



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale
Dipartimento di Neuroscienze

Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione
Neuropsicologica

Tesi di laurea Magistrale

**Neuromodulazione della corteccia parietale posteriore
nell'Anoressia Nervosa: proposta di un protocollo iTBS
personalizzato e analisi di un single-case study**

Neuromodulation of the Posterior Parietal Cortex in Anorexia Nervosa: a
personalized iTBS protocol proposal and single-case study analysis

Relatrice:

Prof.ssa Elena Tenconi

Correlatrice:

Dott.ssa Valentina Meregalli

Laureanda: Sofia Baisi

Matricola: 2152595

Anno Accademico 2025/2026

ABSTRACT	1
CAPITOLO 1 : L'ANORESSIA NERVOSA	5
1.1 Fenomenologia e diagnosi del disturbo	5
1.2 Caratteristiche cliniche	7
1.3 Epidemiologia	8
1.4 Eziopatogenesi	9
1.5 Comorbidità psichiatriche e conseguenze dello stato protratto di malnutrizione	11
1.6 Il trattamento dell'anoressia nervosa	14
CAPITOLO 2 : STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA	16
2.1 Storia e principi fisici	16
2.2 Principi metodologici e parametri di stimolazione	19
2.2.1 Il setting clinico	19
2.2.2 La personalizzazione dello stimolo	19
2.3 Protocolli di stimolazione	22
2.4 Applicazioni cliniche della TMS nei disturbi psichiatrici	23
2.5 Applicazioni cliniche della TMS nell'Anoressia Nervosa: stato dell'arte e limiti attuali	26
2.6 Correlati neurobiologici dell'Anoressia Nervosa e razionale del nuovo target	28
2.6.1 La corteccia parietale posteriore come nodo d'elezione per un intervento di precisione	31
CAPITOLO 3 : RAZIONALE E OBIETTIVO DELLO STUDIO	35
CAPITOLO 4 : IL TRIAL CLINICO RANDOMIZZATO	39
4.1 Disegno sperimentale	39
4.2 Campione clinico e reclutamento	41
4.3 Protocollo di acquisizione Risonanza Magnetica	41
4.4 Protocollo di Neuromodulazione iTBS e Algoritmo di Targetizzazione Individualizzata	43
4.5 Misure di Outcome	46
4.5.1 Modulazione funzionale in Resting-State	46
4.5.2 Valutazione Clinica e Psichiatrica Indipendente	47
4.5.3 Scale Cliniche Auto-somministrate	47
4.5.4 Task Comportamentali	48
4.5.5 Valutazione Neuropsicologica	53
CAPITOLO 5 : SINGLE CASE STUDY	55

5.1	Presentazione del caso singolo	55
5.1.1	Localizzazione ed individuazione delle coordinate individualizzate	56
5.2	Risultati	56
5.2.1	Sicurezza e Tollerabilità	56
5.2.2	Decorso clinico e scale analogico-visive giornaliere (VAS)	57
5.2.3	Coinvolgimento del target corticale: modulazione della connettività funzionale in Resting-State	61
5.2.4	Caratterizzazione multimodale: risultati comportamentali e neuropsicologici	63
CAPITOLO 6 : DISCUSSIONE E CONCLUSIONI		67
6.1	Punti di forza, limiti dello studio e prospettive future	71
6.2	Conclusioni	75
BIBLIOGRAFIA		77

ABSTRACT

Introduzione

L'anoressia nervosa (AN) è un disturbo psichiatrico grave e complesso, caratterizzato da persistente restrizione alimentare, profonda alterazione della rappresentazione corporea ed elevati tassi di cronicizzazione e refrattarietà ai trattamenti convenzionali (American Psychiatric Association, 2013; Zipfel et al., 2015). I tradizionali protocolli di neuromodulazione tramite stimolazione magnetica transcranica (TMS), focalizzati sul potenziamento del controllo cognitivo *top-down* mediante stimolazione della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), hanno mostrato limiti evidenti nell'intercettare i sintomi centrali e impliciti della patologia (McClelland et al., 2016; Collantoni & Favaro, 2024). Nelle fasi avanzate di malattia, infatti, la restrizione alimentare si consolida in abitudini rigide e automatismi motori sostenuti dai circuiti fronto-striatali dorsali (Foerde et al., 2015; Steinglass & Walsh, 2016), mentre le distorsioni dello schema corporeo e dello spazio peripersonale si radicano a livelli multisensoriali difficilmente accessibili alla consapevolezza (Gadsby, 2017; Serino, 2019).

Scopi

In questo contesto, il presente lavoro propone un innovativo protocollo di neuromodulazione personalizzata tramite stimolazione theta burst intermittente (iTBS) mirata sulla corteccia parietale posteriore (PPC), individuata come snodo associativo d'elezione tra i circuiti multisensoriali della rappresentazione corporea e le reti fronto-striatali implicate nelle abitudini rigide (Meregalli et al., 2026). Il lavoro si articola successivamente nella presentazione teorico-metodologica di un trial clinico randomizzato (RCT) volto a validare tale approccio e, contestualmente, ad analizzare i risultati preliminari di uno studio su caso singolo (*single-case study*) per verificare la fattibilità, la sicurezza biologica, il *target engagement* e le modificazioni clinico-comportamentali indotte dal trattamento in una paziente con AN resistente al trattamento (Meregalli et al., 2026).

Metodi

La metodologia si articola nella definizione di RCT a gruppi paralleli, in doppio cieco e controllato con stimolazione *sham* su 34 pazienti adulte con AN, affiancato alla terapia standard (TAU) (Meregalli et al., 2026). Il protocollo prevede 20 sessioni di iTBS guidata da un algoritmo computazionale di targetizzazione individualizzata. In particolare, mediante risonanza magnetica funzionale a riposo (*rs-fMRI*), il bersaglio corticale nella

PPC viene identificato selezionando il nodo con la massima connettività con i network implicati nelle tendenze comportamentali implicite e nella rappresentazione corporea (Meregalli et al., 2026). La sicurezza e le variazioni sintomatologiche a breve termine vengono monitorate quotidianamente, prima e dopo ciascuna seduta, tramite scale analogico-visive (VAS), durante l'intero periodo di stimolazione. L'efficacia dell'intervento e la sua persistenza nel tempo vengono quantificate attraverso una batteria multidimensionale che integra valutazioni clinico-psichiatriche indipendenti in cieco, scale cliniche auto-somministrate, task comportamentali e impliciti (in realtà virtuale e su dispositivo mobile) e prove neuropsicologiche classiche, somministrate alla baseline (T0), al termine del ciclo di stimolazioni (T1) e a un *follow-up* di quattro mesi (T2). Le acquisizioni *rs-fMRI* sono condotte prima dell'inizio del trattamento (T0) e nella settimana immediatamente successiva alla sua conclusione (T1).

Risultati

L'applicazione preliminare del protocollo sul caso singolo ha dimostrato un'eccellente fattibilità e tollerabilità, in assenza di eventi avversi di rilievo di natura clinica e biologica. L'analisi fMRI ha documentato un effettivo coinvolgimento del bersaglio corticale (*target engagement*), evidenziando un incremento significativo della connettività funzionale tra il bersaglio parietale e il network di riferimento, raggiungendo valori paragonabili alla media di un gruppo di controllo sano. A tale modulazione di rete hanno fatto riscontro una contrazione e normalizzazione dei confini dello spazio peripersonale, una riduzione del bias implicito di avvicinamento al cibo ipercalorico, un netto recupero della flessibilità cognitiva al WCST e un graduale, seppur contenuto, incremento del BMI che ha consentito il passaggio da una fascia di gravità severa a moderata al *follow-up* a quattro mesi.

Conclusioni

Il presente lavoro di tesi contribuisce alla riflessione sullo sviluppo di interventi di neuromodulazione nell'AN, mostrando la plausibilità teorica, la solidità metodologica e la fattibilità biologica di un intervento *network-based* mirato sulla PPC. Rispetto ai tradizionali protocolli prefrontali, la scelta della PPC come bersaglio terapeutico individualizzato, identificato attraverso la connettività funzionale, offre una prospettiva innovativa, in quanto consente di agire sulle dimensioni implicite e automatizzate della patologia. I dati preliminari qui presentati forniscono una prima evidenza a supporto della sicurezza, del *target engagement* e della tollerabilità neurobiologica della

neuromodulazione parietale personalizzata guidata dalla connettività. Sebbene i risultati clinici e ponderali vadano interpretati con cautela, alla luce dei limiti intrinseci del disegno a caso singolo, essi sostengono la validità del paradigma proposto e motivano il completamento dell'RCT per chiarirne l'efficacia terapeutica definitiva e la durata degli effetti nel tempo.

CAPITOLO 1: L'ANORESSIA NERVOSA

1.1 Fenomenologia e diagnosi del disturbo

L'anoressia nervosa (AN) è un disturbo psichiatrico grave e persistente, caratterizzato da un'ampia costellazione di sintomi che possono colpire individui di ogni età, sesso, orientamento sessuale e origine etnica, sebbene le ragazze adolescenti e le giovani donne rimangano la categoria particolarmente a rischio (Zipfel et al., 2015). Il disturbo è caratterizzato da due elementi centrali e distintivi: la persistente restrizione dell'apporto calorico e le profonde alterazioni nell'esperienza del proprio corpo (American Psychiatric Association, 2013). Tali manifestazioni sono alimentate da un'intensa paura di aumentare di peso e da un'immagine corporea profondamente disturbata, fattori che motivano non solo la restrizione alimentare, ma anche altri comportamenti compensatori volti alla perdita di peso, come l'attività fisica eccessiva o le condotte di eliminazione. Nelle prime due edizioni del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-I e DSM-II), l'AN non si presentava ancora come categoria indipendente, bensì era considerata una reazione psicofisiologica o un sintomo di conflitti nevrotici più profondi. Nel 1973 Hilde Bruch pubblicò un libro intitolato *"Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa, and the Person Within"* in cui identificò nella distorsione dell'immagine corporea e nel senso di inefficacia personale, i nuclei patogenetici del disturbo. Queste osservazioni hanno portato all'inserimento, nel DSM-III, dell'anoressia nervosa come categoria dotata di criteri diagnostici specifici. L'attuale versione del Manuale Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) ha introdotto cambiamenti volti ad aumentare la sensibilità diagnostica e ridurre il ricorso alla categoria residua "Disturbi dell'Alimentazione Non Altrimenti Specificati" (EDNOS). Secondo il DSM-5, la diagnosi richiede la presenza concomitante di tre criteri principali:

- A. "Restrizione nell'assunzione di calorie in relazione alle necessità, che porta a un peso corporeo significativamente basso nel contesto di età, sesso, traiettoria di sviluppo e salute fisica. Il peso corporeo significativamente basso è definito come un peso inferiore al minimo normale oppure, per bambini e adolescenti, meno di quello previsto".

- B. “Intensa paura di aumentare di peso o di diventare grassi, oppure un comportamento persistente che interferisce con l’aumento di peso, anche se significativamente basso”.
- C. “Alterazione del modo in cui viene vissuto dall’individuo il peso o la forma del proprio corpo, eccessiva influenza del peso o della forma del corpo sui livelli di autostima, oppure persistente mancanza di riconoscimento della gravità dell’attuale condizione di sottopeso”.

Il DSM-5 ha introdotto una revisione terminologica e concettuale dei criteri diagnostici rispetto alle precedenti edizioni. In primo luogo, rispetto alla precedente soglia numerica del DSM-IV, che fissava il limite al di sotto dell'85% del peso ideale, il DSM-5 adotta un criterio più flessibile e individualizzato, tale per cui la condizione viene ora definita come un peso significativamente basso, inteso come un valore inferiore al minimo previsto per età, sesso e traiettoria di sviluppo, sia negli adulti, sia negli adolescenti e bambini. In secondo luogo, la diagnosi non richiede l’esplicita verbalizzazione della paura di ingrassare, bensì il clinico può ora basarsi sull'osservazione oggettiva di condotte persistenti che impediscono il recupero ponderale. Questa modifica è cruciale per includere pazienti con ridotta capacità di astrazione o scarsa consapevolezza di malattia (anosognosia), tipica dei soggetti più giovani che faticano a esplicitare le motivazioni del loro rifiuto alimentare. Infine, l'abolizione del criterio dell'amenorrea ha permesso di inquadrare correttamente quadri clinici altrimenti esclusi, come i pazienti di sesso maschile, le ragazze in età prepuberale o le pazienti che assumono terapie ormonali, pur manifestando l'intera costellazione sintomatologica del disturbo (Call et al., 2013). Il DSM-5 specifica anche il livello di gravità attuale del disturbo, basandosi sul BMI dell'individuo, definendola: lieve ($BMI \geq 17 \text{ kg/m}^2$), moderata ($16-16,99 \text{ kg/m}^2$), grave ($15-15,99 \text{ kg/m}^2$) ed estrema ($BMI < 15 \text{ kg/m}^2$). A livello clinico, la diagnosi deve anche specificare tra due sottotipi principali: il tipo *restrittivo*, in cui la perdita di peso è ottenuta principalmente attraverso il digiuno, la dieta e/o l'attività fisica eccessiva, e il tipo *con abbuffate/condotte di eliminazione* (purgativo), in cui si verificano episodi ricorrenti di abbuffate seguiti dall'uso regolare di metodi compensatori come vomito autoindotto o abuso di lassativi. Infine, i criteri più recenti contemplano anche la diagnosi di "Anoressia Nervosa Atipica", che si applica agli individui che soddisfano tutti i criteri comportamentali e cognitivi per l'AN (inclusa una significativa perdita di peso e schemi

mentali patologici), ma il cui peso attuale rientra ancora all'interno di parametri normali o superiori alla norma (American Psychiatric Association, 2013).

1.2 Caratteristiche cliniche

L'AN si caratterizza per un complesso quadro di manifestazioni comportamentali e cognitive che interagiscono sinergicamente per innescare e mantenere la patologia (APA, 2013).

Sul piano comportamentale, la sintomatologia più evidente è rappresentata dalla restrizione calorica, che si traduce nell'evitamento sistematico di intere categorie di cibi, come grassi o carboidrati; a questo regime alimentare si associano frequentemente rituali alimentari, ovvero quei comportamenti ossessivi legati al consumo e alla preparazione dei pasti, quali tagliare il cibo in pezzi minuscoli, separare le pietanze nel piatto, masticare un numero prefissato di volte, prolungare esageratamente i tempi del pasto o, in alcuni casi, nascondere o buttare via il cibo (Calugi et al., 2019). Un aspetto psicopatologico fondamentale dell'AN è il disagio verso il proprio corpo e le distorsioni percettive legate all'immagine corporea. Molte ricerche confermano che i pazienti sovrastimano le proprie dimensioni corporee, percependosi come in sovrappeso pur essendo sottopeso (Gardner & Brown, 2014; Hagman et al., 2015). Tale distorsione si riflette in un'altra condotta patologica centrale, il *body checking*, ovvero un insieme di comportamenti di controllo ripetitivi (ad esempio, pesarsi di continuo, specchiarsi ossessivamente, misurare le circonferenze corporee o confrontarsi con gli altri) che finisce per esacerbare l'insoddisfazione per il proprio corpo e mantenere la restrizione calorica (Shafran et al., 2004; Lavender et al., 2013). Inoltre, fino all'80% dei pazienti manifesta un'iperattività fisica di natura compulsiva (irrequietezza motoria ed esercizio fisico eccessivo), finalizzata allo scopo di controllare il peso e alleviare i sensi di colpa legati all'alimentazione (Davis et al., 1997). Questo esercizio eccessivo si trasforma in un obbligo che viene mantenuto ignorando le gravi conseguenze negative sulla salute fisica (Achamrah et al., 2016).

Dunque, dal punto di vista cognitivo, l'AN è dominata da un'intensa e pervasiva paura di ingrassare, associata a una profonda distorsione dell'immagine e dello schema corporeo (APA, 2013). Quest'ultima alterazione porta i pazienti a sovrastimare le proprie dimensioni e a percepirsi in sovrappeso nonostante un'evidente cachessia (Gardner &

Brown, 2014; Hagman et al., 2015). I pazienti con AN presentano un profilo neuropsicologico caratterizzato da specifici deficit che favoriscono l'insorgenza e la persistenza del disturbo. In particolare emerge rigidità cognitiva (con difficoltà nel *set-shifting*), che ostacola il cambiamento dei propri schemi mentali e comportamentali (Roberts et al., 2013; Tchanturia et al., 2013); debole coerenza centrale, ossia una tendenza a focalizzarsi in modo eccessivo sui minimi dettagli (come le presunte imperfezioni fisiche) con conseguente incapacità di elaborare l'informazione nel suo contesto globale (Miles et al., 2020; Tenconi et al., 2010), un ulteriore deficit del quadro neuropsicologico è rappresentato dal perfezionismo clinico ed elevata inflessibilità, che impongono il raggiungimento di standard irrealistici ed estenuanti (Tchanturia et al., 2013).

