembra trovare una possibile spiegazione nella ridotta funzionalità connettiva riscontrata tra il nucleo caudato e la corteccia prefrontale ventrolaterale (Rogers et al., 2000). In questi soggetti risulta particolarmente compromessa la flessibilità cognitiva legata alle contingenze di una particolare situazione. Questa flessibilità si rifà ad una specifica forma di apprendimento, l'apprendimento inverso (*reversal learning*), che permette di sopprimere una risposta comportamentale automatica legata ad un determinato stimolo o alla sua ricompensa. La flessibilità cognitiva si lega a sua volta all'attività della corteccia orbitofrontale e, unitamente all'apprendimento inverso, risulta ipofunzionante nei pazienti con DOC-DC (Chamberlain et al., 2019);
- l'apprendimento di abitudini e routine patologiche che si consolidano come *pattern* comportamentali rigidi. Le compulsioni sono caratterizzate dalla persistenza di attività incongruenti rispetto alle contingenze ambientali prevalenti, senza un legame razionale con la finalità generale dell'azione. I soggetti con DOC-DC sono spesso pienamente consapevoli che i comportamenti compulsivi non hanno alcun ruolo o significato rispetto ai loro scopi e nonostante questa consapevolezza (*insight*) continuano a metterli in atto. Le compulsioni spesso vengono descritte come abitudini non volute e si consolidano mediante la ripetizione, fino a diventare rigide e automatiche. La compulsività si lega ad una tendenza del soggetto a mettere in atto azioni ripetute. Queste azioni si distinguono dai comportamenti finalizzati ad uno scopo, poichè sono svincolate da un nesso con gli esiti che ne derivano o con il contesto nel quale sono inserite. Questo "spostamento" (da azioni con uno scopo verso azioni routinarie) coinvolge le aree neurali della corteccia prefrontale ventromediale, il nucleo caudato e il circuito fronto-striatale (Fineberg et al., 2018);
- il disequilibrio tra azioni orientate ad uno scopo (*goal oriented*) e abitudini comportamentali nel processo decisionale. Come evidenziato nel punto precedente, le azioni e i comportamenti messi in atto dai soggetti con DOC-DC risultano prevalentemente fondate su abitudini comportamentali consolidate (Voon et al., 2015) (vs. azioni *goal oriented*). Le azioni orientate ad uno scopo sono caratterizzate dalla presenza di un modello interno che consente al soggetto di agire in un determinato ambiente fisico e relazionale, mettendo in atto strategie e decisioni caratterizzate da una certa quota di flessibilità e adattabilità (*model-based*). Diversamente, i comportamenti abituali (*model-free*) si fondano su informazioni ricavate da esperienze pregresse che sacrificano la flessibilità a favore di una maggiore efficienza percepita. Un disequilibrio nell'adozione di queste due strategie può legarsi alla presenza di disturbi psichiatrici caratterizzati da spettri di compulsività (Voon et al., 2020),

maggior vulnerabilità per il consolidamento di abitudini rigide, comportamenti compulsivi (presenti in vari disturbi: DOC, DUS, dipendenze comportamentali, disturbo del comportamento alimentare) (Van den Heuvel et al., 2016);

- disfunzioni sul versante mnemonico: particolarmente interessanti sono i risultati di un lavoro di meta-analisi di Bragdon e colleghi (2018) nel quale è stato rilevato che pazienti con sintomi collegati alla necessità di ordine e simmetria presentano performance di memoria ridotte e minore flessibilità cognitiva nei test specifici, mentre soggetti con sintomatologia legata al controllo presentano performance peggiori di memoria verbale.

Dal punto di vista neurobiologico, come evidenziato anche in diversi passaggi dell'elaborato, appare interessato il circuito cortico-striato-talamo corticale (CSTC). Nei soggetti con DOC-DC, risultano inoltre presenti sia una significativa disfunzione serotonergica (con un aumento dei livelli del principale metabolita della serotonina, l'acido 5-idrossindolacetico e ipersensibilità recettoriale post sinaptica) sia una alterazione a carico del circuito dopaminergico (Van Velzen et al., 2014).

Il circuito CSTC (che ha un ruolo importante nei processi cognitivi, mnemonici e affettivo-motivazionali) coinvolge traiettorie neurali dirette e indirette che proiettano dalle aree corticali specifiche alle sottoregioni dello striato e del talamo. Nelle vie dirette, un segnale eccitatorio glutamatergico proietta allo striato, inviando un segnale inibitorio alla parte interna del globo pallido. Ciò provoca la disinibizione del talamo e un aumento dell'effetto eccitatorio sulla corteccia. Nelle vie indirette, lo striato proietta un segnale inibitorio alla parte esterna del globo pallido e al nucleo subtalamico, inviando un segnale eccitatorio alla parte interna del globo pallido. In questo modo il percorso diretto funziona come un ciclo di feedback positivo auto-rinforzante e contribuisce all'inizio e al mantenimento dei comportamenti, mentre il percorso indiretto fornisce un meccanismo di feedback negativo, importante per l'inibizione dei comportamenti stessi (Van den Heuvel et al., 2016).

Diversi lavori hanno inoltre messo in evidenza l'importante ruolo del circuito sensomotorio nell'esordio ed evoluzione del DOC-DC (Shephard et al., 2021; Van den Heuvel et al., 2016). Il sistema sensomotorio è particolarmente rilevante nella comprensione dei sintomi tipici del DOC-DC, poiché gioca un ruolo chiave nel consolidamento di abitudini e nei processi di controllo inibitorio che sono, come visto, collegati all'incapacità di sopprimere pensieri e comportamenti intrusivi. Il sistema senso-motorio è inoltre connesso con l'insula e le strutture limbico-frontali coinvolte nei processi emotivi e di attribuzione di salienza a determinati stimoli (Shephard et al., 2021).

Nel recente lavoro di Bruin e colleghi (2023) è stata rilevata una ipoconnettività a carico del sistema sensomotorio in soggetti con DOC-DC. Nel medesimo articolo si evidenzia inoltre il potenziale ruolo di altri circuiti, tra cui le aree fronto-parietali e i network cerebellari.

Rispetto ai processi di apprendimento (che, come visto, risultano disfunzionali nei soggetti con DOC-DC) la corteccia prefrontale ventromediale gioca un ruolo decisivo poiché implicata nella mediazione di processi di apprendimento di segnali di pericolo o di sicurezza, integrati in uno specifico contesto. Disfunzioni a carico di questa area possono rappresentare una possibile spiegazione delle criticità riscontrate nei soggetti con DOC-DC sul piano della flessibilità cognitiva, con correlati ansiosi e persistenza di risposte abituali rigide e ripetitive.

In questi soggetti può quindi essere presente una attivazione disfunzionale della corteccia prefrontale ventromediale e dello striato dorsale che può portare ad una disregolazione dei normali comportamenti orientati ad uno scopo, con la conseguente creazione di abitudini che diventano comportamenti compulsivi consolidati, legati a paure ego-distoniche irrazionali (ossessioni) in funzione delle quali le compulsioni vengono a perpetuarsi (Fineberg et al., 2018).

2.4 Comorbidità

L' identificazione di disturbi psichiatrici concomitanti in soggetti affetti da DOC-DC è di centrale importanza clinica, al fine di pianificare il trattamento e la gestione del paziente nel percorso di presa in carico. I soggetti che presentano patologie psichiatriche concomitanti tendono infatti a manifestare un quadro patologico più severo e un maggior impatto del disturbo sul funzionamento generale e nelle attività quotidiane (Hofmeijer-Sevink et al., 2013).

Diversi tipi di disturbi psichiatrici possono presentarsi nei pazienti con DOC-DC. Tra questi: disturbi dello sviluppo, dell'umore, d'ansia, di personalità. Lavori recenti hanno inoltre esaminato le potenziali relazioni sul piano epidemiologico, clinico e psicopatologico tra il disturbo di personalità schizotipico, il disturbo di personalità ossessivo compulsivo e il DOC, sottolineando l'importanza di proseguire lungo questa area di ricerca (Attademo & Bernardini, 2020; Pozza et al., 2021).

Studi condotti negli Stati Uniti riportano tassi di prevalenza (nel corso di vita) di disturbo depressivo maggiore compresi tra 19% e 69% tra soggetti adulti con diagnosi primaria di DOC. Valori simili sono stati rilevati per disturbi d'ansia (22%-56%), presenza di tic (8%-32%) e disturbi psicotici (3%-14%) (Sharma et al., 2021).

Nel lavoro di metanalisi di Sharma e colleghi (2021)¹⁵ si rileva che la prevalenza di comorbidità psichiatriche in questi pazienti è simile tra campione pediatrico e adulti (rispettivamente 64% e 71%). Generalmente, la presenza di comorbidità si differenzia in base all'età dei soggetti e alla specifica fase del disturbo¹⁶.

Nei soggetti più giovani si rilevano disturbi nell'area del neurosviluppo (ADHD) e disturbi d'ansia (tratti temperamentali caratterizzati da ansia, evitamento, timidezza e inibizione comportamentale segnano l'esordio dell'evoluzione del disturbo).

Nei soggetti adulti si evidenziano comorbidità con disturbi dell'umore (prevalenza 48%), disturbo di personalità (35%) e, nello specifico, disturbo di personalità ossessivo-compulsiva (17%), a seguire disturbi d'ansia (32%), ADHD (16%), tic (14%), altre forme di DOC (14%), disturbo dello spettro autistico (6%).

La presenza di disturbi dell'umore concomitanti può essere determinata da un impatto secondario del DOC-DC che, nel corso del tempo, si caratterizza per pattern comportamentali connotati da evitamento, presenza di stati emotivi negativi, difficoltà e limitazioni nella vita quotidiana (Sharma et al., 2021).

La compresenza tra DOC-DC, disturbi dell'umore, disturbi d'ansia e del neurosviluppo, può essere plausibilmente spiegata da elementi di vulnerabilità trasversali sul piano genetico, temperamentale e neuropsicologico.

Va inoltre considerato che l'età di esordio del disturbo (che è spesso differente dall'età di rilevazione e diagnosi dello stesso) è un elemento importante che può influenzare il profilo di comorbidità e il percorso trattamentale della persona.

Un aspetto molto interessante evidenziato nel *position statement* a cura di Fineberg e colleghi (2020) riguarda il fatto che i disturbi concomitanti che emergono prima della manifestazione dei sintomi del DOC-DC influiscono sulla possibilità che il soggetto sviluppi ulteriori comorbidità. In uno studio riportato nel medesimo lavoro (che ha considerato un coorte di oltre 1000 soggetti con DOC) il disturbo da ansia di separazione precedeva l'esordio della sintomatologia DOC nel 17,5% dei soggetti e si associava ad una maggior frequenza lungo il corso di vita del disturbo post traumatico

¹⁵ Si tratta di un lavoro con risultati piuttosto robusti, ottenuti da una metanalisi che ha considerato 91 studi con un campione complessivo di 15.000 pazienti in età pediatrica (età media tra 11-15 anni) e adulta (età media tra 23-45 anni) con l'obiettivo di indagare la presenza di comorbidità psichiatriche nel corso di vita in soggetti con DOC.

¹⁶ Nei soggetti con DOC-DC le comorbidità sono "fase-specifiche" (Pallanti & Grassi, 2014).

da stress. L'ADHD precedeva il DOC nel 5% dei casi e si associava ad una maggior frequenza di uso di sostanze nel corso di vita (Mathis et al., 2013).

I disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo presentano numerose comorbidità anche con disturbi psichiatrici che coinvolgono deficit nel controllo degli impulsi, come i disturbi del comportamento alimentare, la dipendenza da sostanze e le dipendenze comportamentali (su tutte, il gioco d'azzardo patologico e l'uso patologico di internet). Questi disturbi sembrano, nel tempo, spostarsi lungo traiettorie psicopatologiche che si muovono tra due polarità (compulsione/impulsività) distinte ma in qualche modo tra loro connesse. In alcuni soggetti risulta infatti presente un passaggio da agiti impulsivi (guidati dalla propensione verso la ricompensa) a attività compulsive che si consolidano attraverso la ripetizione. Questo tema apre a riflessioni rilevanti, in funzione dei contenuti affrontati nell'elaborato, che troveranno maggior spazio di approfondimento nel terzo capitolo.

2.5 Trattamento

Il gold standard trattamentale per i pazienti adulti con diagnosi di DOC-DC è rappresentato dall'approccio psicoterapeutico e farmacologico (combinati o come monoterapie) (Fineberg et al., 2020; Skapinakis et al., 2016; Gava et al., 2007; Rosa-Alcazar et al., 2008) Figura 1.

La terapia farmacologica (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) è preferibile come primo approccio nei pazienti con disturbo marcato, in soggetti con comorbidità depressiva, nei pazienti ritenuti poco collaborativi in setting psicoterapeutico, nei casi in cui non sia attivabile un percorso psicologico. L'approccio psicoterapeutico con maggiori evidenze di efficacia è quello fondato sulla terapia cognitivo comportamentale (TCC) (Fineberg et al., 2020).

Nei soggetti con DOC e dismorfismo corporeo, le indicazioni di maggior efficacia prevedono la TCC basata sull'esposizione agli stimoli con prevenzione della risposta (*Exposure and Response Prevention* – ERP), mentre nel disturbo da accumulo TCC specifica per questo sottotipo di disturbo. Nei soggetti con diagnosi di tricotillomania, l'approccio cognitivo-comportamentale con maggiori evidenze di efficacia è quello basato sull'*Habit Reversal Training* (HRT), sull'*Acceptance and Commitment Therapy* (ACT), la terapia comportamentale dialettica (*DBT – Dialectical Behavior Therapy*.) e interventi focalizzati sulla riduzione dello stress. Nei pazienti con disturbo da escoriazione compulsiva sono indicati l'HRT e l'ACT (Fineberg et al., 2020). Figura 2.

La TCC generalmente prevede una attenta e scrupolosa analisi comportamentale del paziente al fine di identificare le situazioni che provocano ossessioni e sensazioni spiacevoli, per poi separare da queste le compulsioni o i comportamenti ansiosi.

L'ERP è tra gli interventi con maggiori evidenze di efficacia (Swierkosz et al., 2023; Morris et al., 2013) e prevede l'esposizione allo stimolo che genera ansia, mettendo in atto tecniche di prevenzione e contenimento dell'urgenza di attuare una risposta comportamentale compulsiva.

Solitamente la terapia necessita di periodi di tempo prolungati a causa della difficoltà dei pazienti nel riconoscere come sicure delle situazioni/stimoli percepiti rischiosi o potenzialmente pericolosi. Molto spesso può risultare efficace associare la terapia farmacologica per facilitare il raggiungimento di una sensazione di sicurezza nel setting di TCC/ERP. L'estinzione della paura (innescata da particolari situazioni-stimolo) può essere quindi raggiunta utilizzando anche strategie farmacologiche, cognitive o di neuromodulazione (Fineberg et al., 2018).

Rispetto ai dati sull'efficacia di questi interventi, si ritiene interessante la meta-analisi di Skapinakis e colleghi (2016) che ha considerato 54 trials (per un totale di 6652 soggetti considerati). Lo studio ha rilevato una maggior efficacia della monoterapia psicologica TCC associata a ERP, che risulta particolarmente raccomandata come primo trattamento, in pazienti sintomatici con disturbo di entità

moderata. Questo risultato è in linea con i dati rilevati anche in altre metanalisi (Ost et al., 2015¹⁷; Sanchez-Meca et al., 2014¹⁸) e in studi più recenti (Swierkosz et al, 2023).

Un limite rilevato nella metanalisi ha riguardato il fatto che la maggior parte dei trial considerati avessero incluso pazienti con DOC-DC in terapia con antidepressivi, che quindi ricevevano un trattamento farmacologico associato a quello psicologico. Un ulteriore limite riguarda la poca accessibilità della terapia CBT (in alcuni contesti, rispetto ai costi, rispetto ai territori e all'organizzazione dei Servizi) (Fineberg et al., 2018).

Lavori più recenti si focalizzano anche sulla identificazione di approcci terapeutici diversi per i pazienti resistenti al trattamento con TCC, tra cui: tecniche non invasive di neuromodulazione specifica dell'asse CSTC, stimolazione magnetica transcranica (rTMS) (è la tecnica più studiata), *deep brain stimulation* (Fineberg et al., 2020).

Con riferimento ad un target di pazienti più giovani, la TCC abbinata all'ERP rappresenta l'opzione terapeutica da privilegiare poichè ha alto grado di efficacia e accettabilità nei soggetti con età compresa tra 3-8 anni (Lewin et al., 2014) e nei soggetti giovani con importante storia clinica di DOC-DC.

Una particolare attenzione deve essere posta alla prevenzione della ricaduta che è maggiormente frequente nei pazienti con esordio precoce del disturbo, con una storia più lunga di patologia, con comorbidità o familiarità per DOC-DC e nei pazienti che accedono tardivamente ai Servizi (Stewart et al., 2004).

Risulta poi di fondamentale importanza intervenire precocemente, poichè i comportamenti abituali si rinforzano attraverso la ripetizione e dunque il disturbo diventa più difficile da trattare nel tempo (Gillan et al., 2016). Anche per questa ragione gli adolescenti rappresentano un target di soggetti da monitorare con attenzione (Fineberg et al., 2019).

¹⁷ Ost et al., 2015 hanno rilevato una significativa riduzione della sintomatologia dopo un percorso psicoterapeutico TCC/ERP, con una percentuale significativa di pazienti (42-52%) che ha raggiunto la remissione dei sintomi.

¹⁸ Sanchez-Meca et al., 2014 hanno rilevato un *effect size* ampio per TCC e TCC combinata con terapia farmacologica, mentre un *effect size* moderato per la monoterapia farmacologica.

Figura 1. Presentazione schematica dei principali trattamenti per i pazienti con DOC-DC (Swierkosz et al, 2023)

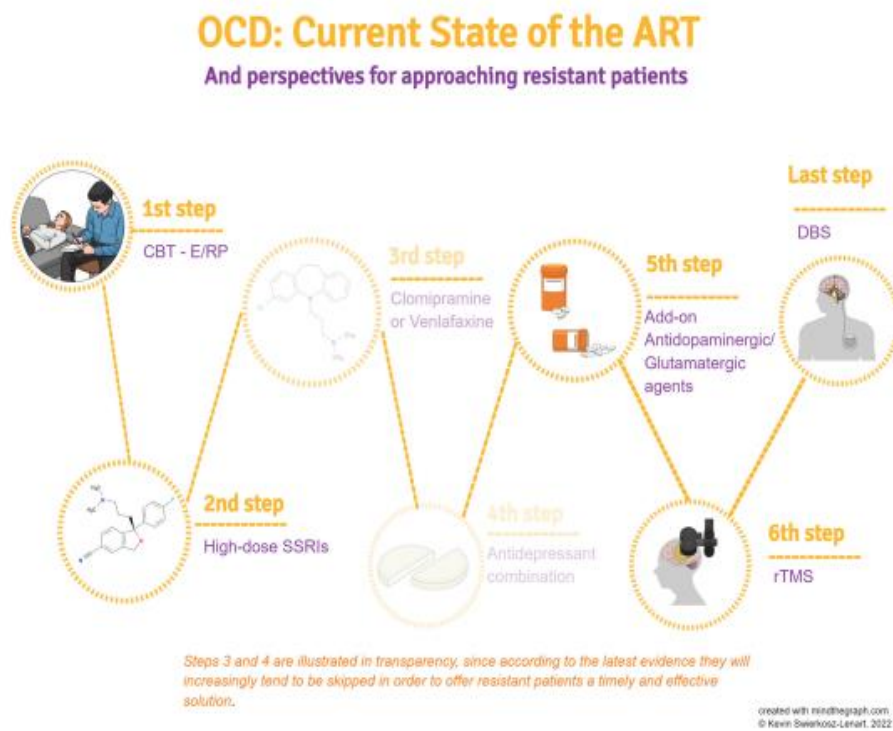


FIGURE 1
A schematic summary of the various treatment steps according to the best evidence in the literature.

Figura 2. Tabella presente nel lavoro di Fineberg et al., 2018 (adattata da Grant et al., 2014) con i principali trattamenti evidence based per i soggetti con DOC-DC.

Disorder	Rx	Psychotherapy	Other
OCD	SSRI	CBT with ERP	Cingulotomy
	Clomipramine	CBT+family therapy	Capsulotomy
	Adjunctiveantipsychotic (haloperidol, risperidone, quetiapine, olanzapine, aripiprazole)	ACT	Deep brain stimulation rTMS
BDD	SSRI	CBT with ERP	
	Clomipramine		
Hoarding Disorder	SSRI (in comorbid OCD) venlafaxine	CBT for hoarding	
Hair-pulling Disorder	Clomipramine	Habit reversal therapy	
	N-Acetyl Cysteine	ACT	
	Olanzapine	Dialectical BT Stress Reduction	
Skin picking Disorder	SSRI	Habit reversal therapy	
	N-Acetyl Cysteine	ACT-enhanced BT	

Figure 1. Evidence-based treatments for OCRDS. Adapted from Grant J, Chamberlain S, Odlaug B. Clinical Guide to OCRDs, Oxford, 2014a. Treatments with robust evidence of efficacy derived from randomized controlled trials of fair comparison are highlighted in bold black type. ACT, acceptance and commitment therapy; BDD, body dysmorphic disorder; BT, behavior therapy; CBT, cognitive behavior therapy; ERP, exposure and response prevention; OCD, obsessive compulsive disorder; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; Rx, Medication; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

2.6 DOC-DC: limiti, future prospettive di ricerca e implicazioni per la pratica clinica

Sono molteplici le aree oggetto di interesse e studio nell'ambito della cura, trattamento e intercettazione precoce dei disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo. Una quota considerevole dei lavori consultati si concentra sulle opportunità ma anche sui limiti tuttora presenti nelle proposte trattamentali rivolte a questo target di pazienti per i quali, come si è visto, la TCC rappresenta l'opzione trattamentale di elezione. Rimangono tuttavia ancora aperte alcune questioni legate all'applicazione della TCC, che devono essere attentamente considerate per incrementarne l'efficacia e l'applicabilità.

Un primo aspetto riguarda la valutazione dell'efficacia della TCC come monoterapia, che deve ancora essere valutata in modo chiaro (Fineberg et al., 2020) attraverso una rigorosa selezione dei pazienti da includere nei trial clinici dedicati. Secondo Skapinakis e colleghi (2016) va inoltre differenziato e valutato in modo più accurato l'effetto delle terapie farmacologiche rispetto all'intervento psicoterapeutico e l'efficacia di monoterapie rispetto al ricorso a terapie multiple, controllando e gestendo potenziali *bias*.