A livello emotivo e relazionale, emergono difficoltà nel processamento socio-emotivo, nella gestione affettiva e in una limitata teoria della mente (Zipfel et al., 2015). Nelle fasi precoci del disturbo, tale profilo è frequentemente complicato da un marcato diniego della patologia e scarso *insight*, tali per cui il paziente non riconosce la serietà della propria condizione clinica e nega la necessità di interventi terapeutici (Konstantakopoulos et al., 2011). Queste distintive peculiarità cognitive, integrate con tratti di personalità come nevroticismo elevato e scarsa autostima, creano il terreno fertile per l'elevatissima comorbidità con altri disturbi psichiatrici, soprattutto ansia, depressione e disturbo ossessivo-compulsivo (Clemente-Suárez et al., 2023).

1.3 Epidemiologia

L'AN è tra i disturbi psichiatrici e del comportamento alimentare più gravi a livello globale, con una prevalenza stimata intorno allo 0,4% tra le donne e allo 0,1% tra gli uomini. Considerando l'intera vita - *lifetime prevalence* – il tasso sale a 1,4% nelle donne e a 0,2-0,3% negli uomini, con un rapporto maschi-femmine di circa 1:10, probabilmente sottostimato a causa dello stigma diagnostico maschile (Galmiche et al., 2019; Clemente-Suárez et al., 2023). I tassi di incidenza oscillano da 0,5 a 318,9 nuovi casi nuovi ogni 100.000 donne-anno, risultando più elevati nei campioni comunitari rispetto a quelli clinici data la scarsa propensione all'accesso terapeutico (Martínez-González et al., 2020; Treasure et al., 2015). Colpisce soprattutto in giovane età, per cui l'esordio si concentra nel 90% dei casi tra i 13 e i 20 anni (picco a 15-16 anni, già dai 12 anni), con prevalenza

specifica dello 0,3-0,5% tra i 12 e i 24 anni e un trend verso età sempre più precoci (Smink et al., 2012). Studi recenti evidenziano un incremento significativo delle diagnosi – in particolare tra le adolescenti sotto i 15 anni e post-pandemia COVID-19 – marcato soprattutto nella popolazione femminile; inoltre viene osservata una concentrazione maggiore nei Paesi occidentali industrializzati influenzati da stereotipi estetici di magrezza (contro una quasi assenza nelle società in via di sviluppo) e un impatto globale che aggrava lo stato di salute di oltre 3 milioni di persone annualmente (van Eeden et al., 2021; Taquet et al., 2021; Favaro et al., 2019; Clemente-Suárez et al., 2023).

1.4 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi dell'AN è concettualizzata come un processo complesso e multifattoriale, derivante dall'interazione di fattori predisponenti, precipitanti e perpetuanti (o di mantenimento) di natura genetica, neurobiologica, ambientale e psicosociale (Garner, 1993; Favaro & Sambataro, 2021).

La vulnerabilità di base è determinata da fattori predisponenti di natura genetica, tale per cui il rischio di sviluppare AN risulta fino a quattro volte maggiore tra i familiari di primo grado di pazienti affetti dal disturbo, mentre le donne con parenti stretti colpiti presentano una probabilità 11 volte superiore rispetto a chi non ha consanguinei malati (Yilmaz et al., 2015). Gli studi sui gemelli stimano l'ereditabilità dell'AN tra 0,48 e 0,74, suggerendo che fino al 74% della variabilità fenotipica del disturbo possa essere attribuita a fattori genetici (Zipfel et al., 2015). Altre evidenze sul coinvolgimento dei fattori genetici, provengono da studi su vasta scala di genetica molecolare; in particolare uno studio *genome-wide*, condotto su 16.992 pazienti con AN ha identificato otto loci significativi e rilevato correlazioni genetiche non solo con altri disturbi psichiatrici (quali, schizofrenia, depressione, disturbo ossessivo-compulsivo e ansia), ma anche con livelli di attività fisica e caratteristiche metaboliche, lipidiche e antropometriche, suggerendo una nuova concettualizzazione del disturbo in una chiave metabolico-psichiatrica (Watson et al., 2019). La predisposizione genetica interagisce con fattori del neurosviluppo ed epigenetici che emergono precocemente nella vita. In particolare, rischi ambientali iniziali – come complicanze ostetriche e perinatali, prematurità, malnutrizione prenatale o esposizione intrauterina a infezioni virali – possono alterare la programmazione dei meccanismi dell'appetito con conseguenze durature lungo l'intero arco della vita (Favaro

et al., 2006; Woerwag-Mehta & Treasure, 2008). Dal punto di vista socioculturale, fattori quali l'emarginazione sociale, i maltrattamenti subiti nell'infanzia e le forti pressioni genitoriali giocano un ruolo chiave. A questi si aggiunge lo svolgimento di professioni o attività sportive che richiedono standard estetici rigorosi e una costante attenzione alla forma fisica (Arcelus et al., 2014). L'insorgenza del disturbo è ulteriormente favorita da caratteristiche psicologiche premorbose, riscontrabili già nell'infanzia. Secondo Kaye et al. (2004), tratti come il perfezionismo, l'affettività negativa e tendenze ossessive o ansiose costituiscono infatti fattori di suscettibilità cruciali.

Su questa base predisponente agiscono i fattori precipitanti, di natura ambientale e psicosociale, come eventi di vita avversi, traumi o la forte pressione socioculturale, tipica delle società occidentalizzate, verso l'ideale di magrezza (Kring et al., 2017). Tali stressor spingono frequentemente l'individuo a iniziare una dieta ipocalorica rigida, che agisce come vero e proprio fattore di innesco, tipicamente durante il delicato periodo di vulnerabilità della pubertà e dell'adolescenza (Woerwag-Mehta & Treasure, 2008).

Una volta avviata la restrizione calorica, il disturbo viene cronicizzato da una serie di fattori perpetuanti (o di mantenimento) neurobiologici e cognitivi. Dal punto di vista biologico, la prolungata malnutrizione causa alterazioni neuroendocrine – in particolare nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente aumento del cortisolo - e squilibri nei circuiti neurotrasmettitoriali di serotonina e dopamina, che alterano in modo persistente il senso di gratificazione e la regolazione dell'appetito. Queste modificazioni biologiche si intrecciano con fattori psicologici e sociali di mantenimento, tra cui l'aumento della rigidità cognitiva, l'ansia sociale, l'estremo isolamento e l'impatto delle dinamiche familiari (Woerwag-Mehta & Treasure, 2008).

Aetiology of anorexia nervosa			
	Physical	Psychological	Social
Predisposing	Genes Epigenetic effects Obstetric complications Prematurity Feeding difficulty in infancy HPA axis deficits	OCD/OCPD Anxiety disorders Avoidant coping style Cognitive deficits Negative self-evaluation Low self-esteem	Isolation Occupation (e.g. athlete, ballet dancer) Abuse Overprotective parenting Attachment difficulties
Precipitating	Puberty	Stress Dieting	Life events Cultural values
Perpetuating	GI changes Low 5HT Low dopamine Low BDNF Altered HPA axis Low leptin, adiponectin	OCD/OCPD Cognitive changes (e.g. increased rigidity) Anxiety Depression	Family dynamics High expressed emotion/criticism Social isolation

BDNF, brain-derived neurotrophic factor; GI, gastrointestinal; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; OCD, obsessive-compulsive disorder; OCPD, obsessive-compulsive personality disorder.

Figura 1, Woerwag-Mehta & Treasure, 2008

1.5 Comorbidità psichiatriche e conseguenze dello stato protratto di malnutrizione

L'AN si distingue per l'elevata incidenza di comorbidità psichiatriche, che non solo complicano il decorso della malattia, ma ne influenzano profondamente la gestione terapeutica e la prognosi a lungo termine. La letteratura ha riscontrato che tra il 55% e il 95% delle persone con un disturbo dell'alimentazione riceve una diagnosi psichiatrica aggiuntiva nel corso della vita e tali condizioni non si limitano alla fase acuta del disturbo, ma tendono a persistere anche dopo la remissione clinica e il recupero ponderale (Jagielska & Kacperska, 2017; Hambleton et al., 2022). Tra le comorbidità più frequenti nell'AN emergono i disturbi d'ansia e quelli dell'umore. I disturbi d'ansia sono i più comuni, con tassi fino al 62% dei casi, e in molti pazienti precedono addirittura l'esordio dell'AN, agendo come possibili fattori di vulnerabilità. La depressione maggiore, d'altro canto, colpisce oltre il 50% delle persone con AN nel corso della vita (Swinbourne & Touyz, 2007; Jagielska & Kacperska, 2017). Di grande rilievo è anche il legame con lo spettro ossessivo-compulsivo, per cui è stato mostrato che circa il 50% dei pazienti mostra sintomi premorbose di disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) o di disturbo ossessivo-compulsivo di personalità (OCPD). L'AN in particolare condivide con l'OCPD tratti centrali come la rigidità cognitiva, il perfezionismo e il forte bisogno di controllo (Jagielska & Kacperska, 2017). Nello specifico, una meta-analisi condotta da Martinussen et al. (2017) su 87 studi ha evidenziato che il 49% dei pazienti con anoressia nervosa presenta un disturbo di personalità in comorbidità, con una prevalenza significativa dei quadri ossessivo-compulsivo, evitante e borderline. Il quadro si allarga spesso ad altri problemi, come l'abuso di sostanze - con un tasso di dipendenza da alcol intorno al 22,4% nell'AN - e il disturbo da stress post-traumatico (PTSD), che interessa tra il 16,1% e il 22,7% dei pazienti. Crescono inoltre le evidenze su disturbi del neurosviluppo, in particolare lo spettro autistico (ASD), i cui sintomi sono comuni nell'AN e aggravano le tipiche difficoltà relazionali del disturbo. Va infine sottolineato che l'incidenza complessiva di queste comorbidità - soprattutto abuso di sostanze, disturbi dell'umore e tratti borderline di personalità - risulta più alta e grave nel sottotipo di AN con abbuffate/condotte di eliminazione (*binge-eating/purging*), rispetto a quello puramente restrittivo (Jagielska & Kacperska, 2017; Hambleton et al., 2022).

Lo stato protratto di malnutrizione associato all'anoressia nervosa determina gravi e molteplici complicanze mediche che coinvolgono la quasi totalità degli organi e degli

apparati. Tale quadro clinico determina un alto tasso di mortalità, con un rischio di morte tra le 5 e le 10 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Le conseguenze cliniche derivano principalmente dalla grave e prolungata restrizione calorica e, dalla presenza di comportamenti di eliminazione, in particolare vomito autoindotto, abuso di farmaci come lassativi e diuretici (Favaro & Sambataro, 2021). Tali dinamiche innescano gravi squilibri idoelettrolitici, come ipopotassiemia e iponatriemia, associati a disidratazione, che a loro volta favoriscono l'insorgenza di alterazioni cardiovascolari, quali bradicardia, ipotensione, allungamento dell'intervallo QT, atrofia del muscolo cardiaco ed eventuale versamento pericardico. A carico del sistema endocrino e metabolico si assiste a una profonda disregolazione adattativa che si manifesta con disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che causano amenorrea, elevati livelli di cortisolo e ormone della crescita (GH), nonché una riduzione degli ormoni tiroidei attivi. Gli squilibri endocrini causano complicanze a carico del sistema scheletrico come la riduzione della densità minerale ossea (BMD), spesso irreversibile. In particolare, la rapida insorgenza di osteopenia sfocia frequentemente in una grave osteoporosi, determinata dalla carenza dei livelli di estrogeni e dall'aumento dei livelli di cortisolemia, esponendo i pazienti a un elevato rischio di fratture permanenti (Dalle Grave, 2005). L'apparato gastrointestinale risulta compromesso e caratterizzato da un rallentato svuotamento gastrico, stipsi severa, sazietà precoce nei casi di vomito, ingrossamento delle parotidi (Dalle Grave, 2005; Favaro & Sambataro, 2021). Si riscontrano anche segni fisici esteriori tipici dello stato di malnutrizione, come perdita di capelli, comparsa di peluria lanugo, ipotermia, affaticamento e danni dentali (Zipfel et al., 2015). Sebbene gran parte delle disfunzioni organiche sia secondaria alla malnutrizione e risulti reversibile attraverso una riabilitazione nutrizionale attenta - volta a evitare la sindrome da *refeeding*, caratterizzata da pericolosi squilibri elettrolitici di fosforo, potassio e magnesio (Zipfel et al., 2015) - alcune complicanze richiedono estrema attenzione. In particolare, l'osteopenia e l'osteoporosi rappresentano le conseguenze più critiche e potenzialmente irreversibili a lungo termine, persistendo spesso anche dopo il ripristino del normopeso e della funzione mestruale. È dunque fondamentale non sottovalutare tale quadro clinico poiché, se non adeguatamente trattato, può costituire un grave rischio per la salute e per la vita stessa del paziente (Dalle Grave, 2005). Infatti, la cronicità dell'AN comporta un deterioramento del funzionamento psicosociale e un alto rischio di morte prematura, causata sia dal collasso organico per le complicanze medico-internistiche, sia dall'elevata incidenza di suicidio,

che rappresenta fino a un quinto dei decessi correlati alla patologia (Cass et al., 2020; Mereu et al., 2022). Infine, lo stato protratto di malnutrizione nell'AN induce gravi conseguenze neurobiologiche, con alterazioni cerebrali che favoriscono la cronicizzazione del disturbo e persistono parzialmente anche dopo la ripresa di peso (Collantoni et al., 2020; Walton et al., 2022; Feusner et al., 2024). La malnutrizione cronica infatti, causa riduzioni diffuse di volume e spessore corticale e sottocorticale, minore complessità corticale e ridotta connettività del corpo calloso (in particolare un decremento del 10-20% nelle regioni anteriori e posteriori), rilevata tramite risonanza magnetica strutturale (MRI) e la *diffusion tensor imaging* (DTI) (Maier et al., 2022). Si osserva anche un ridotto indice di girificazione¹ nelle aree parietali e frontali (Favaro et al., 2015). Queste modifiche possono contribuire a deficit cognitivi tipici dell'AN, come la distorsione dell'immagine corporea, difficoltà visuo-spaziali e delle funzioni esecutive e ipercontrollo inibitorio, aumentando il rischio di ricaduta. A livello biochimico, la tomografia a emissione di positroni (PET) evidenzia disfunzioni serotoninergiche (iperattività 5-HT1A e 5-HT2A, aumento della disponibilità extracellulare di serotonina e ridotta captazione SERT nel nucleo caudato) e dopaminergiche (aumentata densità dei recettori D2-D3 nel nucleo accumbens e nello striato ventrale, con ipersensibilità agli errori di previsione della ricompensa e anedonia verso stimoli alimentari) (Monteleone et al., 2016; Kaye et al., 2015; Frank et al., 2014; Seymour et al., 2022). Tali cambiamenti rinforzano patologicamente la restrizione alimentare e sembrano essere persistenti anche dopo la remissione; in particolare tali alterazioni si associano a perfezionismo e ansia, riflettendo sia vulnerabilità genetica preesistente (ad esempio i polimorfismi 5-HTTLPR) sia una cicatrice biologica da malnutrizione (Collantoni et al., 2016; Bailer et al., 2012).

La gravità e la natura sistemica delle complicanze mediche legate all'AN impongono un approccio di trattamento multidisciplinare, in grado di affrontare in modo trasversale e integrato sia gli aspetti psicopatologici sia le criticità organiche.

¹ L'indice di girificazione (GI) misura la complessità dei ripiegamenti corticali; si riferisce al rapporto tra la superficie totale della corteccia cerebrale (comprendente le aree nascoste nei solchi) e la superficie esterna visibile.

1.6 Il trattamento dell'anoressia nervosa

Le principali linee guida internazionali (American Psychiatric Association, 2023) convergono sulla necessità di affrontare l'anoressia nervosa attraverso un protocollo multidisciplinare. La complessità clinica del disturbo e il rischio di gravi complicanze mediche impongono un approccio integrato, basato sulla sinergia tra diversi livelli di intervento e figure professionali. Il protocollo terapeutico richiede il coinvolgimento congiunto di psichiatri e psicologi per la dimensione psicopatologica, di medici internisti e nutrizionisti per la gestione degli aspetti organici, metabolici e farmacologici, nonché la partecipazione attiva della famiglia. Oltre alla natura multidisciplinare, l'efficacia del trattamento è strettamente legata ai criteri di tempestività e specificità. È ampiamente dimostrato, infatti, che un intervento precoce migliora la prognosi, consentendo di agire prima che i fattori di mantenimento e la neuroprogressione cronicizzino il disturbo. Parallelamente, la terapia deve focalizzarsi su aspetti clinici specifici (quali la restrizione alimentare, il sottopeso, le crisi bulimiche, l'iperattività e l'abuso di farmaci), poiché tali manifestazioni costituiscono fattori di persistenza della malattia (Favaro & Sambataro, 2021). La scelta del livello di intensità del trattamento per l'anoressia nervosa, si basa principalmente sulla gravità del quadro clinico e sulla fase della malattia. Per la maggior parte dei pazienti, il trattamento ambulatoriale rappresenta l'approccio iniziale più appropriato, in quanto consente al soggetto di mantenere il contatto con il proprio contesto familiare, scolastico o lavorativo (American Psychiatric Association, 2023; Favaro & Sambataro, 2021). Nelle fasi acute della malattia, tuttavia, la presa in carico deve essere rigorosa, con visite a cadenza settimanale e un monitoraggio costante dei parametri vitali. Qualora il trattamento ambulatoriale non producesse una risposta adeguata, si rende necessario il passaggio a livelli di cura più intensivi, quali programmi di ospedalizzazione parziale (day-hospital) o totale, per garantire una maggiore sicurezza e un intervento più strutturato (APA, 2023; Favaro & Sambataro, 2021).