Un ulteriore elemento da considerare riguarda la difficile o scarsa accessibilità a setting di TCC in alcuni contesti e particolari aree territoriali. Nonostante infatti il trattamento TCC/ERP abbia una efficacia maggiore rispetto alla sola terapia farmacologica (Swierkosz-Lenart et al., 2023), in alcuni casi risulta scarsamente accessibile o difficilmente tollerabile dal paziente¹⁹. Alcune potenziali limitazioni alla permanenza in trattamento del soggetto sono: costi, difficoltà nell'adesione costante al percorso, timore rispetto all'ansia generata dal trattamento (Mancebo et al., 2011). Appare quindi importante che gli operatori si adoperino per ridurre queste limitazioni, aumentando le opportunità per i pazienti di intraprendere percorsi di presa in carico psicologica, con la possibilità di integrare la stessa con diversi approcci tra cui l'*acceptance and commitment therapy* (ACT) e la *mindfulness* (Swierkosz-Lenart et al., 2023). Unitamente a ciò vanno esplorati e testati protocolli di presa in carico rivolti ai pazienti resistenti al trattamento con TCC attraverso il riferimento a nuovi approcci farmacologici e trattamentali, anche attraverso l'utilizzo delle nuove tecnologie (Fineberg et al., 2020).

L'importanza di proporre interventi e trattamenti in linea con le più recenti evidenze si lega ad un altro tema di grande rilevanza, che riguarda l'implementazione di studi e lavori clinici in grado di produrre dati che possano supportare il lavoro nei setting clinici. In un recente lavoro, Reid e colleghi (2021) hanno rilevato che meno del 10% dei pazienti con DOC sta ricevendo trattamenti *evidence based* e che risulta sempre più necessario integrare la pratica clinica con la ricerca. Alcune suggestioni e indicazioni dai lavori consultati richiamano all'importanza di condurre studi RCT nei quali si ponga grande attenzione alla selezione e arruolamento del campione (Sachdev et al., 2017). Sharma e colleghi (2021) suggeriscono inoltre l'implementazione di studi prospettici multicentrici su un ampio numero di soggetti con strumenti condivisi al fine di monitorare l'esordio e lo sviluppo della comorbidità ed identificare potenziali fattori di rischio.

Una ulteriore linea di ricerca si concentra sulla necessità di effettuare studi longitudinali per misurare quanto la durata di tempo in cui disturbo non viene trattato impatti sul decorso neurobiologico. Questo anche con l'obiettivo di studiare i meccanismi biologici e patofisiologici della compulsività, intesa come dominio neuropsicologico transdiagnostico, per sviluppare nuove strategie di trattamento (Fineberg et al., 2018).

Sempre sul versante della ricerca, interessanti suggestioni arrivano da un lavoro di revisione condotto da Jansen e colleghi (2020) per quanto concerne la valutazione della cognizione sociale nei pazienti

¹⁹ Leeuwerik et al., 2019 hanno rilevato che, generalmente, circa il 15% dei pazienti rifiuta il trattamento di TCC, mentre la percentuale di soggetti drop out si avvicina al 16%.

con DOC-DC. Gli autori mettono in evidenza la presenza di diverse alterazioni in domini specifici legati a quest'area (quali la ricognizione degli stati emotivi e delle espressioni altrui) e più in generale di deficit nell'ambito della teoria della mente. I pazienti con DOC-DC presentano difficoltà nella regolazione emotiva e alterate reazioni in risposta a stimoli sociali. Nello studio viene messo in evidenza come sia estremamente importante implementare le ricerche in questo ambito al fine di potenziare le conoscenze sul disturbo sul versante neurocognitivo sociale.

Da una prospettiva più ampia, considerati anche gli elementi messi in evidenza nel capitolo, appare più che mai centrale il tema dell'intercettazione precoce dei soggetti con DOC-DC.

Frequentemente il disturbo ha origine in età giovanile, spesso si confonde con altre problematiche, viene sottostimato o non riconosciuto. Per questi motivi, la presa in carico presso i Servizi è spesso tardiva e i soggetti con queste problematiche si caratterizzano per lunghi periodi in cui il disturbo non viene trattato²⁰ (“*duration of untreated illness*”).

Un significativo impegno deve quindi essere riposto, su più livelli (tra tutti: in ambito educativo e nei servizi di cura) per attuare strategie di intercettazione e intervento precoce (Fineberg et al., 2020; Swierkosz-Lenart et al., 2023), anche attraverso l'uso di tecnologie innovative.

²⁰ In un lavoro del 2019, Dell'Osso e colleghi identificano un periodo medio di disturbo non trattato pari a circa sette anni.

CAPITOLO 3. ELEMENTI DI CONTINUITA' TRA DISTURBI CORRELATI A SOSTANZE E DISTURBI DELLO SPETTRO OSSESSIVO-COMPULSIVO

3.1 Per uno sguardo trasversale tra DUS e DOC-DC: alcune premesse

Nella sintetica disamina della letteratura condotta nei primi due capitoli si è cercato di identificare gli elementi di maggiore salienza e rilevanza per il DUS e il DOC-DC.

Nel primo capitolo il fenomeno delle dipendenze è stato inquadrato nelle sue caratteristiche principali, tenendo conto di differenze, come anche di assonanze tra i vari tipi di dipendenza (da sostanze, alcol e comportamentali). Nel secondo capitolo è stato approfondito il DOC-DC, attraverso una sintetica disamina della letteratura più recente.

La ricerca di elementi di continuità, su più versanti, tra i due disturbi ha guidato la stesura dei primi capitoli, che sono stati affrontati nell'ottica di mettere in luce gli aspetti cruciali per la descrizione dei disturbi in modo tale da far emergere potenziali aree di continuità. Questo, non con lo scopo di evidenziare aspetti di completa sovrapposizione tra i due disturbi, ma piuttosto con l'intento di approfondire la trasversalità intesa come ricerca di aree tematiche comuni da studiare.

I contenuti affrontati sono stati quindi funzionali alla identificazione di una serie di elementi comuni che possono avere un ruolo importante nella spiegazione di entrambi i disturbi.

Va precisato che in letteratura esistono pareri contrastanti in merito alla possibilità di rilevare effettive assonanze (sul piano sia neurobiologico che clinico) tra DUS (e, più in generale, dipendenze) e DOC-DC. I riferimenti in letteratura sono ancora non del tutto esaustivi, anche perchè si tratta di un tema non sufficientemente indagato o spesso affrontato in termini riduzionistici, contrapponendo l'impulsività del soggetto con dipendenza alla rigida compulsività del paziente con DOC-DC.

Nella stesura del presente capitolo si è cercato di approfondire i possibili elementi di continuità andando oltre possibili visioni riduzionistiche, anche alla luce del fatto che diversi autori hanno rilevato una serie di aree tematiche comuni, che meritano di essere identificate e approfondite.

Ciò, tenendo conto che è presente una significativa e frequente co-occorrenza tra i due disturbi, soprattutto nella popolazione maschile²¹ (Blom et al., 2011).

Alcuni autori, tra cui Fontenelle e colleghi (2012) sostengono la presenza di diverse aree di trasversalità per quanto concerne la prospettiva fenomenologica, la comorbidità, i circuiti neurali coinvolti e gli aspetti neurocognitivi, che a loro volta si declinano nei paradigmi comportamentali caratteristici. Sembra interessante la lettura fatta dai medesimi autori, secondo cui nel corso della loro evoluzione clinica, i due disturbi acquisiscano, ciascuno, alcune proprietà dell'altro²².

In questa sorta di continuum, un elemento che su tutti sembra avere un ruolo cruciale è rappresentato dal costrutto di "compulsione".

Le aree e i circuiti neurali coinvolti nella possibile spiegazione della compulsione (declinata nei due disturbi) potrà aprire ad una riflessione più ampia in merito alle basi neurocognitive implicate nella messa in atto di comportamenti compulsivi nei soggetti con DUS e DOC-DC. Questo consentirà di identificare altri costrutti che in relazione con il concetto di compulsione possono avere un ruolo importante nella descrizione di entrambi i disturbi. Ciò, fino ad arrivare ad un'ulteriore area rilevante

²¹ Lo studio di Blom et al. (2011) fa riferimento ad un ampio campione di pazienti (più di 7000 soggetti).

²² Gli autori parlano di "*compulsive impulses*" nei soggetti con DUS, e di "*impulsive compulsions*" nei pazienti con DOC-DC

di approfondimento che riguarda il rapporto tra la compulsione e il concetto di “controllo” nella manifestazione ed evoluzione del DUS e DOC-DC.

Sebbene la maggior parte degli studi che indagano la compulsione riguardino il DOC-DC (per cui il costrutto risulta l'elemento diagnostico *core*) diversi sono gli autori che ritengono che l'agito compulsivo trovi una sua significatività esplicativa anche in altri disturbi, come nelle dipendenze da sostanza e comportamentali (Figeo et al., 2016; Luscher et al., 2020; APA, 2014).

Nella revisione condotta da van den Heuvel e colleghi (2016) in merito ai circuiti neurali implicati nella compulsione, gli autori mettono appunto in evidenza che la stessa (definita come messa in atto di comportamenti ripetitivi, stereotipati e contrari alla propria volontà) possa rappresentare una caratteristica cruciale non solo del DOC-DC, ma anche del DUS e delle dipendenze in generale.

L'approfondimento del costrutto attraverso uno sguardo “trans-diagnostico” apre alla possibilità di evidenziare i principali elementi di continuità sul piano neurale nell'espressione comportamentale di atti compulsivi che originano da disequilibri a carico di specifici circuiti neurali.

Parimenti, la descrizione del paradigma comportamentale attraverso cui la compulsione viene espressa nei due disturbi chiamerà in causa domini quali lo stile di apprendimento, la motivazione e, non da ultimo, il grado di controllo esercitato dal soggetto sulle azioni compiute.

Il tema del controllo (o meglio, della perdita del controllo) appare, come detto, più che mai cruciale in relazione al fatto che le compulsioni rappresentano l'esito di un processo comportamentale abituale e routinario consolidato e di una ridotta attivazione di processi decisionali congrui con gli obiettivi e i contesti nei quali l'azione viene a svolgersi.

3.2 La compulsione come costrutto transdiagnostico centrale nel DUS e nel DOC-DC: elementi neurocognitivi comuni

I comportamenti compulsivi, come visto, si caratterizzano come azioni ripetitive e stereotipate effettuate sulla scorta di una sensazione di urgenza, al fine di evitare o allontanare sensazioni spiacevoli. Un ulteriore elemento di peculiarità è rappresentato dall'incapacità del soggetto di inibire la messa in atto di questi comportamenti, come esito di una ridotta o assente capacità di controllo sugli stessi (Figeo et al., 2016).

I circuiti neurali coinvolti nella messa in atto dell'agito compulsivo sono plastici e le scoperte legate ai dati provenienti da studi con neuroimmagini variano in base all'età dei soggetti reclutati, al tipo di disturbo e allo stadio di evoluzione dello stesso, alla presenza di comorbidità e ai trattamenti effettuati (van den Heuvel et al., 2016). Anche in considerazione di ciò, risulta evidente come il costrutto “compulsione” possa trovare differenti declinazioni, come anche diverse possibili origini a livello neurale, le quali non si escludono a vicenda, ma possono integrarsi e fornire letture esplicative più complesse (Everitt & Robbins, 2013).

Declinazione del concetto di compulsione nel DOC-DC e nel DUS

I comportamenti compulsivi rappresentano l'elemento distintivo dei disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo. Come descritto nel secondo capitolo gli stessi sono spiegati, a livello neurale, da alterazioni a carico del circuito cortico-striato-talamo corticale (CSTC), implicato nella processazione della ricompensa (Klanker et al., 2013; van den Heuvel et al., 2016), nella selezione delle azioni, nella formazione di abitudini e nel controllo motorio. L'attività del circuito CSTS gioca un ruolo importante anche nel riconoscimento di stimoli comportamentali significativi e nella selezione-regolazione delle risposte comportamentali orientate ad un obiettivo (Fineberg et al., 2018). Nei soggetti con DOC-DC si rileva una iperattivazione di questi circuiti, che coinvolgono il sistema senso-motorio, cognitivo e limbico.

Mentre per il DOC-DC è chiara la valenza e la significatività assunta dal costrutto, risulta evidente che (considerati gli obiettivi del presente elaborato) il tema della compulsione, declinata in riferimento al fenomeno della dipendenza patologica, merita uno spazio maggiore.

Diversi sono gli autori che hanno dedicato parte del loro lavoro di ricerca alla delineazione del processo patologico che parte dalla sperimentazione (più o meno controllata) di sostanze e alcol e che conduce ad un processo di dipendenza patologica cronica che determina la messa in atto di comportamenti compulsivi.

Tra questi autori, spiccano senza dubbio Everitt e Robbins che in diverse (e prestigiose) pubblicazioni hanno affrontato questo tema, attraverso una rigorosa definizione dei processi neurobiologici implicati in questo “spostamento” verso atteggiamenti compulsivi di ricerca²³ e uso di sostanze, in soggetti con DUS cronico (Luscher et al., 2020).

Gli autori descrivono un processo di evoluzione nella assunzione di sostanze che si delinea, nelle fasi iniziali, come comportamento attuato in vista di uno scopo, di una gratificazione (giungere ad una sensazione edonistica di piacere, come effetto di una determinata sostanza e/o compensare determinati stati emotivi). Nelle fasi iniziali il comportamento sembra essere sottoposto (con differenti margini di gradualità) al controllo e alla volontà della persona.

L’assunzione protratta e cronica di sostanze e alcol determina un mutamento della condotta del soggetto, che tende a mettere in atto comportamenti routinari di assunzione e ricerca della sostanza, spesso svincolati dalla spinta motivazionale legata alla gratificazione. In una ridotta porzione di soggetti queste abitudini evolvono, nelle fasi finali della dipendenza, in comportamenti compulsivi, privi di un obiettivo e spiegati in modo efficace da Everitt e Robbins come un passaggio dal “volere” la sostanza al “doverla assumere”. L’approdo ad atteggiamenti compulsivi è determinato, di fatto, dal consolidamento di abitudini comportamentali maladattive rispetto alle sostanze. Questo passaggio risulta spiegato da una modifica dei circuiti neurali attivati.

Similarmente a quanto rilevato nel DOC-DC, l’assunzione cronica di sostanze induce un disequilibrio nell’attività delle aree prefrontali (in particolare modo orbitofrontali) deputate al controllo esecutivo *top-down*²⁴ (Luscher et al., 2020). Questo disequilibrio si traduce in una ridotta capacità di coordinare le proprie azioni in funzione dell’obiettivo prefigurato, in una sostanziale incapacità di inibire comportamenti (Luscher et al., 2020) e in deficit nella capacità di presa di decisione (Bechara et al., 2001).

Di pari passo si osserva nei soggetti con DUS una maggior attivazione delle aree striatali, dapprima con il coinvolgimento delle aree ventrali e successivamente con una maggiore attivazione delle aree dorsali (il putamen infatti ha un volume maggiore nei soggetti con DUS) (Wong et al., 2006) che spiegano a livello neurale il passaggio da azioni volontarie ad abitudini e successivamente a compulsioni (Everitt & Robbins, 2005; 2013; Everitt et al., 2008). Studi condotti prevalentemente su soggetti con dipendenza da sostanze stimolanti evidenziano infatti la presenza di elevati punteggi nelle scale che misurano i comportamenti compulsivi legati alla sostanza (rituali comportamentali ossessivi-compulsivi) (Ersche et al., 2011).

Everitt e Robbins (2013) hanno messo in luce altri possibili elementi che contribuiscono allo sviluppo di compulsioni in soggetti con dipendenza, tra cui: il rinforzo motivazionale estremamente potente (desiderio, volontà di assumere la sostanza) esercitato dall’uso cronico, che va a incrementare soprattutto in presenza di determinati stimoli che inducono una sovra attivazione. In questo caso, la compulsione assume i connotati di manifestazione comportamentale di uno stato motivazionale

²³ Con il termine “compulsive drug seeking” vengono descritti i comportamenti di ricerca persistente delle sostanze o alcol, indipendentemente dai rischi potenziali o effettivi (Luscher et al., 2020).

²⁴ Come visto, alterazioni del funzionamento nelle aree prefrontali rappresenta sia un fattore predisponente per lo sviluppo di DUS, sia l’esito dello stesso.

potenziato. Le sostanze esercitano infatti un potente effetto “stimolo-risposta” in grado di creare e consolidare rapidamente routine e abitudini che “ruotano” attorno alle stesse.

Compulsioni: elementi neurocognitivi trasversali tra DUS e DOC-DC

In un interessante lavoro di Figeo e colleghi del 2016 vengono presentati i principali elementi neurocognitivi attraverso cui i comportamenti compulsivi si declinano in modo trasversale e, alle volte, con delle sovrapposizioni specifiche, tra DUS e DOC-DC. Tra questi, vengono identificati:

- alterazioni a carico del circuito della ricompensa (*reward*): possono in parte spiegare la compulsione nei DUS e DOC-DC, poiché contribuiscono a determinare la presenza di un repertorio comportamentale ristretto e il conseguente fallimento nel caso in cui il soggetto provi a passare a comportamenti maggiormente adattivi (*goal-directed*). Nei soggetti con DUS, si registra infatti una minor reattività dello striato quando reclutato da stimoli “sani” a causa del bias verso le sostanze; nei soggetti con DOC-DC ciò è altresì causato da un bias verso stimoli specifici.
- ruolo del rinforzo negativo: secondo Koob (2015) il rinforzo negativo ha un ruolo importante nell’evoluzione della dipendenza come comportamento compulsivo. La persona che sperimenta e utilizza le sostanze per la ricerca degli effetti psicofisici piacevoli, modifica nel corso del tempo i motivi legati alla dipendenza stessa, che sono maggiormente tesi all’evitamento di una sensazione di malessere fisico (astinenza) e/o psicologico (ansia, stress, depressione). Alcune persone con problemi di dipendenza riportano di non aver mai sperimentato gli effetti piacevoli delle sostanze (sono comuni infatti frasi quali “le sostanze non mi piacciono, ma non posso farne a meno”). L’utilizzo sembra finalizzato piuttosto alla gestione dello stress o all’evitamento di emozioni negative. In questo caso è presente il coinvolgimento del sistema definito “*anti-reward*” (collegato a emozioni negative o stress) e in particolare modo dell’amigdala. Il coinvolgimento di questi sistemi persiste nel tempo, generando una condizione di disforia cronica e aumentando il rischio di ricadere nell’uso di sostanze, alcol o comportamento di dipendenza²⁵ nel tentativo (compulsivo) di auto-medicare questa condizione non desiderata. In molti pazienti con DOC-DC, il rinforzo negativo rappresenta un importante fattore di innesco delle compulsioni, anche se in questi soggetti non sembra esserci il medesimo coinvolgimento dei circuiti *anti-reward* implicati nel DUS. Il rinforzo negativo è soprattutto presente nelle prime fasi della patologia e sembra poi evolvere e consolidarsi come atto abitudinario e, a tratti, impulsivo in risposta a determinati stimoli (Kashyap et al., 2012).
- ridotta sensibilità verso la “punizione”: nei soggetti che mettono in atto comportamenti compulsivi, sembra ridotta la capacità di avvertire le conseguenze negative (nei termini di danno psicofisico autoprocurato) derivanti dagli stessi. Questo, probabilmente a causa di una compromissione dei circuiti neurali che fungono da “sentinella” ai fini dell’evitamento di potenziali pericoli (in particolare dell’insula) con una conseguente minore consapevolezza delle conseguenze negative delle proprie azioni (in questo caso i meccanismi intaccati risultano più simili tra DOC-DC e GAP).
- inflessibilità cognitiva-comportamentale e compromissione del *reversal learning*: l’inflessibilità rappresenta un elemento chiave del DOC-DC, come anche del DUS e delle dipendenze comportamentali (Izquierado & Jentsch, 2012). Questa caratteristica sembra

²⁵ Il ruolo del rinforzo negativo è stato considerato anche per i soggetti con problemi di gioco d’azzardo patologico (Goudriaan et al., 2010).

spiegata, nei soggetti con DOC-DC, da una alterata attivazione della corteccia orbitofrontale durante lo svolgimento di compiti o prove di flessibilità cognitiva (Freyer et al., 2011). Anche pazienti con DUS e dipendenza comportamentale presentano ridotto volume della corteccia orbitofrontale e performance sottosoglia in compiti di flessibilità cognitiva (Izquierado & Jentsch, 2012). Difficoltà in questi domini sono inoltre state rilevate in soggetti con disturbo da gioco d'azzardo patologico (Goudriaan et al., 2006).

L'inflessibilità cognitivo-comportamentale si lega alla compromissione del *reversal learning* che costituisce un elemento chiave del DOC-DC, rilevato anche nei soggetti con DUS (Everitt & Robbins, 2013) a causa di una ridotta attivazione delle aree orbitofrontali. Izquierdo e Jentsch (2012) evidenziano che il *reversal learning* può essere considerato come un indicatore utile per misurare l'impulsività e la compulsività nei soggetti con dipendenza patologica.

- apprendimento di abitudini routinarie: la messa in atto di comportamenti routinari e abitudinari rappresenta uno degli elementi che contraddistinguono il funzionamento nei soggetti con DOC-DC, ma risulta ampiamente dimostrato in letteratura che i comportamenti compulsivi e reiterati sono presenti in numerosi modelli esplicativi delle dipendenze. Anche in questi soggetti l'apprendimento di abitudini si accompagna ad una diminuzione di comportamenti "*goal-directed*", ovvero attuati considerando obiettivi, ricadute e contesto di una azione specifica (Everitt et al., 2008). Come visto nel paragrafo precedente, studi condotti su animali indicano la progressione del disturbo nei termini di un passaggio da un uso di sostanze funzionale alla gratificazione a un consumo abituale e poi compulsivo. Questo processo si lega ad un passaggio sul piano neurobiologico dal coinvolgimento di aree ventrali a dorsali dello striato (Everitt & Robbins, 2005). Studi condotti su una popolazione di soggetti con problemi di dipendenza confermano la presenza di un disequilibrio tra comportamenti "*goal-directed*" e "*model-free*" e nel coinvolgimento dello striato ventrale (prima) e dorsale (successivamente) (Sjoerds et al., 2013). Questo passaggio (ventrale-dorsale) non sembra però costituire il substrato neurologico che determina la formazione di abitudini e compulsioni nei pazienti con DOC-DC. diversi substrati neurologici nella formazione delle abitudini tra DUS e DOC-DC.
- alterazione della connettività frontostriatale: una eccessiva connettività frontostriatale può rappresentare un comune substrato neurale della compulsività nei due disturbi. La compulsione è legata alla sensibilità verso la ricompensa e la punizione e questi domini risultano poi collegati a costrutti neurobiologici implicati nella dipendenza. Le disfunzioni a carico delle aree frontostriatali che contribuiscono a determinare le compulsioni possono essere trattate con neuromodulazione sia nei pazienti con DOC-DC che DUS e dipendenze comportamentali (Protasio et al., 2015).

3.3 Il paradigma comportamentale nel DOC-DC e nella dipendenza cronica: elementi trasversali

Le compulsioni, elemento clinico centrale nel DOC-DC, trovano una specifica collocazione nella comprensione e spiegazione del processo evolutivo della dipendenza nelle sue fasi di cronicizzazione (che, come visto, coinvolge una ridotta porzione di soggetti che sperimentano sostanze, alcol o dipendenze comportamentali).