Sul piano psicoterapeutico, le linee guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2017) riconoscono il *Family-Based Treatment* (FBT) come trattamento di prima scelta per i bambini e adolescenti, puntando a restituire progressivamente ai genitori la responsabilità della nutrizione del figlio (Lock & Le Grange, 2012). Negli adulti invece, sebbene vengano raccomandati approcci mirati come la Terapia Cognitivo-Comportamentale migliorata (CBT-E), il *Maudsley Anorexia Treatment for Adults* (MANTRA), lo *Specialist Supportive Clinical Management* (SSCM) e la Terapia

Psicodinamica Focale (FPT), gli studi evidenziano risposte terapeutiche spesso limitate (Zipfel et al., 2015).

Accanto al supporto psicologico, la riabilitazione nutrizionale è un passo fondamentale per il recupero ponderale; questa pratica deve essere condotta con estrema gradualità e sotto stretta sorveglianza medica, per prevenire il rischio clinico della "Sindrome da *refeeding*", che insorge con il repentino passaggio dal metabolismo dei grassi a quello dei carboidrati (Zipfel et al., 2015).

Nel trattamento dell'anoressia nervosa, la farmacoterapia riveste un ruolo secondario e di supporto (Treasure et al., 2015). I farmaci più comuni includono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e antipsicotici atipici come olanzapina, quetiapina e risperidone, utilizzati soprattutto per gestire sintomi associati o comorbidità quali depressione, ansia o ossessioni (Garner et al., 2016; Muratore & Attia, 2021). Tuttavia, non esistono prove solide che questi interventi favoriscano un miglioramento della sintomatologia specifica dell'AN, e spesso i pazienti li rifiutano o interrompono per timore di effetti collaterali come l'aumento di peso (Treasure et al., 2020).

Complessivamente, gli esiti degli interventi standard rimangono insufficienti, registrando tassi di remissione completa inferiori al 50% e un rischio di ricaduta molto elevato, specialmente nei primi mesi successivi al termine del trattamento (Khalsa et al., 2017). Alla luce di questa limitata efficacia, la comunità scientifica concorda sulla necessità di sviluppare nuovi protocolli di intervento, specialmente negli adulti affetti da anoressia nervosa (Zipfel et al., 2015). La ricerca clinica a tal proposito sta rivolgendo l'attenzione verso trattamenti che tengano conto dei meccanismi che favoriscono lo sviluppo e il mantenimento del disturbo. Tra questi, un crescente interesse viene rivolto a tecniche di neurostimolazione e neuromodulazione non invasiva, come la stimolazione magnetica transcranica (TMS) o la stimolazione a corrente continua (tDCS).

CAPITOLO 2: STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

2.1 Storia e principi fisici

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è una metodica di neuromodulazione non invasiva, ampiamente utilizzata in ambito sperimentale e clinico per indagare, stimolare e modulare l'attività cerebrale. Sfruttando campi magnetici applicati sullo scalpo, la TMS consente di studiare in vivo il funzionamento del sistema nervoso centrale e di modularne l'attività, superando i limiti di dolore e invasività che caratterizzavano le tecniche precedenti. Infatti, la sua storia affonda le radici nelle scoperte della fisica e della neurofisiologia del XIX secolo e nello sviluppo delle tecniche di stimolazione elettromagnetica del XX secolo. Lo studio della stimolazione cerebrale ebbe inizio nel 1870, quando Fritsch e Hitzig scoprirono che l'applicazione di un impulso elettrico in una zona precisa della corteccia motoria di un cane provocava una risposta muscolare involontaria nell'emisfero controlaterale, realizzando quello che la comunità scientifica considerò il primo esperimento di localizzazione cerebrale. Questo filone di ricerca proseguì sull'uomo fino a culminare nel 1950, quando Penfield e Rasmussen stimolarono elettricamente la corteccia umana esposta (stereotassi²) e dimostrarono la rappresentazione topografica delle diverse parti del corpo nella corteccia motoria e sensoriale primaria (M1 e S1). Tale mappatura portò alla definizione dell' *Homunculus* motorio e sensoriale. Tali osservazioni hanno, in qualche misura, aperto la strada alla più significativa delle sfide successive, ovvero la messa a punto di metodiche progressivamente meno invasive in sostituzione dell'intervento chirurgico, per lo studio del funzionamento cerebrale. In particolare, tra gli anni 70' e 80' P. A. Merton e H. B. Morton progettaronο uno strumento di stimolazione elettrica ad alto voltaggio in grado di indurre l'attivazione muscolare diretta. Il successo di tale protocollo li portò a tentare di applicare tale principio al cervello umano. In questo modo i due studiosi utilizzarono la corrente elettrica direttamente sullo scalpo, attraverso la stimolazione elettrica transcranica (TES), osservando che era possibile intervenire sul funzionamento cerebrale e modularne l'attività. L'applicazione di corrente elettrica ad alto voltaggio e di breve

² Tecnica di localizzazione tridimensionale di strutture cerebrali tramite coordinate cartesiane. Originariamente applicata da W. Penfield per la mappatura funzionale della corteccia durante interventi di craniotomia a paziente sveglio, al fine di identificare i focolai epilettogeni e definire l'organizzazione somatotopica del cervello.

durata sulla corteccia motoria primaria produceva una risposta motoria pressoché immediata, corrispondente a un potenziale motorio evocato (MEP). Questi esperimenti contribuirono in modo decisivo a dimostrare la possibilità di stimolare il sistema nervoso centrale in maniera non invasiva, aprendo la strada ad eventuali applicazioni sia in ambito sperimentale sia terapeutico. Tuttavia, emerse presto anche un limite rilevante della TES, ossia il dolore provocato dalla stimolazione, che ne rendeva problematica la tollerabilità e ne ostacolava l'applicazione clinica. La svolta decisiva si ebbe nel 1985, quando Barker, Jalinous e Freeston dimostrarono come fosse possibile sostituire la dolorosa corrente elettrica diretta con un'innovativa tecnica basata su campi magnetici indotti a livello della superficie del cranio. Questo risultato segnò l'inizio della TMS moderna e ne favorì rapidamente l'utilizzo nello studio dell'eccitabilità corticale, della trasmissione sinaptica e delle reti neuronali funzionali (Chail et al., 2018). Nei decenni successivi, la tecnica è stata ulteriormente affinata grazie allo sviluppo di bobine più efficienti, protocolli di stimolazione ripetitiva e paradigmi sempre più mirati alla modulazione di specifiche funzioni cognitive e motorie, fino a consolidarsi come uno strumento fondamentale sia nella ricerca neuroscientifica sia in diversi ambiti terapeutici (Chail et al., 2018).

Dal punto di vista fisico, la TMS si fonda sul principio di induzione elettromagnetica di Faraday, che descrive come un campo magnetico variabile nel tempo sia in grado di generare una forza elettromotrice in un conduttore adiacente (Barker et al., 1985). Secondo tale principio, il passaggio di una corrente elettrica attraverso un circuito primario, costituito da una bobina conduttrice posta a contatto con lo scalpo, induce un campo magnetico perpendicolare alla bobina stessa (Figura 2). Questo campo magnetico è caratterizzato da una durata breve pari a circa 100 μ s, ma può raggiungere un'intensità molto elevata, fino a 2 Tesla (Hallett et al., 2000).

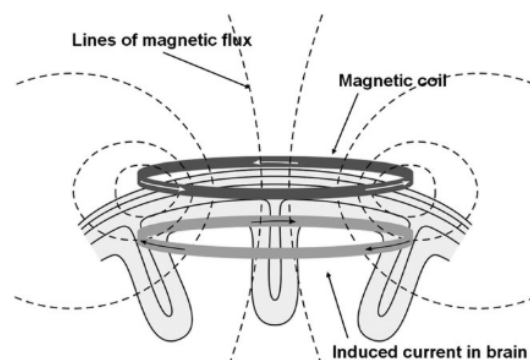


Figura 2. Hallett, 2000.

Tale campo attraversa i tessuti cranici senza subire un'attenuazione significativa e induce a sua volta una corrente elettrica all'interno di un conduttore adiacente, che in ambito clinico e di ricerca è rappresentato dal tessuto corticale sottostante (Wagner et al., 2009). È quest'ultimo a determinare la depolarizzazione dei neuroni, innescando potenziali d'azione soprattutto quando l'orientamento delle fibre nervose risulta favorevole rispetto alla direzione del campo indotto (Walsh & Pascual-Leone, 2003; Figura 3). In questo senso, la TMS non stimola direttamente i neuroni tramite contatto elettrico, ma agisce in modo indiretto attraverso un meccanismo di induzione che consente di raggiungere il tessuto cerebrale senza interventi invasivi, in modo diretto e focale.

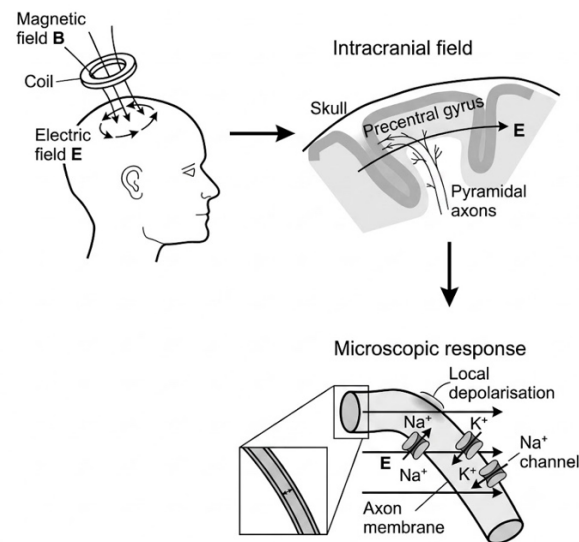


Figura 3. Meccanismi fisici e fisiologici della stimolazione magnetica transcranica (TMS): a) Una bobina percorsa da corrente genera un campo magnetico variabile nel tempo, il quale induce un campo elettrico intracranico attraverso l'osso cranico (legge di Faraday). b) Il campo elettrico penetra nel solco del giro precentrale, interagendo con l'orientamento spaziale dei neuroni e degli assoni piramidali. c) Le linee di forza del campo elettrico inducono una depolarizzazione locale della membrana dell'assone, necessaria per l'innesco del potenziale d'azione e la successiva propagazione dello stimolo motorio.

2.2 Principi metodologici e parametri di stimolazione

2.2.1 Il setting clinico

La TMS richiede un setting specifico per garantire efficacia e sicurezza, che prevede un generatore di corrente ad alta intensità e una sonda mobile, chiamata *coil* (o bobina), che viene posta a diretto contatto con lo scalpo del soggetto. All'interno del *coil* si genera un campo magnetico attraverso un solenoide percorso da una corrente elettrica impulsiva (Barker et al., 1985). Il dispositivo è provvisto di un'interfaccia che permette di impostare i parametri di stimolazione, quali la frequenza, il numero di impulsi, il numero di treni, la durata del treno e l'intervallo inter-stimolo. La TMS prevede anche un sistema di co-registrazione e/o neuronavigazione. Nei protocolli più avanzati, si utilizza una tecnica di neuronavigazione basata sulla risonanza magnetica strutturale (MRI) del soggetto, che consente di individuare con precisione millimetrica il target corticale. In assenza di neuronavigazione, si ricorre al sistema internazionale 10-20 per l'elettroencefalografia (EEG), utile per identificare i punti di riferimento cranici necessari a posizionare la bobina. Infine, il setting può prevedere l'applicazione di elettrodi per l'elettromiografia (EMG) di superficie sui muscoli bersaglio, necessari per rilevare i potenziali evocati motori (MEP) e determinare la soglia motoria (MT), un parametro fondamentale per personalizzare l'intensità della stimolazione (Rossini et al., 2015).

2.2.2 La personalizzazione dello stimolo

Il funzionamento della tecnica dipende dunque da numerosi parametri fisici e biologici, tra cui l'intensità dell'impulso, la durata del treno di stimolazione, la frequenza, l'orientamento della bobina, la sua geometria e la distanza dal tessuto corticale (Rossini et al., 2015). In primo luogo, l'efficacia della TMS dipende dall'intensità del campo magnetico generato (che può arrivare fino a 2 Tesla). È tale forza magnetica a determinare l'ampiezza della corrente elettrica indotta nel cervello, la quale a sua volta è responsabile della depolarizzazione delle membrane neuronali e della conseguente attivazione dei neuroni. Tuttavia l'intensità non viene impostata su un valore assoluto e fisso per tutti i soggetti, ma viene calibrata individualmente sulla base della MT del soggetto, poiché ogni individuo presenta una diversa anatomia cranica ed eccitabilità corticale. Tale soglia rappresenta l'intensità minima di stimolazione necessaria per evocare una risposta

muscolare registrabile — che prende il nome di Potenziale Motorio Evocato, o MEP — in almeno il 50% delle stimolazioni effettuate (Rossini et al., 2015; Figura 4). Una volta individuata la MT, i ricercatori possono stabilire l'intensità specifica per il protocollo (ad esempio utilizzando il 110% o l'80% della soglia individuata), sempre entro i limiti di sicurezza (Rossi et al., 2009).

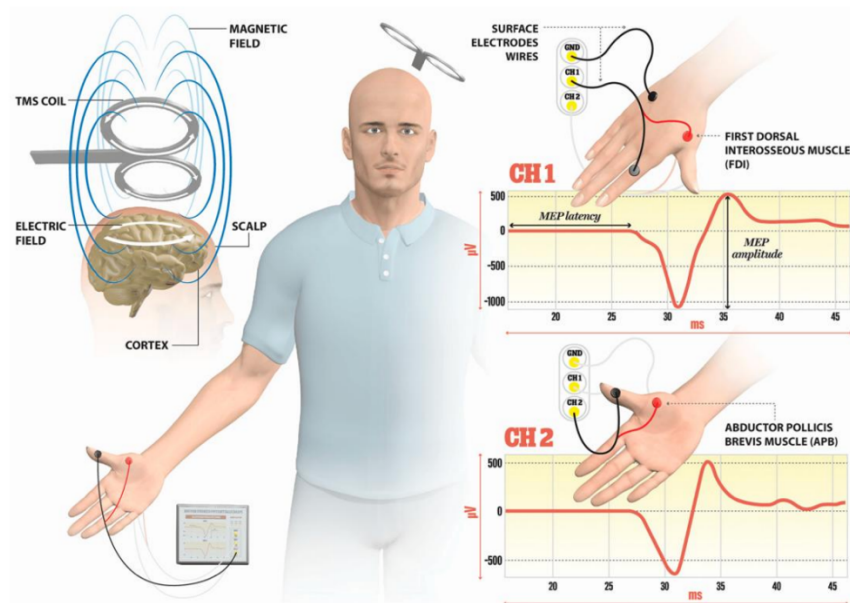


Figura 4. Rappresentazione schematica della stimolazione magnetica transcranica (TMS) e registrazione dei potenziali evocati motori (MEP) mediante EMG su muscolo FDI (first dorsal interosseous).

Anche la distanza dal tessuto corticale è un fattore cruciale, poiché l'intensità del campo magnetico si riduce progressivamente all'aumentare della distanza dalla bobina. Per questo motivo, è fondamentale che la bobina sia posizionata il più vicino possibile allo scalpo, così da garantire che il campo raggiunga adeguatamente le strutture neurali sottostanti (Roth et al., 1991). Tali caratteristiche influenzano in maniera significativa la distribuzione spaziale del campo elettrico, la profondità di penetrazione e il grado di selettività dell'effetto neurofisiologico (Wagner et al., 2009). Per questo motivo, la configurazione della bobina è determinante per definire l'area d'azione dello stimolo, consentendo di ottenere gradi diversi di focalità e di coinvolgimento corticale. Ad esempio, le bobine a forma circolare producono un campo magnetico di intensità inferiore e meno focale rispetto alle bobine a forma di 8 (*figure-8*), le quali concentrano la massima intensità di corrente nell'intersezione dei due cerchi, garantendo una maggiore focalità e precisione spaziale di stimolazione (Ueno et al., 1988). Tuttavia, esiste un vincolo fisico intrinseco per cui le bobine con una maggiore focalità producono generalmente

stimolazioni più superficiali. Per questo motivo, una bobina a forma di otto penetra fino a un massimo di 2-3 centimetri di profondità, rendendo difficile il raggiungimento di strutture cerebrali profonde (Figura 5).

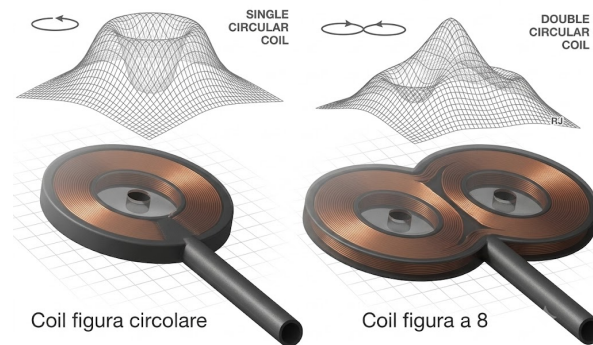


Figura 5. Tipologie di coil

Per raggiungere strutture neurali localizzate più in profondità (come la corteccia dell'insula o i circuiti legati alle dipendenze), sono state sviluppate geometrie avanzate, come le H-coil (Zangen et al., 2005). Altrettanto determinante è l'orientamento della bobina, poiché può cambiare la direzione del flusso di corrente elettrica indotta. Infatti, l'applicazione della TMS sulla corteccia motoria primaria ha dimostrato che un flusso di corrente in direzione antero-posteriore produce MEP di maggiore intensità e più rapidi (Onde I)³, mentre una direzione latero-mediale produce vie di attivazione differenti (Onde D) (Di Lazzaro et al., 2004). Infine, la risposta neurofisiologica della stimolazione non dipende solamente dai parametri di stimolazione, ma è fortemente influenzata dalle caratteristiche individuali del soggetto, come la morfologia cranica, le proprietà conduttive dei tessuti e lo stato funzionale della rete neuronale nel momento della stimolazione (Wagner et al., 2009). L'importanza dello stato funzionale emerge in modo evidente dall'attivazione muscolare preesistente, tale per cui stimolando l'area motoria mentre il muscolo bersaglio è già stato contratto volontariamente dal soggetto, si osserva un'ampiezza della risposta motoria evocata significativamente maggiore e una latenza più breve rispetto a una stimolazione su un muscolo in stato di riposo (Hallett, 2007).

³ Le onde D (dirette) e le onde I (indirette) rappresentano i potenziali d'azione discendenti lungo il tratto corticospinale evocati dalla TMS. L'onda D deriva dall'attivazione diretta dell'assone della cellula piramidale, mentre le onde I derivano dall'attivazione trans-sinaptica degli interneuroni corticali che proiettano sulla cellula piramidale. L'orientamento del coil influenza quale di queste componenti venga reclutata preferenzialmente (Di Lazzaro et al., 2004).

2.3 Protocolli di stimolazione

Nella pratica clinica e nella ricerca sperimentale, la TMS si articola in diversi protocolli di stimolazione, ciascuno sviluppato per rispondere a specifici obiettivi diagnostici, fisiologici o terapeutici. Le differenze principali tra queste modalità riguardano la distribuzione temporale degli impulsi somministrati, la frequenza di somministrazione e l'intervallo che li separa (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003). I protocolli più comunemente utilizzati e validati dalla letteratura scientifica possono essere distinti nelle seguenti categorie. In primo luogo, la stimolazione a singolo impulso (sTMS o spTMS) consiste nell'erogazione di un unico impulso magnetico alla volta (Barker et al., 1985), rappresentando il protocollo più tradizionale, ampiamente impiegato in ambito diagnostico per valutare le proprietà e i tempi di conduzione del tratto corticospinale, o per misurare la MT (Rossini et al., 2015). In ambito neurocognitivo, può essere utilizzato per inibire temporaneamente una determinata area corticale, attraverso una sorta di "lesione virtuale" transitoria, con l'obiettivo di indagare il rapporto causale tra l'attività di quella regione e un determinato comportamento o funzione (Walsh & Cowey, 2000). Diversamente, la stimolazione a doppio impulso (ppTMS o paired pulse) prevede l'erogazione di due impulsi consecutivi, somministrati dalla stessa bobina e diretti al medesimo bersaglio corticale, separati da un intervallo di tempo variabile, definito intervallo interstimolo o ISI (Kujirai et al., 1993). Il confronto tra la risposta evocata dal doppio impulso e quella ottenuta con il singolo impulso consente di valutare precisamente l'equilibrio tra le reti intracorticali inibitorie, come SICI (*Short-interval Intracortical Inhibition*) e LICI (*Long-interval Intracortical Inhibition*) ed eccitatorie, come ICF (*Intracortical Facilitation*)⁴, oltre che studiare l'inibizione interemisferica (Ziemann et al., 1996). La stimolazione ripetitiva (rTMS) invece, consiste nell'applicazione di una sequenza rapida e continua di impulsi, organizzati in "treni" (Rossi et al., 2021). A differenza della stimolazione singola, la rTMS è in grado di modulare l'eccitabilità neuronale inducendo modificazioni che persistono oltre il termine della sessione di stimolazione, rendendola un potenziale strumento terapeutico in ambito neurologico e psichiatrico (Lefaucheur et al., 2020). L'effetto a lungo termine del protocollo dipende in

⁴ SICI, LICI e ICF sono parametri elettrofisiologici ottenuti tramite protocolli TMS a doppio impulso. La SICI (intervallo 1-5 ms) e la LICI (50-200 ms) riflettono l'attività dei circuiti inibitori mediati rispettivamente dai recettori GABA-A e GABA-B. L'ICF (10-15 ms) riflette invece l'attività dei circuiti facilitatori, mediati prevalentemente dal sistema glutammatergico e dai recettori NMDA.

modo rilevante dalla frequenza utilizzata, tale per cui i protocolli a bassa frequenza (≤ 1 Hz) producono una depressione o inibizione dell'attività corticale (Chen et al., 1997), attraverso meccanismi simili alla depressione a lungo termine (LTD); al contrario, i protocolli ad alta frequenza (≥ 5 Hz) inducono un effetto eccitatorio, mediato da processi analoghi al potenziamento a lungo termine (LTP) (Pascual-Leone et al., 1994). I fenomeni plastici di LTD e LTP, originariamente descritti in modelli animali, comportano una rimodulazione dell'efficacia delle sinapsi glutammatergiche e sono alla base della capacità della rTMS di indurre cambiamenti duraturi nel funzionamento dei circuiti neurali (Bliss & Cooke, 2011). Infine, la theta burst stimulation (TBS) rappresenta una forma più avanzata della rTMS, sviluppata per riprodurre il ritmo theta fisiologico del cervello e favorire, dunque, gli effetti sulla plasticità sinaptica (Huang et al., 2005). La TBS viene erogata ad altissima frequenza ad intensità sotto-soglia ed esistono due varianti principali con esiti opposti; in primo luogo, la TBS intermittente (iTBS) produce un aumento dell'eccitabilità corticale, con effetti simili alla LTP, mentre la TBS continua (cTBS) induce una riduzione prolungata dell'eccitabilità, simile alla LTD (Di Lazzaro et al., 2004). Il vantaggio principale della TBS rispetto alla rTMS risiede nella capacità di produrre effetti neuroplastici significativi in tempi di somministrazione decisamente più brevi (Chung et al., 2016; Huang et al., 2005). In conclusione, la TMS, grazie alla versatilità dei suoi protocolli, non va intesa soltanto come una tecnica di stimolazione, ma anche come una metodica di *probing* funzionale, utile a ricavare informazioni causali sul rapporto tra aree cerebrali e funzioni cognitive o motorie. Il suo valore metodologico è particolarmente rilevante perché consente di superare i limiti puramente correlazionali delle tecniche di neuroimaging, intervenendo in modo sperimentale, diretto e controllato sull'attività di specifiche regioni corticali (Chail et al., 2018).

2.4 Applicazioni cliniche della TMS nei disturbi psichiatrici

La TMS è stata introdotta in ambito di ricerca a partire dalla metà degli anni '80 come tecnica non invasiva, per esplorare il funzionamento del sistema nervoso centrale (Barker et al., 1985). Nelle sue applicazioni iniziali, essa veniva impiegata in particolare per valutare l'integrità e l'eccitabilità di circuiti cortico-corticali e cortico-spinali, oltre che per approfondire il ruolo di specifiche aree cerebrali nella fisiopatologia di diversi disturbi (Pallanti & Marras, 2015). Con il consolidarsi delle conoscenze neurobiologiche e il

progresso delle tecniche di neuroimaging, l'impiego della TMS si è progressivamente esteso oltre la dimensione diagnostica, assumendo un ruolo sempre più rilevante anche in ambito terapeutico (Lefaucheur et al., 2020). Questa evoluzione ha portato la metodica a diventare un'efficace opzione terapeutica per il Disturbo Depressivo Maggiore (MDD), ottenendo l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) nel 2008 per il trattamento di pazienti adulti che non hanno beneficiato sufficientemente dalle terapie farmacologiche convenzionali (George et al., 2010). In questo ambito, la corteccia dorsolaterale prefrontale, o DLPFC, costituisce il principale bersaglio di stimolazione, poiché numerose evidenze hanno suggerito che la sua alterazione funzionale è strettamente correlata alla fisiopatologia della depressione maggiore (Brody & Saxena, 1996). Tra le ipotesi più diffuse vi è quella della cosiddetta asimmetria frontale, secondo cui nella depressione si osserva uno squilibrio dell'attività tra emisfero destro e sinistro, con una minore attivazione della DLPFC sinistra e una maggiore attivazione di quella destra (Grimm et al., 2008). A tal proposito le attuali linee guida europee basate sull'evidenza confermano questa efficacia, attribuendo alla TMS il massimo grado di raccomandazione (Livello A, efficacia certa) per la stimolazione ad alta frequenza, applicata sulla DLPFC sinistra. Parallelamente, anche la stimolazione a bassa frequenza applicata sulla DLPFC destra ha dimostrato una probabile efficacia con una raccomandazione di Livello B (Lefaucheur et al., 2020). La validità della TMS si estende alla pratica clinica reale, portando alla remissione dei sintomi nel 30-40% dei pazienti con depressione resistenti ai trattamenti (George et al., 2010). A tal proposito, O'Reardon et al. (2007) hanno suggerito che il protocollo standard ottimale preveda 5 sedute a settimana, somministrate per 4-6 settimane, utilizzando una frequenza di 10 Hz, un'intensità pari al 120% della MT a riposo e l'erogazione di 3000 impulsi per sessione. La TMS si distingue anche per la sua efficacia sia come intervento singolo, che come trattamento integrativo; in quest'ultimo caso, l'azione sinergica con i farmaci antidepressivi ne potenzia i benefici clinici, garantendo risultati duraturi nel tempo, con oltre la metà dei pazienti che mantiene la remissione a tre mesi dal ciclo acuto (George et al., 2013). Inoltre, la TMS presenta un profilo di sicurezza superiore rispetto a interventi più invasivi come la terapia elettroconvulsivante (ECT), risultando priva di effetti sistemici e riportando un tasso di interruzione inferiore al 5% (O'Reardon et al., 2007). L'impiego della TMS nella pratica clinica è stato successivamente esteso anche ad altri disturbi psichiatrici, come il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), il disturbo post

traumatico da stress (PTSD) e le dipendenze. Le applicazioni cliniche della TMS per il PTSD si rivolgono principalmente a pazienti che non rispondono ai trattamenti convenzionali (e.g. farmacologia e psicoterapia), mostrando resistenza a tali approcci. Per questo motivo la TMS si configura come una promettente tecnica terapeutica di seconda linea per ridurre la sintomatologia residua (Lefaucheur et al., 2020). In particolare, la TMS permette di agire direttamente sui meccanismi neurobiologici del disturbo, contrastando le disfunzioni dei circuiti fronto-limbici, in particolare l'ipoattività della corteccia prefrontale e l'iperattività dell'amigdala (Virto-Farfan et al., 2026). Uno studio recente condotto da Virto-Farfan et al., (2026) ha confermato che la rTMS rappresenta una tecnica promettente per i veterani di guerra affetti da PTSD, portando ad una riduzione ampia e clinicamente significativa dei sintomi. In particolare, i protocolli di rTMS ad alta frequenza sulla DLPFC destra e la stimolazione bilaterale sembrano essere in grado di migliorare i sintomi di intrusione, evitamento e iper-arousal dei pazienti. Attualmente la rTMS per il PTSD da combattimento ha raggiunto un livello B di raccomandazione, inteso dunque come probabile efficacia. Per quanto riguarda le applicazioni cliniche della TMS nel DOC, esse rappresentano principalmente terapie aggiuntive per i pazienti resistenti ai trattamenti convenzionali, ponendosi come obiettivo quello di modulare le disfunzioni dei circuiti cortico-striato-talamo-corticali implicati nella fisiopatologia del disturbo (Liang et al., 2021). Recentemente sono state pubblicate diverse revisioni e metanalisi volte a valutare l'efficacia clinica della TMS, individuando i protocolli più promettenti nella stimolazione a bassa frequenza dell'area motoria supplementare (pre-SMA) o della DLPFC destra, e nella stimolazione ad alta frequenza della DLPFC bilaterale (Fitzsimmons et al., 2022). I risultati ottenuti dalle revisioni concordano nel sostenere che la rTMS si sia rivelata significativamente più efficace rispetto alla condizione di controllo (*sham*) nel migliorare la sintomatologia ossessivo-compulsiva, producendo una riduzione effettiva dei sintomi, misurati attraverso la scala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) rispetto al placebo (Fitzsimmons et al., 2022; Liang et al., 2021). Un ulteriore ambito di applicazione clinica della TMS riguarda i disturbi da uso di sostanze. Il razionale neurobiologico si basa sulla necessità di modulare i circuiti dopaminergici e glutamatergici alterati dalla dipendenza (Gorelick et al., 2014). A tal proposito il bersaglio terapeutico principale è rappresentato dalla DLPFC, un'area cruciale nel controllo inibitorio top-down e nei meccanismi di ricompensa, che presenta un'attività disfunzionale nei soggetti con dipendenze

(Lefaucheur et al., 2020). Di conseguenza l'applicazione della rTMS ad alta frequenza (5-20Hz) su questa regione, potenzia l'attività neuronale e il rilascio di dopamina e glutammato in aree chiave del circuito cortico-mesolimbico, come lo striato ventrale e la corteccia cingolata anteriore (Chang et al., 2022; Gorelick et al., 2014). Sul piano cognitivo e comportamentale, questa modulazione potenzia le funzioni esecutive, l'attenzione selettiva e il controllo inibitorio, riducendo l'impulsività e l'eccessiva reattività agli stimoli legati alla dipendenza (Gorelick et al., 2014). In particolare, la TMS ha trovato riscontri promettenti nel trattamento della dipendenza da metanfetamine e da cocaina, dove recenti metanalisi hanno documentato un effetto significativo nella riduzione del *craving* e nella diminuzione dell'uso della sostanza, quando vengono applicati protocolli ad alta frequenza (10Hz) o di iTBS mirate alla DLPFC sinistra (Chang et al., 2022; Gorelick et al., 2014).

2.5 Applicazioni cliniche della TMS nell'Anoressia Nervosa: stato dell'arte e limiti attuali

Come è stato precedentemente discusso, l'AN è un disturbo psichiatrico grave e spesso cronico, caratterizzato dalla persistente restrizione dell'assunzione di cibo e da una profonda alterazione dell'esperienza del proprio corpo (American Psychiatric Association, 2013). Poiché una quota significativa di pazienti non risponde ai trattamenti farmacologici e psicoterapeutici convenzionali, questi sintomi tendono a cronicizzarsi, trasformando la restrizione alimentare in un'abitudine automatica e rigida, e consolidando le distorsioni dell'immagine corporea. Pertanto, negli ultimi anni, la TMS si è delineata come una promettente tecnica terapeutica e di neuromodulazione non invasiva (Bahadori et al., 2025; Kim et al., 2023). Le principali applicazioni cliniche e di ricerca si sono concentrate prevalentemente sulla DLPFC, eleggendola come bersaglio d'elezione in virtù del suo ruolo nel controllo esecutivo, nei meccanismi di autocontrollo e nella modulazione *top-down* dei circuiti fronto-limbici correlati all'ansia e ai comportamenti alimentari disadattivi (Bahadori et al., 2025; Kim et al., 2023; McClelland et al., 2016). Successivamente sono stati esplorati altri target corticali e profondi, tra cui la corteccia prefrontale dorsomediale (dmPFC) - indagata per il suo ruolo nella gestione del controllo degli impulsi, nella regolazione affettiva e come trattamento delle comorbidità psichiatriche - l'insula e il lobulo parietale inferiore (IPL) (Bahadori et al., 2025; Kim et

al., 2023). La letteratura scientifica recente ha dimostrato l'efficacia della rTMS nel determinare sia un incremento significativo del BMI sia una contestuale riduzione dei sintomi cardine della patologia, come la restrizione dietetica, l'ansia e le preoccupazioni relative all'immagine corporea valutate tramite l'Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) (Bahadori et al., 2025). Nonostante tali evidenze, l'applicazione della TMS nell'AN si scontra ancora con significativi limiti metodologici e clinici (Bahadori et al., 2025; Kim et al., 2023; McClelland et al., 2016). Gli studi attuali evidenziano infatti una marcata eterogeneità nelle risposte terapeutiche, con una specifica sottopopolazione di pazienti che non beneficia del trattamento; a ciò si aggiungono la prevalenza di campioni ridotti, la carenza di studi di *follow-up* a lungo termine e l'elevata variabilità dei protocolli utilizzati, in termini di frequenza, target e durata delle sessioni (Bahadori et al., 2025; Kim et al., 2023). Tuttavia, un limite intrinseco ancora più impellente risiede nel fatto che la scelta di focalizzarsi prevalentemente sui bersagli prefrontali non è derivata da un collegamento diretto con le manifestazioni cliniche più profonde e insidiose della patologia (Meregalli et al., 2026). Le aree prefrontali, infatti, si sono rivelate inadatte a intaccare appieno i meccanismi impliciti e inconsapevoli dell'AN, come la distorsione dello schema corporeo e l'automatizzazione rigida delle abitudini restrittive (Meregalli et al., 2026). Per superare tali ostacoli ed evitare un approccio puramente standardizzato, il focus della ricerca si sta orientando verso lo sviluppo di nuovi protocolli di neuromodulazione fondati direttamente sui meccanismi neurobiologici, neurocognitivi e di connettività strutturale e funzionale specifici del disturbo (Kim et al., 2023). Questa prospettiva innovativa spinge oltre i tradizionali bersagli frontali, aprendo la strada all'esplorazione di network neurali alternativi e più mirati. In quest'ottica, la mappatura cerebrale accurata e l'integrazione dei modelli neuroscientifici risultano strumenti indispensabili per ottimizzare i parametri di stimolazione e cucire l'intervento terapeutico sulle specifiche disfunzioni neurali del paziente (Kim et al., 2023).