La teoria di Everitt e Robbins (2013) e la teoria di Koob e Le Moal (2005), che costituiscono due tra le principali teorie sulla evoluzione della dipendenza cronica, assegnano un ruolo cruciale ai comportamenti compulsivi di ricerca e uso nella cronicizzazione del disturbo. Everitt e Robbins (2013) pongono, come visto, l'attenzione sul progressivo passaggio da forme di apprendimento

funzionali alla ricompensa (*reward based*) all'apprendimento di risposte abituali in presenza di specifici stimoli. La teoria di Koob e Le Moal (2005) enfatizza sul passaggio da una risposta comportamentale impulsiva (assunzione di sostanze/alcol e rinforzo positivo) ad un uso compulsivo cronico. Va precisato che nelle dipendenze comportali la compulsione è tuttora poco studiata, soprattutto se confrontata con altri costrutti, come quello di impulsività.

Si procederà ora con l'identificazione di una serie di elementi trasversali tra i due disturbi ritenuti particolarmente significativi nella descrizione del paradigma comportamentale degli stessi. Le aree tematiche identificate saranno sinteticamente discusse in riferimento al costrutto di compulsione, e in virtù degli elementi evidenziati sul piano neurocognitivo nel paragrafo precedente.

Si procede all'identificazione e riflessione per ciascuna area tematica:

- *il continuum "Impulsività'-Compulsione"*: quando si parla di compulsione e impulsività si tende a far riferimento a comportamenti con origini antitetiche, collocando l'atto impulsivo tra quei comportamenti tesi al soddisfacimento di un desiderio o alla conquista di una gratificazione, mentre gli atti compulsivi tra le azioni volte all'evitamento di sensazioni o vissuti negativi in riferimento a determinati stimoli.

Nell'ottica di identificare potenziali aree di trasversalità su un piano comportamentale, può diventare significativo pensare a questi concetti come a due costrutti multidimensionali che si dispongono in una sorta di continuum, come esito di processi decisionali maladattivi. Può quindi diventare utile una lettura che vada oltre un'interpretazione antitetica del rapporto tra compulsione e impulsività, al fine di comprendere il ruolo trans-diagnostico di entrambi i costrutti, nelle diverse patologie e nelle diverse fasi del disturbo stesso.

Con riferimento alle dipendenze patologiche, nei passaggi precedenti è stato brevemente descritto lo spostamento lungo questo continuum "impulsività-compulsione"²⁶ (Izquierdo & Jentsch, 2012; van den Heuvel et al., 2016). Seppur questa possibile evoluzione della dipendenza goda di solide evidenze scientifiche, una buona parte della letteratura sul DUS si concentra ancora quasi esclusivamente sul tema dell'impulsività. Questo poichè, senza dubbio, la presenza di tratti impulsivi rappresenta un forte elemento di vulnerabilità per lo sviluppo del disturbo e la sua cronicizzazione (dunque anche per il verificarsi di comportamenti compulsivi) (Everitt et al., 2008; Slutske et al. 2012); alti livelli di impulsività possono inoltre essere predittivi di un esordio precoce del problema di dipendenza (Jentsch & Taylor, 1999).

Più complessa, anche in virtù della scarsa disponibilità di dati in letteratura, appare la riflessione in merito alla possibile declinazione dell'impulsività in riferimento al DOC-DC. In un editoriale di Abramovitch & McKay, del 2016 gli autori hanno fortemente messo in discussione la possibilità di pensare al comportamento dei pazienti con DOC-DC in una cornice che consideri il costrutto di impulsività come utile ed esplicativo. Ciò probabilmente a causa delle manifestazioni comportamentali tipiche del DOC-DC, rigide, routinarie, inflessibili e prive di quegli elementi di rischio e imprevedibilità tipici degli atti impulsivi.

Risulta chiaro che, come esplicitato nel primo paragrafo, non è intenzione primaria l'identificazione di aree o elementi clinici di sovrapposizione completa tra i due disturbi, ma piuttosto l'elaborazione di una riflessione in merito a elementi trasversali, che possono dunque essere presenti in entrambi i disturbi con declinazioni e sfumature differenti. Proprio per tale motivo risulta fondamentale ampliare questa area tematica, tenendo conto delle differenze che permangono tra pazienti con dipendenza e soggetti con DOC-DC.

²⁶ L'impulsività si colloca nelle fasi iniziali, la compulsività nelle fasi di cronicizzazione della dipendenza.

-Dalle abitudini alla compulsione: il ruolo dei processi di apprendimento e della motivazione: nei primi capitoli si è approfondito quanto e come l'uso cronico di sostanze o alcol (da una parte) e le azioni compulsive messe in atto nel DOC-DC (dall'altra) abbiano un impatto significativo sulla memoria e sui processi di apprendimento anche in virtù di meccanismi di neuroplasticità e di rinforzo comportamentale che porta, attraverso la ripetizione, al consolidamento di tendenze comportamentali compulsive. La motivazione a perpetrare azioni compulsive è probabilmente imputabile ad un *bias* relativo alla salienza dello stimolo, sia nel DUS che nel DOC-DC (Everitt & Robbins, 2005). La reiterazione di determinate risposte comportamentali alla presenza di dati stimoli consente l'apprendimento e il consolidamento di azioni (nelle quali è presente una "svalutazione dell'obiettivo") attraverso la ripetizione stessa. Nei soggetti con DUS si verificano dei progressivi cambiamenti nel funzionamento dei circuiti neurali che mediano i processi di apprendimento tali per cui vengono rinforzate abitudini disfunzionali. Le stesse costituiscono un substrato funzionale alla manifestazione di comportamenti compulsivi (Luscher et al., 2020).

-La perdita di controllo nel comportamento compulsivo nel DUS e DOC-DC: la perdita del controllo sulle proprie azioni, ma prima ancora sulla volontà e sulla motivazione stessa che guida le scelte e i comportamenti, rappresenta senza dubbio un terreno comune di riflessione tra i due disturbi. Lo stesso rappresenta l'esito di due paradigmi comportamentali che seguono certamente traiettorie simili ma anche profondamente differenti. La perdita di controllo costituisce però un aspetto centrale in entrambi i disturbi ed è stato approfondito nelle prime parti dell'elaborato con le dovute specifiche. La riflessione si concentra ora su quali aspetti della perdita di controllo emergano in modo trasversale tra il DUS e il DOC-DC.

Se la compulsione diventa l'elemento transdiagnostico cruciale (Figeo et al., 2016), diventa possibile ipotizzare che proprio nel nesso tra la compulsione e la perdita del controllo possano essere rilevati ulteriori elementi di continuità.

Come visto, nell'atto compulsivo il comportamento viene depauperato e svincolato dalla tensione ad uno scopo e (spesso) si attua in controtendenza rispetto all'esito che produce. Il comportamento reiterato infatti non è neutro, poichè ha conseguenze negative per la persona. Nel DUS la ricerca di sostanze o alcol provoca danni fisici, psichici e sociali spesso irreparabili. Nel DOC-DC il comportamento reiterato espone il soggetto a difficoltà relazionali che causano una riduzione del benessere e del funzionamento generale. Nonostante ciò, questi comportamenti vengono ripetuti, anche nel caso in cui il soggetto abbia la consapevolezza del danno procurato (nel DUS il soggetto può sapere quanto e come le sostanze o l'alcol possano compromettere la sua salute, in alcuni casi si trova a perdere i propri riferimenti e certezze. Nel DOC-DC c'è la consapevolezza del meccanismo compulsivo all'interno del quale si è "bloccati"). In entrambi i casi la volontà e la consapevolezza del soggetto sembrano non poter impedire il fatto che i comportamenti compulsivi vengano messi in atto, come se gli stessi avessero, in un certo qual modo, una loro propria natura. E' proprio infatti la "natura" stessa del controllo esercitato sulle azioni specifiche e in relazione a dati stimoli che cambia (Gremel et al., 2016). Appare chiaro come la mancanza di controllo sul piano comportamentale sia interpretabile alla luce dei punti evidenziati in precedenza. Basti solo richiamare al fatto che, nel DUS, è evidente come una sovrattivazione in presenza di stimoli associati determini una maggior difficoltà a controllare il comportamento (Ferrario et al., 2005) e un ridotto controllo sulla performance comportamentale (Luscher et al., 2020). Everitt e colleghi (2008), a questo riguardo, utilizzano un termine molto significativo "*devolution*" che richiama proprio all'idea di una involuzione, di una regressione nella natura del comportamento attuato e, ancora prima, della motivazione che guida l'atto stesso.

La risposta comportamentale routinaria (*habitual responding*) non spiega da sola la persistenza e la perdita di controllo del soggetto: sembrano presenti altri fattori. Everitt e Robbins (2005) accostano il meccanismo sottostante allo sviluppo delle compulsioni nel DUS a quello presente nei soggetti con

DOC-DC che, sottolineano gli autori, sono caratterizzati da disfunzioni nelle medesime aree del circuito orbito-fronto-striatale. Gli stessi autori ipotizzano la presenza di una fonte di rinforzo negativo che mantiene e consolida il comportamento (Koob et al., 2004; Luscher et al., 2020). Il modo in cui questi sistemi interagiscono a livello neurale con gli stimoli che inducono il comportamento abituale rimane un tema di ricerca ancora aperto.

3.4 Discussione e conclusioni

Molteplici sono gli elementi di continuità rilevati, sia sul piano neuro-cognitivo che comportamentale. La sintesi degli elementi considerati porta ad evidenziare, sul piano delle funzioni neurocognitive coinvolte, una comune caratteristica di inflessibilità cognitiva e ridotte (o compromesse) capacità di controllo esecutivo e inibitorio presenti in entrambi i disturbi. Similmente a quanto rilevato nel DOC-DC, l'assunzione cronica di sostanze induce infatti un disequilibrio nell'attività delle aree prefrontali (in particolare modo orbitofrontali) deputate al controllo esecutivo *top-down* (Luscher et al., 2020). Questo disequilibrio si traduce in una ridotta capacità di coordinare le proprie azioni in funzione dell'obiettivo prefigurato, in una sostanziale incapacità di inibire comportamenti (Luscher et al., 2020) e in deficit nella capacità di presa di decisione (Bechara et al., 2001). Entrambi i disturbi presentano inoltre una elevata componente ereditaria.

Sul versante comportamentale i disturbi si caratterizzano per un pattern rigido e routinario, che prevede la messa in atto di atteggiamenti compulsivi (nel DUS presenti nella fase cronica) e la presenza di pensieri intrusivi che il soggetto non è in grado di controllare e moderare, anche in virtù di una iper sensibilizzazione verso specifici stimoli. In entrambi i casi le conseguenze delle compulsioni sul funzionamento generale sono importanti, con un maggior impatto (in termini di esposizione a situazioni di pericolo) nel DUS.

Si rende altresì necessario evidenziare che molti autori mettono in luce le numerose differenze presenti tra i disturbi, soprattutto per quanto concerne l'impossibilità di considerare l'impulsività comportamentale come tratto presente nei pazienti con DOC-DC (Abramovitch & McKay, 2016).

Va inoltre chiarito che, anche se ci sono prove di uno spostamento ventrale-dorsale alla base dello sviluppo di comportamenti compulsivi nel DUS, i risultati non sono ancora conclusivi e sembrano essere coinvolte anche interazioni più complesse tra circuiti neurali (van de Havel et al., 2016).

Su alcuni temi diversi autori richiamano inoltre alla necessità di ulteriori studi e riflessioni. Tra questi, si rendono necessarie maggiori indagini sul funzionamento del circuito del *reward* e sullo specifico (differente) impatto dello stesso nel DUS e nel DOC-DC.