2.6 Correlati neurobiologici dell'Anoressia Nervosa e razionale del nuovo target

Negli ultimi anni, l'inquadramento clinico dell'AN si è notevolmente arricchito grazie ai contributi delle neuroscienze, che hanno dimostrato come l'eziopatogenesi e la cronicizzazione del disturbo derivino da una complessa rete di alterazioni strutturali, recettoriali e funzionali. Come evidenziato nel paragrafo precedente, per agire sui sintomi cardine del disturbo è necessario individuare un target neurale che sia coinvolto sia nel mantenimento delle condotte alimentari restrittive sia nell'alterazione della rappresentazione corporea. L'uso della risonanza magnetica funzionale (fMRI) ha permesso di elaborare tre principali modelli neurobiologici volti a spiegare la tendenza dei pazienti con AN a mantenere una restrizione calorica prolungata. Il primo modello, basato sull'autocontrollo (*top-down*), interpreta la severa restrizione come l'esito di una iperattivazione dei meccanismi inibitori. Secondo questa prospettiva, i pazienti presentano livelli elevati di controllo cognitivo supportati da un'aumentata attivazione delle regioni prefrontali, in particolare la DLPFC, che si iperattiva in risposta all'anticipazione di ricompense o all'esposizione a stimoli legati al cibo (Bronleight et al., 2022; Brooks et al., 2011; Ehrlich et al., 2015; Sanders et al., 2015). L'aspetto più rilevante è che tale iper-controllo emerge anche quando le risposte neurali nelle aree del piacere - cioè nelle reti ventrali della ricompensa - risultano per lo più conservate. Ciò suggerisce che la restrizione alimentare non dipenda da una mancanza di appetito, ma da una capacità inibitoria rafforzata in modo patologico (Ehrlich et al., 2015). Questa rigidità aiuta a spiegare la perseverazione nel rifiuto del cibo e tratti clinici come il perfezionismo, l'inflessibilità e la compulsione all'esercizio fisico. Accanto a questa ipotesi, un secondo modello, centrato sulla ricompensa (*reward-centered model*), suggerisce invece una disregolazione del sistema dopaminergico mesolimbico (Keating et al., 2012; O'Hara et al., 2015). In questi pazienti, stimoli normalmente gratificanti e fondamentali per la sopravvivenza, come il cibo ad alto contenuto calorico, perdono il loro valore incentivante, determinando una paradossale ipoattivazione dei circuiti striatali ventrali e dell'insula. Al contrario, stimoli e comportamenti coerenti con il mantenimento del disturbo - come la perdita di peso, la restrizione alimentare o la visione di corpi sottopeso - acquisiscono un'elevata valenza gratificante, innescando un'iperattivazione in aree centrali dei circuiti di ricompensa, come il nucleo accumbens e la corteccia orbitofrontale (Bronleight et al., 2022; Holsen et al., 2012; Fladung et al., 2010). In questo senso, il

comportamento restrittivo non viene vissuto soltanto come tollerabile, ma può assumere una funzione quasi premiante, rafforzando il circolo vizioso del disturbo. Steinglass & Walsh, (2016) hanno proposto un ulteriore modello, basato sulle abitudini - *Habit-centred model* - cruciale per comprendere la resistenza ai trattamenti e la cronicizzazione del disturbo. Esso suggerisce che la restrizione estrema, inizialmente motivata da qualche forma di gratificazione (legata al calo ponderale o al senso di padronanza), con la continua ripetizione si trasformi in un comportamento automatico, rigido e stereotipato. A questo punto, il comportamento diventa sempre meno sensibile al suo esito originario (ovvero alla perdita della ricompensa originaria) e sempre più dipendente da stimoli ambientali (Steinglass & Walsh, 2016). Questo spostamento da un'azione diretta a uno scopo a una vera e propria abitudine, si associa ad un progressivo coinvolgimento neurale verso i sistemi fronto-striatali dorsali (Morris et al., 2016). In particolare, il Compito di Scelta Alimentare in fMRI, ha mostrato che, a differenza dei soggetti sani, le persistenti scelte restrittive dei pazienti con AN sono fortemente associate all'attività dello striato dorsale (soprattutto del nucleo caudato e del putamen), l'area cerebrale deputata al controllo degli automatismi e alla stabilizzazione dei comportamenti abituali (Foerde et al., 2015). In questo contesto, la corteccia parietale posteriore (PPC), ampiamente interconnessa con il network fronto-striatale, gioca un ruolo chiave nell'integrazione delle informazioni somatosensoriali e nella modulazione dell'attenzione verso gli stimoli visivi legati al cibo e all'immagine corporea (Favaro et al., 2012).

Oltre ai modelli neurobiologici incentrati sul mantenimento della restrizione calorica, ulteriori studi richiamano l'attenzione su possibili alterazioni funzionali coinvolte nell'integrazione multisensoriale e nella rappresentazione del corpo (Gardner & Brown, 2014; Hagman et al., 2015). Tali funzioni coinvolgono un ampio network corticale, che include: le cortecce somatosensoriale e motoria primaria, deputate rispettivamente alla ricezione e all'elaborazione delle informazioni tattili e propriocettive e alla pianificazione ed esecuzione dell'azione; l'insula, coinvolta nell'elaborazione degli stimoli provenienti dall'interno del corpo (enterocezione) e nella consapevolezza degli stati corporei interni (Critchley & Harrison, 2013); la PPC, un nodo associativo cerebrale fondamentale per l'integrazione di informazioni visive, somatosensoriali, vestibolari e propriocettive necessarie alla costruzione dello schema corporeo e alla rappresentazione del corpo nello spazio (Berlucchi & Aglioti, 2010; Tsakiris, 2010); la corteccia premotoria, implicata

nella preparazione dell'azione, nella trasformazione sensori-motoria e nell'aggiornamento del corpo in relazione allo spazio peripersonale (Makin et al., 2008); e le regioni occipitotemporali extrastriate, come l'*extrastriate body area* (EBA), deputate al riconoscimento visivo della configurazione corporea (Schwarzlose et al., 2005).

Alla luce delle basi neurali descritte, la letteratura sui soggetti sani suggerisce che la rappresentazione del corpo non sia sostenuta da un singolo network cerebrale, ma emerga dall'interazione di sistemi sensoriali, motori, visivi ed enterocettivi. Uno studio fMRI mediante il paradigma *rubber hand illusion*⁵ ha dimostrato il coinvolgimento della corteccia premotoria ventrale e del cervelletto, supportando l'idea che il senso di appartenenza corporea (*body ownership*) emerga dall'allineamento tra segnali multisensoriali congruenti, piuttosto che da una rappresentazione unicamente visiva del corpo (Ehrsson et al., 2004). Analogamente, altri studi di *neuroimaging* hanno mostrato il ruolo della PPC - in particolare del solco intraparietale - nei processi di aggiornamento dello schema corporeo e nella collocazione del corpo nello spazio (Tsakiris, 2010; Berlucchi & Aglioti, 2010), mentre la sua stretta interazione funzionale con le aree occipitotemporali integra la forma visiva con l'esperienza cinestetica (Schwarzlose et al., 2005). Altre revisioni hanno descritto una rete fronto-insulo-parietale come base neurale della *body ownership*, sottolineando il contributo dell'insula nell'integrazione interocettiva e nella consapevolezza degli stati corporei interni, insieme al ruolo della PPC nell'aggiornamento visuospaziale della rappresentazione corporea (Critchley & Harrison, 2013; Tsakiris, 2010). Coerentemente con questi modelli, l'esperienza corporea si configura come un processo dinamico e multisensoriale, sostenuto da un dialogo costante tra cortecce associative e aree selettive per il corpo. (Graziano & Botvinick, 2002; Makin et al., 2008).

In particolare riferimento all'AN, la letteratura suggerisce che l'alterazione dell'immagine corporea non sia puramente una distorsione cognitiva, ma rifletta una disfunzione strutturale e funzionale dei network cerebrali coinvolti nella rappresentazione del corpo, sopra descritti. Studi di fMRI hanno evidenziato un'ipoconnettività tra la PPC

⁵ La *rubber hand illusion* è un paradigma sperimentale in cui la stimolazione visiva e tattile combinata di una mano finta e della mano reale, nascosta alla vista, induce nel partecipante l'illusione che la mano artificiale appartenga al proprio corpo; tale effetto è utilizzato per studiare i meccanismi neurali della *body ownership* e dell'integrazione multisensoriale (Ehrsson et al., 2004).

e l'EBA, suggerendo un deficit nell'integrazione tra la percezione visiva globale del corpo e la sua rappresentazione interna (Suchan et al., 2010). In particolare, mentre nei soggetti sani l'EBA risponde selettivamente alla forma corporea, nelle pazienti con AN si osserva una riduzione della materia grigia e una minore attivazione in quest'area, associate ad una stima inaccurata delle proprie dimensioni corporee (Favaro et al., 2012). Un ulteriore filone di ricerca si è focalizzato sul ruolo dell'insula, ipotizzando che nell'AN vi sia una compromissione del sistema di monitoraggio interocettivo. Secondo alcuni modelli, una disfunzione dell'insula anteriore impedirebbe la corretta integrazione dei segnali fisiologici, come la fame, sazietà e dolore, con la valutazione soggettiva dello stato corporeo (Kaye et al., 2009; Nunn et al., 2011). In questa prospettiva, la difficoltà nel riconoscere e interpretare gli stati interni del corpo contribuirebbe alla sensazione di distanza o estraneità rispetto al proprio corpo, alimentando la dissociazione tra corpo reale e corpo percepito. Anche gli studi basati su compiti di trasformazione mentale del corpo, come quelli di rotazione spaziale di figure umane, hanno mostrato un'iperattivazione compensatoria del network parietale-occipitale, indicando una maggiore fatica nel processare l'orientamento del corpo nello spazio (Castellini et al., 2013). Complessivamente, questi risultati suggeriscono che nell'AN esista una fragilità nel network fronto-insulo-parietale, tale per cui l'incapacità di integrare i dati bottom-up - sensoriali e interocettivi - con i modelli top-down - aspettative e ideali estetici - determinerebbe una rappresentazione corporea rigida, distorta e resistente al cambiamento.

2.6.1 La corteccia parietale posteriore come nodo d'elezione per un intervento di precisione

Come si evince dalle evidenze neurobiologiche descritte finora, l'AN risulta sottesa da un'architettura neurale complessa che coinvolge diverse aree e network cerebrali. Partendo da tale presupposto, il presente contributo mira a individuare un'area cerebrale stimolabile tramite TMS che possa contribuire al trattamento simultaneo dei due nuclei patogenetici del disturbo: il mantenimento della restrizione calorica e l'alterazione della rappresentazione corporea. I protocolli precedenti di neuromodulazione hanno storicamente privilegiato la DLPFC come bersaglio principale, per il suo ruolo nel controllo esecutivo, nella regolazione emotiva e dell'umore, e nel controllo *top down* sul

comportamento alimentare, il presente approccio identifica nella PPC il target terapeutico d'elezione (Meregalli et al., 2026). Sebbene la DLPFC svolga un ruolo rilevante nei processi cognitivi espliciti, essa non appare direttamente associata ai fenotipi clinici centrali dell'AN, con il risultato che i trattamenti precedenti hanno spesso mostrato una limitata efficacia nel trattare i sintomi che si collocano al di fuori della consapevolezza. L'obiettivo di questo progetto è quello di andare ad intervenire in modo più mirato e meccanicistico sulle dimensioni implicite e resistenti della patologia, fungendo da ponte di integrazione neurofunzionale tra la rigidità dei comportamenti restrittivi e le distorsioni dell'immagine corporea (Meregalli et al., 2026). La scelta del target di stimolazione deve inoltre essere guidata dai vincoli intrinseci della TMS, che non consente di raggiungere le strutture cerebrali profonde. Sebbene regioni come lo striato siano fondamentali nei meccanismi patogenetici dell'AN - in particolare per il loro ruolo svolto nel mediare l'automatizzazione delle condotte restrittive - la loro posizione anatomica impedisce una modulazione non invasiva diretta. Pertanto, nella definizione del bersaglio terapeutico individualizzato tramite risonanza magnetica, le regioni mediali e profonde vengono escluse a priori dallo spazio di ricerca, il quale viene circoscritto alle sole aree corticali superficiali e accessibili all'impulso magnetico. Entro questi vincoli, la PPC si configura come un'area candidata di interesse: accessibile alla stimolazione transcranica, essa appare coinvolta nei meccanismi impliciti e automatizzati che sottendono tanto la distorsione della rappresentazione corporea quanto il mantenimento delle condotte restrittive. All'interno della vasta rete neurale coinvolta nella rappresentazione del corpo, la PPC agisce come un nodo associativo multimodale, possedendo connessioni con le cortecce motorie e premotorie e integrando afferenze somatosensoriali, visive e propriocettive per generare e aggiornare dinamicamente lo schema corporeo e la sua localizzazione nello spazio (Chancel et al., 2022; Morasso et al., 2015). Come precedentemente descritto, è inoltre un'area coinvolta nella programmazione ed esecuzione di azioni dirette agli oggetti e sembra contribuire all'automatizzazione delle routine comportamentali.

La stimolazione della PPC mediante TMS potrebbe quindi modulare direttamente substrati neurali che operano al di fuori della consapevolezza, superando i limiti intrinseci degli approcci terapeutici convenzionali. Mentre le psicoterapie cognitivo-comportamentali agiscono soprattutto su processi espliciti, verbali e metacognitivi, e la farmacoterapia standard agisce prevalentemente sui sistemi monoaminergici (Kaye et al.,

2015), la neuromodulazione della PPC potrebbe intervenire su reti neurali direttamente coinvolte nei sintomi principali del disturbo. Questa strategia si inserisce nel paradigma della psichiatria di precisione, proponendo interventi mirati a reti specifiche per interrompere i meccanismi che mantengono il disturbo (Fernandes et al., 2017; Huys et al., 2021). L'adozione di un simile protocollo permette di modulare con maggiore precisione i network implicati nella distorta rappresentazione del sé e negli automatismi alimentari disfunzionali, offrendo un'opzione terapeutica innovativa soprattutto per i casi resistenti ai trattamenti. In definitiva, la focalizzazione sulla PPC potrebbe rappresentare un passo avanti verso terapie fondate sui meccanismi neurobiologici, aprendo la strada a possibili miglioramenti negli esiti clinici a lungo termine e a una futura revisione degli standard di cura per l'AN (Meregalli et al., 2026).