Ancora, si rende necessario l'approfondimento della relazione tra i costrutti di compulsione e impulsività in un'ottica trans-diagnostica, considerando anche altri disturbi psichiatrici. Ciò, ampliando lo studio anche delle nuove dipendenze comportamentali tra cui il gioco d'azzardo, le abbuffate compulsive (Everitt & Robbins, 2013) e anche il disturbo da shopping compulsivo (Montemarano et al., 2023).

Alcuni nuovi temi oggetto di potenziali interessanti approfondimenti riguardano la possibilità di effettuare studi trans-diagnostici; questo proprio perchè la maggior parte della letteratura si basa su studi condotti su gruppi mono-diagnostici di pazienti confrontati con gruppi di controllo, ostacolando lo studio sulla sovrapposizione e sulla differenziazione tra disturbi correlati.

Secondo van de Havel e colleghi (2016) gli studi trans-diagnostici devono essere una priorità di ricerca, con l'obiettivo di eseguire meta e mega-analisi per risolvere problemi biomedici e di salute mentale, studiando i meccanismi generali legati ad alterazioni cerebrali nell'arco della vita e sotto l'influenza di fattori genetici, psicologici e ambientali.

Sul versante clinico-trattamentale la possibilità di aprire, in entrambi i disturbi, alla possibilità di utilizzo di nuove tecniche, come ad esempio il trattamento della compulsività con la neuromodulazione, appare piuttosto importante e significativo (Figeet et al., 2016). Alcuni autori suggeriscono inoltre una possibile continuità sul versante trattamentale tra DOC-DC e GAP (Blanco et al., 2009).

Dalla breve revisione condotta è inoltre possibile identificare almeno due temi che, in modo trasversale tra DUS e DOC-DC, diventano importanti su un piano di individuazione e intercettazione precoce del disturbo.

Da una parte, appare essenziale un attento monitoraggio di potenziali fattori di vulnerabilità e rischio nel corso dell'adolescenza, in entrambi i disturbi. Questo per diverse ragioni (evidenziate nei primi due capitoli) e proprio poichè il circuito cognitivo CSTC matura solo relativamente tardi durante l'adolescenza e fino alla prima età adulta (Arnsten & Rubia 2012). Per questo motivo gli individui più giovani sembrano essere più vulnerabili allo sviluppo di comportamenti compulsivi durante questa fase di sviluppo. Tale dato è avvalorato anche dalle meta analisi condotte sulla comorbidità tra DUS e DOC-DC, dove si evidenzia come la presenza di DUS in soggetti con diagnosi di DOC-DC si collochi quasi sempre in età giovanile. Risulta infatti possibile ipotizzare che i pazienti con DOC-DC utilizzino le sostanze come una strategia di *coping* maladattiva. (Sharma et al., 2021).

Un altro tema di grande rilevanza riguarda il nesso tra la regolazione emotiva e la messa in atto di comportamenti compulsivi. Diversi studi evidenziano che quando la regolazione delle emozioni²⁷ è compromessa, l'individuo è a rischio di sviluppare malattie mentali (Erk et al. 2010) come disturbi d'ansia, disturbi legati a dipendenza patologica (Fox et al. 2007) e disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo (Jacobs et al. 2012). Questo rappresenta, su più fronti, un tema di grande rilevanza che merita senza dubbio di essere approfondito sul piano della ricerca e sul versante clinico.

²⁷ Ovvero il processo di moderazione dell'impatto emotivo di un determinato pensiero o stimolo attraverso la reinterpretazione cognitiva (Gross 2013).

BIBLIOGRAFIA

- Abramovitch, A., McKay, D. (2016). Behavioral Impulsivity in Obsessive–Compulsive Disorder. *Journal of Behavioral Addictions*, 5(3), 395-397. <https://doi.org/10.1556/2006.5.2016.029>
- Albiero, P. (Cur.). (2021). *Il benessere psicosociale in adolescenza. Prospettive multidisciplinari*. Carocci.
- Albert, U., Manchia, M., Tortorella, A., Volpe, U., Rosso, G., Carpiniello, B. (2015). Admixture analysis of age at symptom onset and age at disorder onset in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*, 187(6), 188–196. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.045>
- American Psychiatric Association (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5*. Tr.it. Raffaello Cortina.
- Arnsten, A.F., Rubia, K. (2012). Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51(4), 356-367. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.005>
- Aron, A., Poldrack, R.A. (2005). The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1285– 1292. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.026>
- Asensio, S., Morales, J.L., Senabre, I., Romero, M.J., Beltran, M.A., Flores-Bellver, M., et al. (2016). Magnetic resonance imaging structural alterations in brain of alcohol abusers and its association with impulsivity. *Addict Biol*, 21(8), 962–971. <https://doi.org/10.1111/adb.12257>
- Attademo, L., Bernardini, F. (2020). Schizotypal personality disorder in clinical obsessive-compulsive disorder samples: a brief overview. *CNS Spectr.*, 26(5), 468–480. <https://doi.org/10.1017/S1092852920001716>
- Batalla, A. , Bhattacharyya, S., Yuecel, M., Fusar-Poli, P., Crippa, J.A., Nogue, S., Martin-Santos, R. (2013). Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: A systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One*, 8(2), e55821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055821>
- Bechara, A. et al. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*, 39(4), 376–389. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(00\)00136-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(00)00136-6)
- Belloch, A., Del Valle, G., Morillo, C., Carrió, C., Cabedo, E. (2009). To seek advice or not to seek advice about the problem: the help-seeking dilemma for obsessive-compulsive disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.*, 44(4), 257–264. <https://doi.org/10.1007/s00127-008-0423-0>
- Berridge, K.C., Robinson, T.E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol.*, 71(8), 670–679. <https://doi.org/10.1037/amp0000059>
- Blanco, C., Potenza, M.N., Kim, S.W., Ibáñez, A., Zaninelli, R., Saiz-Ruiz, J., Grant, JE. (2009). A pilot study of impulsivity and compulsivity in pathological gambling. *Psychiatry Res*. 167(1-2), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.04.023>
- Boedhoe, P.S. (2017) Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD: a worldwide meta- and megaanalysis. *Am J Psychiatry*, 174(1), 60–69. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020201>
- Bonino, S. (2005). *Il fascino del rischio negli adolescenti*. Giunti.

- Bragdon, L.B., Gibb, B.E., Coles, M.E. (2018). Does neuropsychological performance in OCD relate to different symptoms? A meta-analysis comparing the symmetry and obsessing dimensions. *Depress Anxiety*, 35(8), 761–774. <https://doi.org/10.1002/da.22785>
- Bressi, C., Invernizzi, G. (2017). *Psichiatria e psicologia clinica*. McGraw Hill.
- Bruin, W.B., Abe, Y., Alonso, P., Anticevic, A., Backhausen, L.L., Balachander, S., Bargallo, N., Batistuzzo, M.C., Benedetti, F., Bertolin Triquell, S., Brem, S., Calesella, F., Couto, B., Denys, D.A.J.P., Echevarria, M.A.N., Eng, G.K., Ferreira, S., Feusner, J.D., Grazioplene, R.G., Gruner, P., Guo, J.Y., Hagen, K., Hansen, B., Hirano, Y., Hoexter, M.Q., Jahanshad, N., Jaspers-Fayer, F., Kasprzak, S., Kim, M., Koch, K., Bin Kwak, Y., Kwon, J.S., Lazaro, L., Li, C.R., Lochner, C., Marsh, R., Martínez-Zalacain, I., Menchon, J.M., Moreira, P.S., Morgado, P., Nakagawa, A., Nakao, T., Narayanaswamy, J.C., Nurmi, E.L., Zorrilla, J.C.P., Piacentini, J., Picó-Pérez, M., Piras, F., Pittenger, C., Reddy, J.Y.C., Rodriguez-Manrique, D., Sakai, Y., Shimizu, E., Shivakumar, V., Simpson, B.H., Soriano-Mas, C., Sousa, N., Spalletta, G., Stern, E.R., Evelyn, Stewart, S., Szeszko, P.R., Tang, J., Thomopoulos, S.I., Thorsen, A.L., Tokiko, Y., Tomiyama, H., Vai, B., Veer, I.M., Venkatasubramanian, G., Vetter, N.C., Vriend, C., Walitza, S., Waller, L., Wang, Z., Watanabe, A., Wolff, N., Yun, J.Y., Zhao, Q., van Leeuwen, W.A., van Marle, H.J.F., van de Mortel, L.A., van der Straten, A., van der Werf, Y.D.; ENIGMA-OCD Working Group; Thompson, P.M., Stein, D.J., van den Heuvel, O.A., van Wingen, G.A. (2023). The functional connectome in obsessive-compulsive disorder: resting-state mega-analysis and machine learning classification for the ENIGMA-OCD consortium. *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02077-0>.
- Carmi, L., Fineberg, N., Ben Arush, O., Zohar, J. (2020). *Obsessive compulsive disorder*. In: Geddes J, Andreasen N, Goodwin G. editors. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press.
- Carretti, V., La Barbera, V. (Cur.). (2010). *Le dipendenze patologiche. Clinica e psicopatologia*. Raffaello Cortina Editore.
- Calado, F., Griffiths, M.D. (2016). Problem gambling worldwide: An update and systematic review of empirical research (2000-2015). *Journal Of Behavioral Addictions*, 5(5), 592-613. <https://doi.org/10.1556/2006.5.2016.073>.
- Ceceli, A.O., Bradberry, C.W., Goldstein, R.Z. (2022). The neurobiology of drug addiction: cross-species insights into the dysfunction and recovery of the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 276–291. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01153-9>
- Chamberlain, S., Solly, J., Hook, R., Vaghi, M., Robbins, T. (2019). Cognitive inflexibility in OCD and related disorders. In: Fineberg NA, Robin T. editors. *Future Trends In Obsessive-Compulsive And Related Disorders Research*. Berlin: Springer Publishing.
- Chamberlain, S.R., Menzies, L.A. (2009) Endophenotypes of obsessive-compulsive disorder: rational, evidence and future potential. *Expert Rev Neurother*, 9(8), 1133–1146. <https://doi.org/10.1586/ern.09.36>
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Menzies, L. A., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., et al. (2007). Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry*, 164(2), 335–338 <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.164.2.335>
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., Sahakian, B. J. (2006). Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am. J. Psychiatry*, 163(7), 1282–1284. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.7.1282>

- Chambers, C. D., Garavan, H., Bellgrove M. A. (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci. Biobehav.*, 33(5), 631–646. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.016>
- Cowlshaw, S., Merkouris, S., Dowling, N., Anderson, C., Jackson, A., Thomas, S. (2012). Psychological therapies for pathological and problem gambling. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008937.pub2>.
- Denys, D., van der Wee, N., Janssen, J., de Geus, F., Westenberg, H.G. (2004). Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 55(10), 1041-1045. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.023>
- Dell’Osso, B., Benatti, B., Grancini, B., Vismara, M., De Carlo, V., Ciriogliaro, G., et al. (2019). Investigating duration of illness and duration of untreated illness in obsessive compulsive disorder reveals patients remain at length pharmacologically untreated. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 23(4), 311–313. <https://doi.org/10.1080/13651501.2019.1621348>.
- Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res*, 137(1-2), 75–114. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(02\)00286-3](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00286-3)
- Di Chiara, G., Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(14), 5274–5278. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5274>
- Dittrich, W.H., Johansen, T., Fineberg, N.A. (2011). Cognitive assessment instrument of obsessions and compulsions (CAIOC-13) – a new 13-item scale for evaluating functional impairment associated with OCD. *Psychiatry Res*, 187(6), 283–290. DOI: [10.1016/j.psychres.2010.10.031](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.10.031)
- Eiland, L., Romeo, R.D. (2013). Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience*, 249(26), 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.048>
- Eisen, J.L., Phillips, K.A., Baer, L., Beer, D.A., Atala, K.D., Rasmussen, S.A. (1998). The Brown assessment of beliefs scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry*, 155(1), 102–108. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.1.102>
- Everitt, B.J., Robbins, T.W. (2016). Drug addiction: updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annu Rev Psychol*, 67(1), 23–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>
- Everitt, B.J., Robbins, T.W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev.*, 37(9), 1946-1954. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.010>.
- Everitt, B.J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J.W., Robbins, T.W. (2008). Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drugseeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 12(363), 3125–35. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0089>.
- Everitt, B.J., Robbins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 8(11), 1481–1489. <https://doi.org/10.1038/nn1579>
- Ersche, K.D., Barnes, A., Jones, P.S., Morein-Zamir, S., Robbins, T.W., Bullmore, E.T. (2011). Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence. *Brain*, 134(7), 2013-24. <https://doi.org/10.1093/brain/awr138>.
- Erk, S., Mikschl, A., Stier, S., Ciaramidaro, A., Gapp, V., Weber, B. et al. (2010). Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. *J Neurosci*, 30(47), 15726-15734. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1856-10.2010>