CAPITOLO 3: RAZIONALE E OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale del presente progetto di ricerca è proporre un protocollo di stimolazione innovativo per l'AN, basato sulla neuromodulazione personalizzata, volto a superare l'elevata resistenza che questa patologia presenta nei confronti degli interventi clinici tradizionali (Meregalli et al., 2026). In secondo luogo, il presente contributo mira a presentare i risultati preliminari di un singolo caso clinico (*single-case study*), valutandone l'efficacia in termini di fattibilità, tollerabilità ed esiti clinici (*outcome*). Nello specifico l'intento è quello di indagare l'efficacia clinica e la plasticità neurale derivante dall'applicazione della stimolazione theta burst intermittente (iTBS) individualizzata sulla PPC, somministrata come trattamento aggiuntivo ai percorsi terapeutici standard (*Treatment-as-Usual*, TAU) (Meregalli et al., 2026). La necessità di sviluppare tale approccio nasce dai limiti dei trattamenti convenzionali. Le linee guida attuali si basano su trattamenti multidisciplinari in cui le psicoterapie mediate verbalmente rappresentano l'approccio principale, mentre le terapie farmacologiche e biologiche sono perlopiù limitate alla gestione dei sintomi in comorbidità, come l'ansia e la depressione (Zipfel et al., 2015). Il fatto che molti pazienti non riescano a ottenere una remissione completa e duratura, pur seguendo approcci integrati, mette in evidenza un limite di queste terapie, ossia l'incapacità di agire in modo efficace sui processi che operano al di fuori della consapevolezza del paziente (Solmi et al., 2024). La cronicizzazione dell'AN e i ripetuti fallimenti terapeutici delineano forme progressivamente refrattarie ai trattamenti clinici. Da un lato, la restrizione calorica si cristallizza in un pattern comportamentale rigido, automatico e abitudinario, sostenuto da una forte inflessibilità cognitiva (Treasure et al., 2020). Dall'altro, le alterazioni dell'esperienza corporea (che spaziano dall'insoddisfazione clinica a vere e proprie distorsioni dello schema corporeo e dell'integrazione multisensoriale) si radicano a un livello implicito e profondo (Gadsby, 2017; Gentili et al., 2025). Proprio perché tali aspetti si radicano a livello implicito e automatico, questi aspetti risultano refrattari ai classici interventi basati su processi espliciti e riflessivi, rinforzando così la cronicità del disturbo. I quadri teorici contemporanei, comprese l'iniziativa dei *Research Domain Criteria* (RDoC) e i paradigmi della medicina di precisione, invitano a una riconcettualizzazione della psicopatologia attraverso modelli dimensionali e meccanicistici, in cui i sintomi sono considerati proprietà emergenti di circuiti neurali disfunzionali (Buckholtz e Meyer-Lindenberg, 2012; Williams et al., 2024). In questo

contesto, le tecniche di neuromodulazione come la TMS rappresentano tecniche di elezione per la loro capacità di modulare selettivamente i network corticali implicati (Liu e Wang, 2024). Tuttavia nell'AN, la maggior parte degli studi ha preso di mira la dlPFC come bersaglio terapeutico, in virtù del suo ruolo nel controllo cognitivo, nella regolazione affettiva e nella modulazione top-down del comportamento alimentare (Bahadori et al., 2025). Sebbene questi studi abbiano fornito risultati preliminari positivi, le evidenze attuali sono limitate dall'eterogeneità metodologica e dall'esiguità dei campioni e, soprattutto, risentono del fatto che la scelta della dlPFC manca di un legame specifico con i sintomi nucleari e più resistenti dell'anoressia (Collantoni e Favaro, 2024).

Alla luce di queste limitazioni, il protocollo proposto individua come bersaglio terapeutico la PPC, in quanto tale regione funge da snodo associativo cruciale, in grado di fare da ponte tra le due dimensioni centrali della malattia (Meregalli et al., 2026). Da un lato, la PPC interagisce con i circuiti fronto-striatali e fronto-parietali, contribuendo a legare la salienza degli stimoli sensoriali all'azione e supportando l'automatizzazione e la rigidità di routine alimentari inflessibili (de Wit et al., 2012). Dall'altro lato, essendo supportata da regioni corticali, essa elabora e integra costantemente le informazioni provenienti dai vari sensi con le aree motorie, permettendo la costruzione e l'aggiornamento della complessa rappresentazione multisensoriale del corpo e dello spazio circostante (Chancel et al., 2022; Morasso et al., 2015). Per modulare queste reti disfunzionali, il protocollo si articolerà come un trial clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato *sham*, che prevede l'applicazione di un protocollo iTBS standard, una procedura specificamente scelta per le sue consolidate proprietà di induzione della plasticità neurale a lungo termine e di incremento dell'eccitabilità corticale (Huang et al., 2005). In particolare, l'intervento, consisterà in venti sessioni somministrate in aggiunta al percorso clinico standard (TAU), e si rivolgerà a trentaquattro pazienti adulte (Meregalli et al., 2026). L'elemento innovativo di questo protocollo risiede nella sua profonda personalizzazione, in quanto il bersaglio della stimolazione non è definito a priori su coordinate anatomiche standard, ma viene individuato in modo unico per ogni singola paziente attraverso l'uso della risonanza magnetica funzionale (*resting-state fMRI*) (Meregalli et al., 2026). L'obiettivo neurobiologico è infatti rintracciare l'esatto nodo corticale all'interno della regione parietale posteriore che presenta la massima connettività con i network cerebrali deputati alle tendenze comportamentali implicite e

all'elaborazione della rappresentazione corporea (Meregalli et al., 2026). L'efficacia complessiva di questo intervento verrà misurata attraverso una serie di valutazioni cliniche, neurocognitive e di *neuroimaging*, effettuate prima del trattamento, al suo termine e in un follow-up a quattro mesi di distanza (Meregalli et al., 2026). Più nello specifico, il presente contributo si propone di descrivere l'andamento di questi indicatori in un singolo caso clinico incluso nel protocollo, con l'obiettivo di illustrare il miglioramento clinico generale, quantificabile attraverso la riduzione della psicopatologia e l'aumento del BMI. Contestualmente, lo studio mira ad esplorare se l'intervento abbia agito sulle componenti implicite del disturbo, modificandone la percezione corporea e le tendenze di comportamento automatico verso il cibo, valutate attraverso specifici compiti in realtà virtuale e su smartphone. Infine, il presente lavoro intende osservare se questi eventuali miglioramenti clinici e comportamentali siano accompagnati da un effettivo rafforzamento delle connessioni cerebrali tra il nodo stimolato e le aree di un network coinvolto nella rappresentazione del corpo e nelle tendenze comportamentali implicite dell'AN (Meregalli et al., 2026).

CAPITOLO 4: IL TRIAL CLINICO RANDOMIZZATO

Il presente capitolo descrive nel dettaglio la metodologia, il disegno sperimentale e le procedure di valutazione adottate nel *trial* clinico randomizzato volto a indagare l'efficacia della neuromodulazione personalizzata nell'AN (Meregalli et al., 2026). Prima dell'avvio delle procedure sperimentali, il protocollo ha ottenuto l'approvazione ufficiale da parte del Comitato Etico dell'Azienda Ospedale Università di Padova (protocollo n.6168/EST/25). Inoltre, lo studio è condotto nel pieno rispetto dei principi etici per la ricerca clinica su soggetti umani, come definiti nella Dichiarazione di Helsinki, nonché in conformità alle linee guida istituzionali e nazionali. A garanzia della tutela e della sicurezza dei partecipanti, ciascuno di essi riceverà un'informativa completa sugli scopi, i possibili rischi e i potenziali benefici dello studio. L'arruolamento sarà preceduto dalla sottoscrizione di un consenso informato scritto, la partecipazione è volontaria e ogni paziente potrà ritirarsi in qualsiasi momento senza doverne giustificare il motivo e senza che ciò comporti alcuna ripercussione sul trattamento clinico standard (TAU). Tutte le fasi dello studio - dallo screening iniziale, all'individuazione del target tramite risonanza magnetica funzionale a riposo (*rs-fMRI*), fino alla somministrazione delle sessioni di stimolazione e dei task comportamentali - sono condotte presso le strutture cliniche e di neuroimaging dell'Azienda Ospedaliera e dell'Università di Padova.

4.1 Disegno sperimentale

Il presente studio è configurato come un *trial* clinico randomizzato (RCT) a gruppi paralleli, in doppio cieco e controllato con stimolazione *sham*. L'intervento terapeutico viene somministrato come protocollo complementare al TAU; nello specifico, le partecipanti saranno assegnate casualmente a ricevere 20 sessioni di iTBS (in modalità reale o *sham*) mirata sulla PPC. L'efficacia dell'intervento verrà valutata in tre momenti temporali (Figura 6):

- alla *baseline* (T0), attraverso una valutazione pre-intervento che comprende l'acquisizione della risonanza magnetica nucleare (RMN) e la somministrazione di scale clinico-comportamentali;
- post trattamento (T1), attraverso una valutazione eseguita nella settimana immediatamente successiva al completamento delle sessioni di stimolazione, ripetendo le stesse indagini eseguite alla *baseline*;

- in un *follow-up* a 4 mesi (T2), volta a verificare la persistenza degli effetti terapeutici nel tempo. In questo blocco finale viene somministrata la batteria comportamentale e clinica completa, ad eccezione dell'esame neuroimaging.

Al fine di garantire l'integrità metodologica del doppio cieco, la randomizzazione e l'erogazione degli impulsi sono gestite da un sistema informatico integrato nella piattaforma MagPro (MagVenture). Prima di ogni seduta lo sperimentatore inserisce il codice alfanumerico univoco assegnato al partecipante; il software decodifica l'assegnazione e abilita automaticamente la modalità reale o *sham* senza comunicare la condizione all'operatore né alla partecipante. Dal punto di vista tecnico si utilizza una bobina simmetrica con i due lati (attivo e *sham*) indistinguibili alla vista e al suono. L'operatore riceve esclusivamente istruzioni dal dispositivo sul corretto posizionamento o, se necessario, sulla rotazione della bobina, rimanendo quindi cieco rispetto al braccio di appartenenza del soggetto. Per valutare empiricamente l'efficacia dell'accecamento e ridurre il rischio che aspettative o rivelazioni parziali influenzino i risultati, al termine del ciclo di stimolazione, sia le partecipanti sia gli operatori compilano un questionario mirato a stimare quale tipo di stimolazione ritengono sia stata somministrata.

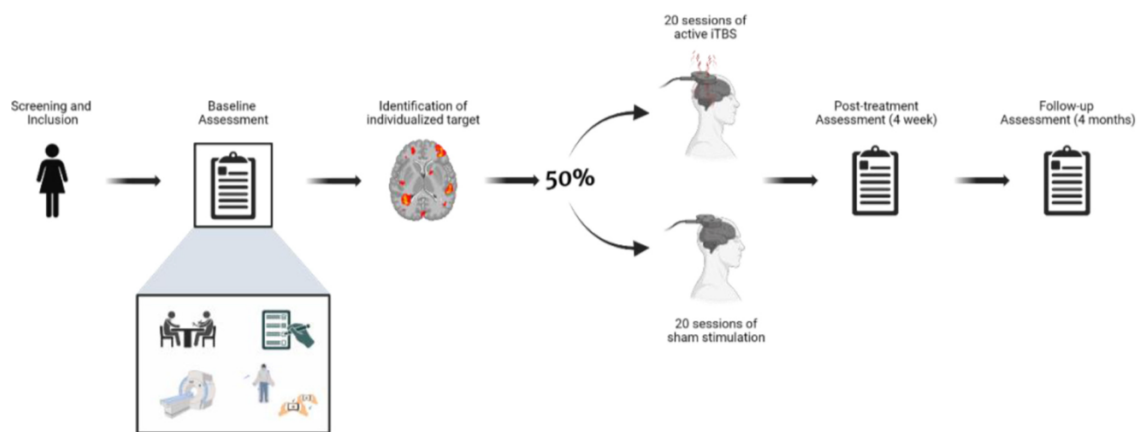


Figura 6. Rappresentazione schematica del protocollo di studio. Dopo la valutazione iniziale, i partecipanti saranno randomizzati al trattamento con TMS attiva o simulata e completeranno 20 sessioni di stimolazione. Le valutazioni post-trattamento e di follow-up replicheranno le misurazioni iniziali, ad eccezione della risonanza magnetica al follow-up (Meregalli et al., 2026).

4.2 Campione clinico e reclutamento

Il progetto di ricerca prevederà la partecipazione di 34 pazienti adulte di sesso femminile, reclutate presso il Centro per i Disturbi dell'Alimentazione dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. La scelta di includere solo donne è motivata dalla necessità di limitare potenziali fattori confondenti legati al genere e dalla minor prevalenza di pazienti maschi che si rivolgono al centro. I criteri di inclusione prevedono: 1) diagnosi attuale di AN secondo i criteri del DSM-5; 2) età uguale o superiore ai 18 anni; 3) durata della malattia di almeno un anno; 4) fallimento di almeno un precedente percorso terapeutico ambulatoriale della durata di tre mesi. Oltre a tali requisiti, sono applicati anche alcuni criteri di esclusione:

- Presenza o pregressa diagnosi di disturbi dello spettro psicotico, disturbi da abuso di sostanze, anamnesi positiva per episodi maniacali o ipomaniacali, presenza attiva di ideazione suicidaria.
- Severità clinica acuta definita da instabilità emodinamica (e.g. pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg o frequenza cardiaca a riposo < 60 bpm) o concomitante diagnosi di gravi patologie neurologiche e sistemiche instabili.
- Storia di epilessia, traumi cranici con perdita di coscienza, emicranie croniche, presenza di impianti cocleari, pacemaker cardiaci, neurostimolatori, corpi estranei metallici intracranici o intraoculari, claustrofobia e stato di gravidanza in atto (Rossi et al., 2021).

4.3 Protocollo di acquisizione Risonanza Magnetica

Prima dell'avvio delle stimolazioni, le pazienti saranno sottoposte a risonanza magnetica funzionale *resting-state* (*rs-fMRI*) e strutturale, eseguite presso la medesima struttura mediante uno scanner clinico Philips Ingenia operante a 3 Tesla. Il protocollo di scansione prevede l'acquisizione sequenziale delle seguenti geometrie:

- Le immagini strutturali T1-pesate saranno ottenute utilizzando i seguenti parametri: tempo di ripetizione (TR) = 6.8 ms, tempo di eco (TE) = 3.1 ms, spessore di strato = 1 mm, angolo di flip = 8°, matrice di acquisizione = 181 x 480 x 480, voxel isotropici di 1 x 1 x 1 mm³. Tali immagini saranno preprocessate mediante estrazione del cervello e correzione delle disomogeneità del campo

magnetico (*bias field*) tramite la funzione *Advanced Normalization Tools* (ANTs) (Tustison et al., 2021). La segmentazione tissutale verrà eseguita sfruttando lo strumento *FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool)*, integrato nel software FSL (Zhang et al., 2001); infine i volumi anatomici così elaborati, vengono registrati e normalizzati non-linearmente nello spazio stereotassico standard MNI (*Montreal Neurological Institute*) mediante ANTs (Tustison et al., 2021).

- Le immagini funzionali saranno acquisite con i seguenti parametri: TR = 800 ms, TE = 24,6 ms, angolo di flip = 60°, numero di volumi = 800, voxel = $2,78 \times 2,78 \times 3$ mm, matrice = $96 \times 96 \times 56$. I volumi funzionali *rs-fMRI* subiscono inizialmente una correzione per i movimenti della testa mediante l'algoritmo *mcflirt* (FSL) (Jenkinson et al., 2002) e una correzione per gli artefatti da campo magnetico ANTs (Tustison et al., 2021). Successivamente, il volume funzionale EPI⁶ di ciascuna partecipante verrà coregistrato all'immagine anatomica individuale mediante l'algoritmo FLIRT (*FMRIB's Linear Image Registration Tool*), applicando una trasformazione *Boundary-Based Registration* (BBR) a 12 gradi di libertà (Greve & Fischl, 2009).

La rimozione degli artefatti da movimento e delle componenti di rumore fisiologico sarà effettuata seguendo la pipeline di *denoising* del toolbox *CONN* (Nieto-Castanon, 2020), combinando la funzione *CompCor* (Components-based Noise Correction; Behzadi et al., 2007) e l'algoritmo di *scrubbing ART* (Artifact Rejection Toolbox). L'ottimizzazione del rapporto segnale-rumore sarà infine realizzata attraverso l'applicazione di un filtro di *smoothing* gaussiano con un FWHM (*full width at half maximum*) di 6 mm. I dati funzionali nello spazio nativo del soggetto saranno parcellati in 200 regioni d'interesse (ROI) proiettando inversamente l'atlante *Schaefer 200* (Schaefer et al., 2018).

⁶ Lo spazio EPI (*Echo Planar Imaging*) rappresenta lo spazio geometrico nativo in cui vengono acquisite le immagini di risonanza magnetica funzionale (fMRI). A differenza dello spazio anatomico strutturale (T1), caratterizzato da un'elevata risoluzione spaziale, lo spazio EPI ha una risoluzione spaziale inferiore ma un'altissima risoluzione temporale, necessaria per registrare le fluttuazioni emodinamiche (segnale BOLD) nel tempo. Registrare o proiettare un atlante nello "spazio EPI nativo del soggetto" significa adattare le coordinate standard della mappa cerebrale alla specifica e millimetrica forma geometrica che il cervello della paziente assume durante la scansione funzionale, evitando distorsioni nel calcolo della connettività.

4.4 Protocollo di Neuromodulazione iTBS e Algoritmo di Targetizzazione Individualizzata

La modulazione non invasiva dell'eccitabilità corticale viene eseguita con uno stimolatore MagPro (MagVenture, Danimarca) connesso con una bobina Cool B70 A/P dotata di raffreddamento attivo, per evitare derive termiche indotte dalle stimolazioni ripetitive. Viene utilizzato un protocollo standard iTBS, caratterizzato dalla somministrazione di brevi treni di 3 impulsi ad alta frequenza (50 Hz) erogati a intervalli di 200 ms (frequenza inter-treno di 5 Hz). Quindi la sequenza prevede cicli di stimolazione attiva di 2 secondi alternati a 8 secondi di pausa, per una durata di stimolazione pari a 3 minuti (corrispondenti a 600 impulsi complessivi per sessione), a un'intensità impostata al 100% della MT a riposo del soggetto (Huang et al., 2005). È importante precisare che l'adozione della frequenza theta risponde unicamente alle note proprietà biologiche della tecnica nel facilitare fenomeni di plasticità sinaptica a lungo termine (*LTP-like*), e non per la presenza di un'oscillazione patologica endogena nella PPC della popolazione clinica in esame. La determinazione della MT si avvale del metodo *Stochastic Approximator of Motor Threshold* (SAMT), un algoritmo computazionale che applica correzioni incrementali all'intensità di stimolo e converge rapidamente al valore reale di MT con un numero ridotto di impulsi (circa 20) (Wang and Peterchev, 2023; Wang et al., 2025). A livello pratico, la bobina viene inizialmente posizionata sull'area M1 controlaterale tramite il sistema di neuronavigazione *Localite TMS Navigator*, guidato dall'immagine strutturale T1 della paziente. I potenziali evocati motori (MEP) vengono rilevati posizionando elettrodi per EMG di superficie sul muscolo primo interosseo dorsale della mano destra e viene considerata valida la risposta motoria in presenza di un MEP con ampiezza picco-picco $\geq 50 \mu V$. Dopo ogni impulso di TMS, l'operatore indica all'interno del programma SAMT se si è verificata una risposta motoria. Sulla base di questo input, il sistema SAMT regola automaticamente l'intensità di stimolazione per l'impulso successivo, convergendo in modo iterativo verso la MT del paziente in maniera controllata ed efficiente. Per controllare fluttuazioni dello stato neurofisiologico o effetti indotti dai farmaci, la MT viene rivalutata con cadenza settimanale per l'intera durata del ciclo di trattamento.

L'innovazione metodologica dell'intervento consiste nella determinazione personalizzata delle coordinate di stimolazione all'interno della PPC, superando i limiti dei posizionamenti geometrici standardizzati a favore di un approccio basato sulla

connettività funzionale a riposo del singolo individuo. Il bersaglio preciso della stimolazione sarà infatti identificato per ogni partecipante con l'obiettivo di individuare il nodo della PPC che mostra la connettività più forte con le reti coinvolte nelle tendenze comportamentali implicite e nella rappresentazione corporea. Questo algoritmo computazionale, che determina il target specifico, si sviluppa in quattro fasi:

1. In primo luogo, è stato derivato un network meta-analitico di riferimento attraverso la piattaforma *Neurosynth Compose* (Kent et al., 2026), conducendo una meta-analisi automatizzata che incrocia termini chiave relativi alle dimensioni centrali dell'AN, ovvero le tendenze comportamentali automatiche o abitudini ("*affordance*" OR "*habit*" OR "*motor program*") e le rappresentazioni corporee ("*body representation*" OR "*body schema*" OR "*peripersonal*" OR "*multisensory integration*" OR "*embodiment*"). Le mappe risultanti sono state filtrate tenendo i voxel con valori superiori a due deviazioni standard ($> 2DS$); i voxel presenti in entrambe le meta analisi sono stati uniti e binarizzati per generare una "mappa di overlap" di riferimento; questa mappa evidenzia un network principalmente lateralizzato a sinistra che comprende i giri precentrali e postcentrali, la SMA, i lobuli parietali superiore e inferiore, e specifiche porzioni delle cortecce occipitali e temporali.
2. Successivamente, si attua la definizione dello spazio di ricerca parietale individuale, in cui la mappa di overlap meta-analitica viene co-registrata nello spazio nativo neurofunzionale ricavato dalle acquisizioni di risonanza magnetica funzionale in stato di riposo (rs-fMRI) di ciascuna paziente. Parallelamente, viene delimitato uno spazio di ricerca parietale costituito da 37 regioni corticali bilaterali derivate dall'atlante parcellizzato *Schaefer 200* (Schaefer et al., 2018). In linea con i vincoli fisici della TMS, le parcellizzazioni anatomiche mediali e profonde sono state escluse a priori.
3. La terza fase prevede il calcolo della massima connettività funzionale, in cui viene estratto l'andamento temporale delle fluttuazioni del segnale BOLD di tutte le parcellizzazioni incluse nello spazio di ricerca e della mappa di overlap complessiva. L'indice di connettività viene calcolato mediante coefficiente di correlazione lineare di Pearson (r), identificando il target iTBS individualizzato nella sotto-regione parietale che presenta la massima correlazione con il network meta-analitico. Per garantire la significatività biologica e la coerenza del targeting

- personalizzato, saranno considerate idonee solo le regioni che mostrano una connettività funzionale almeno moderata ($r > 0,30$) con la rete di sovrapposizione.
4. L'ultima fase consiste nella neuronavigazione stereotassica, che consiste innanzitutto, nella trasposizione delle coordinate spaziali del target nello spazio standard MNI (*Montreal Neurological Institute*). Una volta identificato il bersaglio TMS individuale, il corrispettivo file viene trasferito al sistema di neuronavigazione *Localite TMS Navigator* e comunicato al ricercatore incaricato di somministrare la stimolazione, che avrà luogo entro una settimana dall'acquisizione delle immagini di *neuroimaging*. Al momento dell'intervento, il software effettua una co-registrazione rigida basata sulla scansione strutturale T1 del partecipante e su tre punti di repere anatomici sullo scalpo (l'inion e i canti esterni bilaterali degli occhi). Questo processo guida il posizionamento millimetrico e in tempo reale della bobina sul bersaglio personalizzato. Infine, la posizione corretta della bobina viene contrassegnata sulla cuffia del partecipante durante la prima seduta; in questo modo, l'intera procedura di localizzazione viene eseguita solo all'inizio, ottimizzando la ripetibilità e le tempistiche delle sessioni successive.

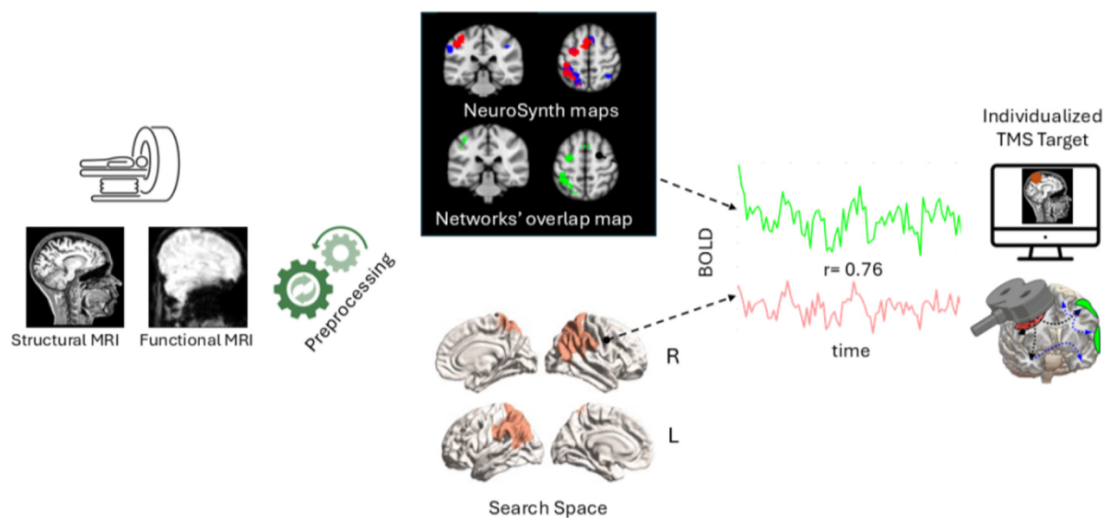


Figura 7. Panoramica del protocollo di neuroimaging per la selezione personalizzata dei bersagli della TMS (Meregalli et al., 2026).

4.5 Misure di Outcome

La valutazione complessiva del protocollo si articola lungo tre momenti temporali principali, integrando una batteria multidimensionale volta a cogliere modificazioni a livello clinico, psicopatologico, comportamentale e neurofunzionale. La valutazione di baseline (T0) viene condotta nella settimana precedente l'inizio della stimolazione e comprende l'acquisizione della risonanza magnetica, l'intervista psichiatrica, la compilazione dei questionari self-report e la somministrazione dei compiti cognitivo-comportamentali. La valutazione post-trattamento (T1) ha luogo nella settimana immediatamente successiva all'ultima sessione di iTBS e include l'intero set di indagini iniziali. Infine, una valutazione di follow-up (T2) viene condotta a quattro mesi di distanza dal termine del trattamento per verificare la persistenza degli esiti nel tempo, riproponendo la medesima batteria clinica e comportamentale con la sola eccezione dell'esame di neuroimaging. Parallelamente alle valutazioni longitudinali, il monitoraggio della sicurezza, della tollerabilità e dello stato psicopatologico è strutturato su base quotidiana ad alta frequenza per l'intera durata del ciclo di trattamento. Nello specifico, prima e subito dopo ciascuna sessione di stimolazione, le partecipanti compilano una serie di scale analogico-visive (VAS; 0–100) focalizzate sulle dimensioni sintomatologiche cardine. Al termine di ogni seduta viene inoltre quantificato il livello di disagio percepito durante la stimolazione (VAS 0–100) e registrata l'eventuale insorgenza di effetti collaterali o eventi avversi verificatisi dall'incontro precedente. Questo monitoraggio continuativo è integrato dalla somministrazione del questionario clinico standardizzato *TMSens_Q*, erogato in corrispondenza della prima e della ventesima seduta per tracciare in modo sistematico la presenza di effetti collaterali minori, quali cefalea muscolo-tensiva o fastidio cutaneo localizzato. Resta inteso che la comparsa di qualsiasi evento avverso maggiore, come l'eventuale induzione di crisi convulsive, determinerebbe l'interruzione immediata e definitiva del protocollo sperimentale.

4.5.1 Modulazione funzionale in Resting-State

Per valutare se il protocollo iTBS moduli significativamente i pattern di connettività a riposo, la connettività post-trattamento tra il target individualizzato nella PPC e la rete di riferimento *body × affordance* verrà calcolata tramite correlazione di *Pearson* e

confrontata con il valore baseline. I valori di connettività pre- e post-trattamento saranno contestualizzati confrontandoli con la distribuzione dei valori ottenuti da un campione di riferimento di femmine sane ($n = 44$, età media = 24.93 ± 3.57 , BMI medio = 20.90 ± 1.71) scansionate con il medesimo protocollo e sequenze MRI nell'ambito di uno studio separato.

4.5.2 Valutazione Clinica e Psichiatrica Indipendente

Ad ogni finestra temporale, uno psichiatra indipendente e tenuto all'oscuro della randomizzazione conduce un'intervista clinica semi-strutturata. L'intervista esaminerà in modo sistematico il quadro clinico dei disturbi alimentari, la sintomatologia ansioso-depressiva, l'impatto sul funzionamento quotidiano, la qualità della vita, la tendenza alla ruminazione e le aspettative o i timori del paziente verso la TMS. L'indagine qualitativa affiancherà i test standardizzati per monitorare sia la *compliance* al protocollo sia la progressione dei sintomi, permettendo di raccogliere parametri cruciali quali il peso corporeo, il BMI, la ripresa o la regolarità del ciclo mestruale e le variazioni nella terapia psicofarmacologica. Lo specialista documenterà inoltre l'andamento delle condotte alimentari disfunzionali (tra cui restrizioni, *binge eating*, condotte di eliminazione e attività fisica compulsiva), il grado di preoccupazione per le forme corporee e il peso, l'intensità di ansia e deflessione timica, e gli indici di impressione clinica globale (CGI-S/CGI-I).

4.5.3 Scale Cliniche Auto-somministrate

In tutti i momenti di valutazione (T0, T1 e T2), le pazienti compileranno, attraverso la piattaforma *Qualtrics*, scale auto-somministrate volte a indagare i costrutti centrali della patologia:

1. ***Eating Disorder Examination Questionnaire*** (Fairburn and Beglin, 1994), un questionario composto da 28 item per la misurazione della gravità delle dimensioni di restrizione, preoccupazione per il cibo, per il peso e per le forme corporee).
2. ***State-Trait Anxiety Inventory*** (Spielberger, 1983), un questionario di 40 item che valuta i sintomi sia dell'ansia di stato che di tratto.

3. ***Depression Anxiety Stress Scales*** (Lovibond e Lovibond, 1996), uno strumento di 21 item che indaga sintomi di depressione, ansia e stress.
4. ***Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness*** (Mehling et al., 2012), una scala a 32 item che indaga diverse componenti della consapevolezza interocettiva del corpo (ad esempio, la percezione, la regolazione dell'attenzione e la consapevolezza emotiva).
5. ***UPPS-P Impulsive Behavior Scale*** (Whiteside and Lynam, 2012), somministrata per misurare cinque sotto-dimensioni strutturali dell'impulsività (urgenza negativa, mancanza di premeditazione, mancanza di perseveranza, *sensation seeking*, urgenza positiva).
6. ***Body Shape Questionnaire*** (Cooper et al., 1987), un questionario di 34 item volto a indagare l'autovalutazione negativa della forma corporea (ad esempio, il desiderio di perdere peso, la paura di ingrassare e l'autovalutazione in relazione all'aspetto fisico).
7. ***Weight Bias Internalization Scale*** (Pearl and Puhl, 2014), questionario di 11 item focalizzato sulla quantificazione delle convinzioni negative riguardo al proprio peso o alle proprie dimensioni corporee.

Inoltre, appena prima e immediatamente dopo ciascuna delle 20 sessioni di stimolazione è stata compilata una scala visiva analogica (VAS; 0–100) composta da nove voci, volta a valutare il desiderio di mangiare, l'impulso a limitare l'assunzione di cibo, l'ansia legata ai pasti, il benessere fisico, l'insoddisfazione corporea, l'attenzione focalizzata sul corpo, l'impulso all'attività fisica, la flessibilità cognitiva e l'ansia.

4.5.4 Task Comportamentali

Al fine di superare i limiti intrinseci dei report verbali ed esplorare le dimensioni implicite dello schema corporeo e dell'*affordance* del cibo, il protocollo prevede la somministrazione (in tutti i momenti di valutazione) di cinque compiti:

1. ***Task in realtà virtuale (VR) per la rappresentazione corporea implicita***; il partecipante indossa un visore e si trova in una stanza in VR, senza che sia visibile l'avatar del proprio corpo. La prima fase del task consiste nella calibrazione, in cui al partecipante viene chiesto di posizionarsi in stazione eretta e a piedi uniti, mentre lo sperimentatore, utilizzando un joystick VR, registra le coordinate 3D di

20 punti di riferimento corporei: 5 sulla linea delle spalle, 5 sul petto, 5 sulla vita e 5 sui fianchi. Il mento viene calibrato come punto di partenza (0,0,0). Terminata la calibrazione, comincia il task vero e proprio, in cui il partecipante osserva in VR uno stimolo visivo (una sfera) che avanza verso di sé da differenti traiettorie spaziali. All'inizio di ogni prova, una sfera grigia appare nello spazio a 3 metri di distanza davanti al soggetto. Dopo 2 secondi la sfera diventa verde e inizia a muoversi lentamente verso uno dei punti di riferimento calibrati. Al partecipante viene chiesto di premere un pulsante sul joystick nell'istante esatto in cui percepisce che lo stimolo abbia raggiunto e "toccato" il proprio corpo (Figura 8). Il compito comprende un totale di 120 prove (6 per ciascuno dei 20 punti di riferimento corporei calibrati) e la sua durata complessiva è di circa 17 minuti. Questa procedura consente di ricavare una mappa geometrica implicita dei confini corporei percepiti dal partecipante; l'outcome principale è rappresentato dalla distanza euclidea con segno, calcolata tra la coordinata reale del corpo e la posizione percepita nel momento in cui è stato premuto il pulsante. I valori positivi indicano una sovrastima delle dimensioni corporee, mentre i valori negativi indicano una sottostima, fornendo così un indice implicito della distorsione dell'immagine corporea.

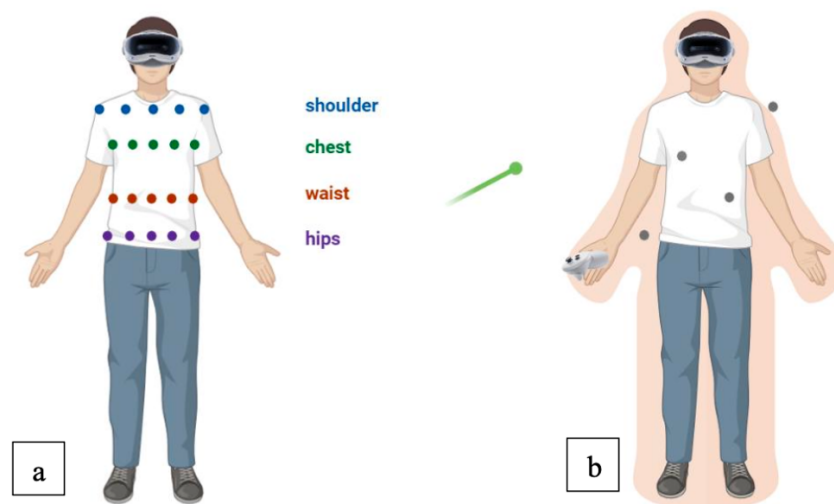


Figura 8. Illustrazione del compito di rappresentazione implicita del corpo. Sul partecipante vengono calibrati 20 punti di riferimento corporei (suddivisi in gruppi di 5 rispettivamente lungo la linea delle spalle, del petto, della vita e dei fianchi) (a). Una volta completata la calibrazione, l'esperimento ha inizio: una sfera grigia compare a 3 metri di distanza di fronte al soggetto e, dopo 2 secondi, diventa verde, iniziando a muoversi lentamente verso uno dei punti di riferimento tracciati. I partecipanti devono premere il pulsante del joystick nell'esatto momento in cui percepiscono che la sfera ha raggiunto la superficie del proprio corpo (b).