- Ferrario, C.R., Gorny, G., Crombag, H.S., Li, Y.L., Kolb, B. & Robinson, T.E. (2005). Neural and behavioral plasticity associated with the transition from controlled to escalated cocaine use. *Biol. Psychiatry*, 58(9), 751–759. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.046>
- Figeo, M., Pattij, T., Willuhn, I., Luijckes, J., van den Brink, W., Goudriaan, A., Potenza, M.N., Robbins, T.W., Denys, D. (2016). Compulsivity in obsessive-compulsive disorder and addictions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 26(5), 856-868. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.003>.
- Fineberg, N.A., Hollander, E., Pallanti, S., Walitza, S., Grünblatt, E., Dell'Osso, B.M., Albert, U., Geller, D.A., Brakoulias, V., Janardhan, Reddy, Y.C., Arumugham, S.S., Shavitt, R.G., Drummond, L., Grancini, B., De Carlo, V., Cinosi, E., Chamberlain, S.R., Ioannidis, K., Rodriguez, C.I., Garg, K., Castle, D., Van Ameringen, M., Stein, D.J., Carmi, L., Zohar, J., Menchon, J.M. (2020). Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: a position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *Int Clin Psychopharmacol.*, 35(4), 173-193. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000314>.
- Fineberg, N.A., Dell'Osso, B., Albert, U., Maina, G., Geller, D., Carmi, L., et al. (2019). Early intervention for obsessive compulsive disorder: an expert consensus statement. *Eur Neuropsychopharmacol*, 29(4), 549–565. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.02.002>.
- Fineberg, N.A., Apergis-Schoute, A.M., Vaghi, M.M., Banca, P., Gillan, C.M., Voon, V., Chamberlain, S.R., Cinosi, E., Reid, J., Shahper, S., Bullmore, E.T., Sahakian, B.J., Robbins, T.W. (2018). Mapping Compulsivity in the DSM-5 Obsessive Compulsive and Related Disorders: Cognitive Domains, Neural Circuitry, and Treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 21(1), 42-58. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx088>.
- Fineberg, N.A., Baldwin, D.S., Menchon, J.M., Denys, D., Grünblatt, E., Pallanti, S., Stein, D.J., Zohar, J. (2013). The obsessive compulsive and related disorders research network. Manifesto for a European research network into obsessive-compulsive and related disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 23, 561–568. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.06.006>
- Fontenelle, L.F., Oostermeijer, S., Harrison, B.J. (2012). Obsessive-Compulsive Disorder, Impulse Control Disorders and Drug Addiction. *Drugs*, 71(7), 827–840. <https://doi.org/10.2165/11591790-000000000-00000>
- Fox, H.C., Axelrod, S.R., Paliwal, P., Sleeper, J., Sinha R. (2007). Difficulties in emotion regulation and impulse control during cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend*, 89(2-3), 298- 301. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.12.026>
- Freyer, T., Klöppel, S., Tüscher, O., Kordon, A., Zurowski, B., Kuelz, A.K., Speck O, Glauche, V., Voderholzer, U. (2011). Frontostriatal activation in patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychol Med.*, 201(41), 207-216. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000309>.
- Fullana, M., Vilagut, G., Rojas-Farreras, S., Mataix-Cols, D., de Graaf, R., Demyttenaere, K., et al. (2010). Obsessive-compulsive symptom dimensions in the general population: results from an epidemiological study in six European countries. *J Affect Disord.*, 124(3), 291–299. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.11.020>
- Gava, I., Barbui, C., Aguglia, E., Carlino, D., Churchill, R., De Vanna, M., McGuire, H. (2007). Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005333.pub2>.
- Gillan, C.M., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., van den Heuvel, O., van Wingen, G. (2016). The role of habit in compulsivity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 26(5), 828–840. DOI: [10.1016/j.euroneuro.2015.12.033](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.033)

- Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., & van den Brink, W. (2006). Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction*, *101*(4), 534-547. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01380.x>.
- Goldstein, R.Z. & Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am. J. Psychiatry*, *159*(10), 1642–1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
- Gremel, C. M. et al. (2016). Endocannabinoid modulation of orbitostriatal circuits gates habit formation. *Neuron*, *90*(6), 1312–1324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.043>
- Hawken, E., Dilkov, D., Kaludiev, E., Simek, S., Zhang, F., Milev, R.. (2016). Transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of obsessive–compulsive disorder: a multisite study. *Int J Mol Sci.*, *17*(3), 420-430. <https://doi.org/10.3390/ijms17030420>
- Hellriegel, J., Barber, C., Wikramanayake, M., Fineberg, N.A., Mandy, W. (2016) Is “not just right experience” (NJRE) in obsessive-compulsive disorder part of an autistic phenotype? *CNS Spectr.*, *11*(1), 1–10.
- Hofmeijer-Sevink, M.K., Van Oppen, P., Van Megen, H.J., Batelaan, N.M., Cath, D.C., Van Der Wee, N.J.A., et al. (2013). Clinical relevance of comorbidity in obsessive compulsive disorder: the Netherlands OCD association study. *J Affect Disord.*, *150*(3), 847–854. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.014>
- Izquierdo, A., Jentsch, J.D. (2012). Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology*, *219*(2), 607-620. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2579-7>
- Kashyap, H, Fontenelle, L.F, Miguel, E.C., Ferrão, Y.A., Torres, A.R., Shavitt, R.G., FerreiraGarcia, R., Rosário, D., Yücel, M. (2012). ‘Impulsive compulsivity’ in obsessive-compulsive disorder: A phenotypic marker of patients with poor clinical outcome, *Journal of Psychiatric Research*, *46*(9), 1146–1152. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.022>.
- Kelly, T.M., Daley, D.C. (2013). Integrated treatment of substance use and psychiatric disorders. *Soc Work Public Health*, *28*(3-4), 388–406. <https://doi.org/10.1080/19371918.2013.774673>
- Kichuk, S.A., Torres, A.R., Fontenelle, L.F., Rosário, M.C., Shavitt, R.G., Miguel, E.C. et al. (2013). Symptom dimensions are associated with age of onset and clinical course of obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, *44*, 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.02.003>.
- Koob, G.F. (2015). The dark side of emotion: The addiction perspective, *European Journal of Pharmacology*, *15*(753), 73-87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.044>.
- Koob, G.F., Le Moal, M. (2005). Plasticity of reward neurocircuitry and the “dark side” of drug addiction. *Nat Neurosci.*, *8*(11), 1442–1444. <https://doi.org/10.1038/nn1105-1442>
- Koob, G.F. et al. (2004). Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, *27*(8), 739–749. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.11.007>.
- Kroll, D.S., Feldman, D.E., Wang, S.A., et al. (2020). The associations of comorbid substance use disorders and psychiatric conditions with adolescent brain structure and function: a review. *J Neurol Sci*, *418*, 117099-117130. DOI: [10.1016/j.jns.2020.117099](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117099)
- Kühn, S., Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs - a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *Eur J Neurosci*, *33*(7), 1318–26. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07590.x>

- Jacobs, M.L., Morelen, D., Suveg, C., Brown, Jacobsen, A.M., Whiteside, S.P. (2012). Emotional, behavioral, and cognitive factors that differentiate obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders in youth. *Anxiety Stress Coping*, 25(2), 229-237. <https://doi.org/10.1080/10615806.2011.571255>
- Jasinska, A.J., Stein, E.A., Kaiser, J., et al. (2014). Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: a survey of human neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 38, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.013>
- Jentsch, J.D., & Taylor, J.R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, 146(4), 373–390. <https://doi.org/10.1007/PL00005483>
- Jordan, C.J., Andersen, S.L. (2017). Sensitive periods of substance abuse: early risk for the transition to dependence. *Dev Cogn Neurosci*, 25, 29–44. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.10.004>
- Lees, B., Garcia, A.M., Debenham, J., et al. (2021). Promising vulnerability markers of substance use and misuse: a review of human neurobehavioral studies. *Neuropharmacology*, 187, 108500-108539. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108500>
- Leeuwerik, T., Cavanagh, K., Strauss, C. (2019). Patient adherence to cognitive behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Anxiety Disord.*, 68(4), 102135. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2019.102135>
- Lewin, A.B., Park, J.M., Jones, A.M., Crawford, E.A., De Nadai, A.S., Menzel, J., et al. (2014). Family-based exposure and response prevention therapy for preschool-aged children with obsessive-compulsive disorder: a pilot randomized controlled trial. *Behav Res Ther*, 56(1), 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.02.001>
- Lewis, C.R., Olive, M.F. (2014). Early-life stress interactions with the epigenome: potential mechanisms driving vulnerability toward psychiatric illness. *Behav Pharmacol*, 25(5-6), 341–351. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000057>
- Lüscher, C., Robbins, T.W. & Everitt, B.J. (2020). The transition to compulsion in addiction. *Nat Rev Neurosci*, 21(1), 247–263. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0289-z>
- Mahjani, B., Bey, K., Boberg, J., Burton, C. (2021). Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 51(13), 2247–2259. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001744>
- Mancebo, M., Eisen, J., Sibrava, N., Dyck, I., Rasmussen, S. (2011). Patient utilization of cognitive behavioral therapy for OCD. *Behav Ther.*, 42(3), 399–412. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2010.10.002>
- Mathis, M.A., Diniz, J.B., Hounie, A.G., Shavitt, R.G., Fossaluza, V., Ferrão, Y., Leckman, J.F., de Bragança Pereira, C., do Rosario, M.C., Miguel, E.C. (2013). Trajectory in obsessive-compulsive disorder comorbidities. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 23(7), 594-601. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.006>
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H., del Campo, N., et al. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, 130(12), 3223–3236. <https://doi.org/10.1093/brain/awm205>
- Meunier, D., Ersche, K.D., Craig, K.J., Forno, A. et al. (2012). Brain functional connectivity in stimulant drug dependence and obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage*, 59(2) 1461-1468. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.003>
- Miller, W.R., Rollnick, S. (2013). *Motivational Interviewing - Helping people change* (G.P. Guelfi, V. Quercia, A. Scamperle, Trad.). Guildford Press.
- Montemarano, V., Kim, H.S., Antony, M.M. (2023). A comparison of buying disorder to addictive and obsessive-compulsive disorders on impulsivity, compulsivity, and reward

- processing: A narrative review. *Curr Psychol*, 1-19. <https://doi.org/10.1007/s12144-023-05040-y>
- Morein-Zamir, S., Fineberg, N.A., Robbins, T.W., Sahakian, B.J. (2010). Inhibition of thoughts and actions in obsessive-compulsive disorder: extending the endophenotype? *Psychol Med*, 40(2), 263–272. <https://doi.org/10.1017/S003329170999033X>
 - Morris, S.H., Zickgraf, H.F., Dingfelder, H.E., Franklin, M.E. (2013). Habit reversal training in trichotillomania: guide for the clinician. *Expert Rev Neurother*, 13, 1069–77. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.827477>
 - Murray, C., Lopez, A. (1996). *The global burden of diseases: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Boston: Harvard School of Public Health.
 - Navarri, X., Afzali, M.H., Lavoie, J., Sinha, R., Stein, D.J., Momenan, R., Veltman, D.J., Korucuoglu, O., Sjoerds, Z., van Holst, R.J., Hester, R., Orr, C., Cousijn, J., Yucel, M., Lorenzetti, V., Wiers, R., Jahanshad, N., Glahn, D.C., Thompson, P.M., Mackey, S., Conrod, P.J. (2022). How do substance use disorders compare to other psychiatric conditions on structural brain abnormalities? A cross-disorder meta-analytic comparison using the ENIGMA consortium findings. *Hum Brain Mapp.*, 43(1); 399-413. DOI: [10.1002/hbm.25114](https://doi.org/10.1002/hbm.25114)
 - Nestler, E.J. (2014). Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 76 B:259–268. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.004>
 - Nestler, E.J. (2013). Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues Clin Neurosci.*, 15(4), 431–443. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.4/enestler>
 - Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol. Bull.*, 126(2), 220-246. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.2.220>
 - Öst, L., Havnen, A., Hansen, B., Kvale, G. (2015). Cognitive behavioral treatments of obsessive compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993- 2014. *Clin Psychol Rev.*, 40, 156–169. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.06.003>
 - Pacifici, R., Mastrobattista, L., Minutillo, A., Mortali, C. (2019). *Gioco d’azzardo in Italia: ricerca, formazione e informazione: risultati di un progetto integrato*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN 19/28).
 - Pallanti, S., Grassi, G. (2014). Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder comorbidity. *Expert Opin Pharmacother*, 15(8), 2543–2552. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.964208>
 - Paulus, M.P. (2022). Neural substrates of substance use disorders. *Curr Opin Neurol.*, 35(4), 460-466. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001077>.
 - Pavan, L. (Cur.). (2006). *Clinica Psichiatrica*. Cleup.
 - Pittenger, C. (2017). *Obsessive-Compulsive Disorder Phenomenology, Pathophysiology, and Treatment: Phenomenology, Pathophysiology, and Treatment*. Oxford: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780190228163.0.01.0001>
 - Pozza, A., Starcevic, V., Ferretti, F., Pedani, C., Crispino, R., Governì, G., et al. (2021). Obsessive-compulsive personality disorder co-occurring in individuals with obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry*, 29(2), 95–107. DOI: [10.1097/HRP.0000000000000287](https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000287)
 - Protasio, M.I., daSilva, J.P., Arias-Carrion, O., Nardi, A.E., Machado, S., Cruz, M.S. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat substance use disorders and compulsive behavior. *CNS Neurol Disord Drug Targets.*, 14(3), 331-340. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150318114043>.

- Ray, L.A., Meredith, L.R., Kiluk, B.D., Walthers, J., Carroll, K.M., Magill M. (2020). Combined Pharmacotherapy and Cognitive Behavioral Therapy for Adults With Alcohol or Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.*, 3(6), e208279. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8279>
- Redish, A.D. (2004). Addiction as a computational process gone awry. *Science*, 306(5703), 1944–1977. <https://doi.org/10.1126/science.1102384>
- Reghunandan, S., Fineberg, N.A., Stein, D.J. (2015). Pathogenesis. In: *Obsessive-compulsive and related disorders* (Stein D, Fineberg N, eds), 2nd ed, p13–35. New York: Oxford Psychiatry Library Series.
- Rehm, J., Gnam, W., Popova, S., Baliunas, D., Brochu, S., Fischer, B., Taylor, B. (2002). The costs of alcohol, illegal drugs, and tobacco in Canada. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 68, 886–895. <https://doi.org/10.15288/jsad.2007.68.886>
- Reid, J., Laws, K., Drummond, L., Vismara, M., Grancini, B., Mpavaenda, D. (2021). Cognitive behavioural therapy with exposure and response prevention in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Compr Psychiatry*. 106, 152223-1522236. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2021.152223>
- Rosa-Alcázar, A.I., Sánchez-Meca, J., Gómez-Conesa, A., Marín-Martínez, F. (2008). Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 28(8), 1310–1325. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.07.001>
- Rosario-Campos, M.C., Miguel, E.C., Quatrano, S., Chacon, P., Ferrao, Y., Findley, D., et al. (2006). The dimensional Yale-Brown obsessive-compulsive scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry*, 11(5), 495–504. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001798>
- Rosenthal, A., Ebrahimi, C., Wedemeyer, F., Romanczuk-Seiferth, N., Beck, A. (2022). The Treatment of Substance Use Disorders: Recent Developments and New Perspectives. *Neuropsychobiology*, 81(5), 451-472. <https://doi.org/10.1159/000525268>
- Ruscio, A.M., Stein, D.J., Chiu, W.T., Kessler, R.C. (2010). The epidemiology of obsessive compulsive disorder in the national comorbidity survey replication. *Mol Psychiatry*, 15(1), 53–63. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>
- Sachdev, R.A., Ruparelia, R., Reid, J.E., Mpavenda, D., Cinosi, E., Fineberg, N.A. (2017) Pharmacological Treatments for Obsessive Compulsive and Related Disorders - A Trans-Diagnostic Perspective. In: *A Transdiagnostic Approach to Obsessions, Compulsions and Related Phenomena* (Fontanelle L, Yucel M, eds), Chapter 17. Cambridge University Press.
- Sánchez-Meca, J., Rosa-Alcázar, A.I., Iniesta-Sepúlveda, M., Rosa-Alcázar, Á. (2014). Differential efficacy of cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Anxiety Disord*, 28(1), 31–44. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.10.007>
- Serpelloni, G., Bricolo F., Mozzoni M. (Cur.). (2006). *Elementi di Neuroscienze e Dipendenze*.
- Shaffer, H.J., Hall, M.N. (2002). The natural history of gambling and drinking problems among casino employees. *The Journal of Social Psychology*, 142(4), 405-424. <https://doi.org/10.1080/00224540209603909>
- Sharma, E., Sharma, L.P., Balachander, S., Lin, B., Manohar, H., Khanna, P., Lu, C., Garg, K., Thomas, T.L., Au, A.C.L., Selles, R.R., Højgaard, D.R.M.A., Skarphedinnson, G., Stewart, S.E. (2021). Comorbidities in Obsessive-Compulsive Disorder Across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychiatry*, 12, 703701. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.703701>

- Shephard, E., Stern, E.R., van den Heuvel, O.A., Costa, D.L.C., Batistuzzo, M.C., Godoy, P.B.G., et al. (2021). Toward a neurocircuit-based taxonomy to guide treatment of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, 26(9), 4583–4604. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-01007-8>
- Sjoerds, Z., de Wit, S., van den Brink, W., Beekman, A. J., Penninx, B. W. J. H., & Veltman, D. J. (2013). Behavioral and neuroimaging evidence for overreliance on habit learning in alcohol-dependent patients. *Translational Psychiatry*, 3(12), e337. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.107>.
- Slutske, W.S., Moffitt, T.E., Poulton, R., Caspi, A.. (2012). Undercontrolled temperament at age 3 predicts disordered gambling at age 32: a longitudinal study of a complete birth cohort. *Psychol Sci*, 23(5), 510-516. <https://doi.org/10.1177/0956797611429708>
- Skapinakis, P., Caldwell, D.M., Hollingworth, W., Bryden, P., Fineberg, N.A., Salkovskis, P., Welton, N.J., Baxter, H., Kessler, D., Churchill, R., Lewis, G. (2016). Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 3(8), 730-739. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30069-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30069-4).
- Stewart, S.E., Geller, D.A., Jenike, M., Pauls, D., Shaw, D., Mullin, B., Faraone, S.V. (2004). Long-term outcome of pediatric obsessive–compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 110(2), 4–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00302.x>.
- Swierkosz-Lenart, K., Dos Santos, J.F.A., Elowe, J., Clair, A.H., Bally, J.F., Riquier, F., Bloch, J., Draganski, B., Clerc, M.T., Pozuelo Moyano, B., von Gunten, A., Mallet, L. (2023). Therapies for obsessive-compulsive disorder: Current state of the art and perspectives for approaching treatment-resistant patients. *Front. Psychiatry*, 14, 1065812. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1065812>
- Tanabe, J., Regner, M., Sakai, J., Martinez, D., Gowin, J. (2019). Neuroimaging reward, craving, learning, and cognitive control in substance use disorders: review and implications for treatment. *Br J Radiol.*, 92(1101), 20180942-20180954. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180942>
- Taylor, S. (2011). Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clin Psychol Rev.*, 31(7), 1083–1100. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.06.007>
- Ungless, M.A., Whistler, J.L., Malenka, R.C., Bonci, A. (2001). Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*, 411, 583–587. <https://doi.org/10.1038/35079077>
- Üstün TB, Kostanjsek N, Chatterji S, Rehm J (2010). Measuring Health and Disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule WHODAS 2.0. Geneva: World Health Organization
- Van den Heuvel, O.A., van Wingen, G., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Chamberlain, S.R., Nakamae, T., et al. (2016). Brain circuitry of compulsivity. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 26(5), 810–827. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.005>
- Van Velzen, L.S., Vriend, C., de Wit, S.J., van den Heuvel, O.A. (2014). Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders. *Front Hum Neurosci*, 11(8), 419. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00419>
- Volkow, N.D., Boyle, M. (2018). Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *Am J Psychiatry*, 1(175), 729-740. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101174>

- Volkow, N., Li, T.K. (2005). The neuroscience of addiction. *Nat Neurosci*, 8(11), 1429–1430. <https://doi.org/10.1038/nn1105-1429>
- Volkow, N., (2004). Drug dependence and addiction, III: expectation and brain function in drug abuse. *Am J Psychiatry*, 161, 621. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.621>
- Voon, V., Baek, K., Enander, J., Worbe, Y., Morris, L., Harrison, N., Robbins, T., Rück, C., Daw, N. (2015). Motivation and value influences in the relative balance of goal-directed and habitual behaviors in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry*, 5(11), e670. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.165>
- Voon, V., Joutsa, J., Majuri, J. et al. (2020). The neurochemical substrates of habitual and goal-directed control. *Transl Psychiatry*, 10(1), 84. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0762-5>
- Whitaker, L.R., Degoulet, M., Morikawa, H. (2013). Social deprivation enhances VTA synaptic plasticity and drug-induced contextual learning. *Neuron*, 77(2), 335–345. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.022>
- Wong, D. et al. (2006). Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*, 31(12), 2716–2727. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301194>
- Xiao, P., Dai, Z., Zhong, J., Zhu, Y., Shi, H., Pan, P. (2015). Regional gray matter deficits in alcohol dependence: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Drug Alcohol Depend*, 153, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.030>
- Yu, C., McClellan, J. (2016). Genetics of substance use disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 25(1), 377–385. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2016.02.002>
- Yücel, M., Lubman, D.I., Solowij, N., Brewer, W.J. (2007). Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. *Aust NZJ Psychiatry*, 41(12), 957-968. <https://doi.org/10.1080/00048670701689444>.

SITI CONSULTATI

<https://www.epid.ifc.cnr.it/online-il-report-espad-italia-2021/>

https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3272