2. **Figure rating scale;** alle partecipanti viene presentata una serie di silhouette tridimensionali generate mediante il software *MakeHuman*, le quali rappresentano un gradiente continuo di BMI compreso tra 12 e 38. Viene chiesto loro di scegliere la silhouette che corrisponde alla forma del proprio corpo (così come la percepiscono attualmente) e successivamente la silhouette che rappresenta la forma del corpo che desiderano avere (Figura 9). Attraverso questa procedura, vengono calcolati due indici differenziali: l'indice di distorsione percettiva delle dimensioni corporee (calcolato come la differenza tra il BMI stimato/percepito come proprio e il BMI effettivo del soggetto) e l'indice di insoddisfazione corporea (calcolato come la differenza tra il BMI desiderato e BMI stimato/percepito come proprio).



Figura 9. Figure Rating Scale. Al partecipante viene chiesto di selezionare la forma del corpo percepita e quella desiderata tra quelle generate al computer. Le sagome sono tridimensionali e possono essere ruotate di 360° utilizzando le frecce situate sotto ciascuna figura.

3. **Task dello spazio peripersonale (PPS) in presenza di stimoli alimentari;** il compito deriva da un adattamento del paradigma consolidato di Serino et al., (2019) volto a tracciare la modulazione e la mappatura dello spazio peripersonale (PPS). Il PPS è lo spazio immediatamente circostante il corpo in cui avvengono le interazioni fisiche con l'ambiente circostante. Il gruppo di studio di Serino et al., (2019) ha sviluppato un paradigma comportamentale, progettato non solo per

dimostrare l'esistenza del PPS, ma per quantificarne fisicamente l'estensione dei suoi confini nell'essere umano. Nella sua formulazione originale, il paradigma valuta l'integrazione multisensoriale accoppiando uno stimolo tattile somministrato su una parte del corpo con uno stimolo dinamico esterno (visivo o uditivo) in rapido avvicinamento verso il soggetto. Variando l'intervallo temporale in cui viene somministrato lo stimolo tattile rispetto a quello esterno, è possibile sondare l'interazione multisensoriale a diverse distanze spaziali. L'assunto chiave di questo modello è che l'elaborazione tattile subisce una marcata e non lineare accelerazione solo nel momento in cui lo stimolo in avvicinamento supera una specifica distanza limite, delineando così in modo netto il confine invisibile del PPS. Nell'adattamento del task in questione, l'esperienza avviene in VR in cui i partecipanti osservano stimoli visivi (raffiguranti alimenti ad alto contenuto calorico oppure oggetti neutri) che avanzano progressivamente verso di loro. In concomitanza alla traiettoria di avvicinamento, viene somministrato uno stimolo tattile al soggetto, a cui è richiesto di rispondere il più rapidamente possibile premendo un apposito pulsante. Lo stimolo tattile viene erogato quando lo stimolo visivo si trova a una delle cinque possibili distanze dal partecipante. Il paradigma si basa sull'ipotesi che l'ingresso dello stimolo visivo all'interno del PPS faciliti la codifica dello stimolo tattile; di conseguenza, la modulazione dei tempi di reazione in funzione della distanza viene utilizzata come misura indiretta dell'estensione e della permeabilità del PPS. Per ciascuna distanza viene calcolato un indice di facilitazione, sottraendo i tempi di reazione ottenuti nelle prove unimodali (solo tattili) da quelli ottenuti nella condizione bimodale (visuo-tattile), dove valori più negativi indicano una maggiore facilitazione. Gli indici di facilitazione vengono poi adattati a una funzione lineare lungo le diverse distanze, da cui vengono estratti due parametri: l'intercetta, che riflette l'estensione complessiva del confine del PPS, e la pendenza, che riflette quanto sia netta la transizione tra spazio peripersonale ed extrapersonale. Dato che la letteratura mostra come la rappresentazione dello spazio peripersonale venga modulata dalla natura dello stimolo in avvicinamento, il compito permetterà di valutare in modo specifico sia l'estensione che la forma del PPS in presenza di stimoli alimentari ipercalorici rispetto a oggetti neutri.

4. ***Approach-Avoidance task (AAT) su dispositivo mobile;*** l'AAT è un test comportamentale per la misurazione dei *bias* impliciti che sfrutta la tendenza naturale delle persone a muoversi fisicamente verso stimoli positivi (avvicinamento o *approach*) e ad allontanarsi da quelli negativi (evitamento o *avoid*). La procedura moderna dell'AAT è stata pubblicata da Rinck e Becker (2007), che utilizzarono un joystick e immagini che si potevano zoomare, per studiare i soggetti affetti da aracnofobia. Quando i partecipanti portavano il joystick verso loro, le immagini dei ragni si ingrandivano, simulando l'atto di portare il ragno più vicino (*approach*) quando invece spingevano il joystick in avanti, le immagini dei ragni si rimpicciolivano, simulando l'atto di allontanare il ragno (*avoid*). In questo modo, il paradigma AAT collega il movimento fisico a variazioni visive per simulare la sensazione di un cambiamento di distanza tra il partecipante e l'oggetto target. Le differenze nei tempi di risposta tra le condizioni di avvicinamento ed evitamento vengono poi interpretate come indice di bias: per esempio, le persone che soffrono di aracnofobia sono tipicamente più veloci a spingere via le immagini dei ragni piuttosto che a tirarle verso di sé. Nel presente studio è stato utilizzato un adattamento del task originario utilizzando una versione mobile su smartphone del compito AAT (Collantoni et al., 2023), che indaga le tendenze comportamentali implicite verso il cibo. Attraverso l'uso dei sensori dello smartphone, il soggetto risponde a stimoli visivi (immagini di cibi ipercalorici, ipocalorici e oggetti neutri) avvicinando bruscamente il telefono a se stesso (*approach*) o allontanandolo (*avoidance*). Tramite l'accelerometro vengono registrati i tempi di reazione per ciascun movimento e verrà calcolato un punteggio di tendenza all'avvicinamento sottraendo i tempi di reazione di evitamento dai tempi di reazione di avvicinamento, fornendo così un indice delle tendenze motivazionali implicite verso i diversi tipi di stimoli.
5. ***Heartbeat counting Task;*** il compito consente di misurare l'accuratezza interocettiva, intesa come l'abilità oggettiva di percepire i segnali interni del corpo (Garfinkel et al., 2015). Il partecipante deve contare mentalmente i propri battiti cardiaci durante intervalli temporali definiti (25, 35, 45 secondi) senza l'ausilio della palpazione del polso. I battiti percepiti e riferiti dal soggetto vengono registrati e confrontati con i battiti cardiaci effettivi, registrati dal

cardiofrequenzimetro, consentendo di ricavare l'indice di accuratezza sensoriale interna (ovvero la capacità del partecipante di percepire i segnali corporei interni).

4.5.5 Valutazione Neuropsicologica

Al fine di monitorare cambiamenti a carico delle funzioni cognitive di natura visuo-spaziale ed esecutiva, tipicamente compromesse nei pazienti affetti da anoressia nervosa, vengono somministrati alcuni test neuropsicologici classici:

- **Trail Making Test (TMT - Parte A e B; Reitan, 1958)**; il test verrà utilizzato per valutare la flessibilità cognitiva. Il compito si articola in due parti: 1) la parte A richiede ai partecipanti di collegare i cerchi numerati in ordine crescente il più rapidamente possibile, misurando la velocità di elaborazione; 2) la parte B richiede invece di alternare numeri e lettere in ordine crescente/alfabetico, richiedendo capacità di *set-shifting* e flessibilità cognitiva. Viene registrato il tempo di esecuzione di ciascuna parte e la differenza tra A e B viene utilizzata come indice esecutivo di flessibilità cognitiva.
- **Figura Complessa di Rey-Osterrieth (ROCF; Osterrieth, 1944)**; il test verrà somministrato per valutare le abilità visuo spaziali, con particolare attenzione alla valutazione della coerenza centrale durante la costruzione di figure. Il test prevede la riproduzione (copia) di una complessa figura geometrica, seguita da una prova di richiamo della stessa, dopo un intervallo di 3 minuti (dedicato a compiti non interferenti). L'intera procedura sarà video-registrata e condotta attraverso il metodo del cambio di penna. La valutazione dell'accuratezza sarà effettuata seguendo il metodo di Taylor, mentre l'indice di Coerenza Centrale verrà inferito secondo i criteri di Booth. Al fine di limitare gli effetti di apprendimento derivanti dalla ripetizione longitudinale del test, verrà utilizzata in modo intercambiabile la *Modified Taylor Complex Figure* (MTCF) nella valutazione pre e post trattamento (Hubley and Jassal, 2006).
- **Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton et al., 1993)**; il test sarà utilizzato per valutare le funzioni esecutive, con particolare riferimento alla flessibilità cognitiva, alla capacità di astrazione e alla capacità di modificare il proprio comportamento in risposta ai feedback ambientali. Il compito consiste nell'abbinare una serie di carte-risposta a quattro carte-stimolo, seguendo criteri

geometrici non esplicitati, basati su colore, forma o numero). Il criterio di abbinamento cambia periodicamente senza preavviso e il partecipante deve riuscire a individuarlo unicamente sulla base del feedback verbale dell'esaminatore ("corretto" o "sbagliato"). Verranno presi in considerazione principalmente il numero di categorie completate e gli errori perseverativi, intesi come indice della difficoltà nel modificare la strategia adottata e della tendenza a mantenere una strategia precedentemente appresa nonostante il feedback negativo.

CAPITOLO 5: SINGLE CASE STUDY

Nel presente capitolo verranno presentati e discussi i risultati relativi a un singolo caso clinico, inserito all'interno di una *case series* iniziale non randomizzata e condotta in aperto (*open-label*), finalizzata a valutare la fattibilità (*feasibility*) del protocollo d'intervento adottato. La paziente ha completato l'intero protocollo di stimolazione e le relative sessioni di valutazione neuropsicologica, clinica, comportamentale e di *neuroimaging* descritte nel capitolo 4. Tuttavia, al fine di fornire un resoconto focalizzato sui principali indicatori di fattibilità, sul *target engagement* e sulle principali dimensioni comportamentali, in questo capitolo verrà preso in considerazione e analizzato un sottogruppo specifico di misure di *outcome*, ritenute maggiormente rappresentative e indicative per gli obiettivi di questa analisi preliminare. Pertanto, le sezioni seguenti si focalizzeranno esclusivamente sull'esposizione e sulla discussione di tali risultati.

5.1 Presentazione del caso singolo

La paziente inclusa in questo studio di fattibilità è una donna di 31 anni affetta da AN di tipo restrittivo, diagnosticata secondo i criteri del DSM-5-TR. La paziente è stata reclutata presso l'Unità per i Disturbi Alimentari dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova e al momento della sua partecipazione, la storia clinica evidenziava una durata di malattia di circa 12 anni, con esordio all'età di 19 anni. I trattamenti precedenti includevano molteplici interventi ambulatoriali e un percorso di riabilitazione semi-residenziale, nessuno dei quali stabile o associato a una remissione clinica duratura. Di conseguenza, la paziente soddisfaceva il criterio terapeutico di inclusione del protocollo, che prevedeva almeno un precedente episodio di trattamento fallito e di adeguata durata. Non è stata prescritta alcuna terapia psicotropa, né al baseline né per l'intero periodo dello studio. Non sono state documentate comorbidità psichiatriche o mediche di rilievo. Il trattamento di routine concomitante (*treatment-as-usual*) durante l'intero periodo di stimolazione consisteva in controlli clinici ambulatoriali standard presso la medesima unità, senza intensificazione del trattamento durante lo studio. La paziente ha fornito il consenso informato scritto alla partecipazione e alla pubblicazione dei dati relativi al singolo caso, con specifico riferimento al protocollo da lei seguito, già descritto nel Capitolo 4.

5.1.1 Localizzazione ed individuazione delle coordinate individualizzate

In accordo con il protocollo metodologico, tre giorni prima dell'inizio del trattamento con iTBS, sono state acquisite le immagini di RM strutturali T1-pesate e funzionali a riposo (*resting-state fMRI*). I dati fMRI sono stati impiegati per identificare in modo individualizzato il bersaglio di stimolazione nella PPC sinistra, selezionando la regione con la massima connettività funzionale verso una rete di riferimento, definita a priori dalla sovrapposizione delle mappe meta-analitiche di *Neurosynth* per la rappresentazione corporea e i processi di *affordance*. Nello specifico, per la paziente in esame, il bersaglio neuroanatomico ottimale è stato identificato come l'area 35 dell'atlante parcellare *Schaefer 200* (Schaefer et al., 2018), geometricamente centrata sulle coordinate stereotassiche spaziali MNI (*Montreal Neurological Institute*) [-40, -36, 48]. Tali coordinate sono state successivamente importate nel sistema di neuronavigazione stereotassica, basato sulla RM strutturale della paziente, per guidare con precisione il posizionamento della bobina durante le 20 sessioni di iTBS previste.

5.2 Risultati

5.2.1 Sicurezza e Tollerabilità

La paziente ha completato tutte le 20 sessioni di iTBS previste senza alcuna interruzione. La valutazione del *discomfort* esperito durante le stimolazioni è stata effettuata con una scala da 0–100, che ha registrato un punteggio pari a 0 nella maggior parte delle sessioni, con un valore massimo di 20/100 riportato soltanto nelle sessioni 8, 9 e 16. Come unico effetto collaterale è stato segnalato una lieve cefalea comparsa al termine della stimolazione e risoltasi spontaneamente nell'arco di un'ora. Non sono stati registrati altri eventi avversi e la tollerabilità soggettiva complessiva è risultata elevata. A integrazione del monitoraggio clinico della tollerabilità, è stata condotta una verifica esplorativa sulla sicurezza biologica e sull'integrità tissutale locale del parenchima corticale stimolato. Mediante il software ITK-SNAP (v. 4.4.0), è stata delineata una regione di interesse (ROI) sul nastro di sostanza grigia corrispondente alle coordinate del bersaglio parietale stimolato (volume pari a 639mm³, corrispondente a 2.557 voxel) sulle immagini T1 pre- e post-trattamento. L'estrazione dell'intensità media del segnale T1 all'interno della ROI, normalizzata rispetto al segnale medio dell'intero volume cerebrale (*Global Intensity*

Ratio) per compensare le oscillazioni di guadagno dello scanner, ha evidenziato una sostanziale invarianza tra baseline e post-trattamento (passando da 2,20 a 2,19, variazione pari a -0.45%). Tale stabilità locale attesta l'assenza di alterazioni strutturali macroscopiche, lesioni iatrogene o fenomeni edematosi indotti dal ciclo di 20 sessioni di iTBS.

5.2.2 Decorso clinico e scale analogico-visive giornaliere (VAS)

Il decorso clinico della paziente è stato monitorato innanzitutto attraverso l'indice di massa corporea (BMI), il quale è stato calcolato a ogni *timepoint* del protocollo (T0, T1 e T2) e integrato con i rilievi effettuati durante le visite ambulatoriali di routine lungo tutto il periodo dello studio. La gravità globale della malattia e il suo cambiamento sono stati valutati in cieco da uno psichiatra non curante, privo di informazioni pregresse sulla paziente, tramite la scala *Clinical Global Impression* (CGI; Guy, 1976). Nello specifico, l'item di gravità (CGI-S; da 1 = normale/non malato a 7 = tra i più estremamente malati) è stato somministrato a T0 e T1 facendo riferimento all'esperienza del clinico con la popolazione afferente ai disturbi alimentari e allo stato della paziente nell'ultima settimana; l'item di miglioramento (CGI-I; da 1 = molto migliorato a 4 = nessun cambiamento a 7 = molto peggiorato) è stato registrato a T1 rispetto alla *baseline* (T0) dal medesimo valutatore. Come precedentemente descritto, nei tre *timepoint* del protocollo, la paziente ha compilato una batteria di test self report (vedi par. 4.5.2). I cambiamenti sessione per sessione alla VAS sono stati esaminati tramite il pacchetto *scan* in R (Wilbert & Lüke, 2023), adottando due approcci complementari: un'analisi del trend lineare ha fornito il coefficiente di inclinazione non standardizzato (*B*), indicativo del cambiamento medio della VAS per singola sessione, mentre il calcolo del *Non-overlap of All Pairs* (NAP; Parker & Vannest, 2009) ha permesso di confrontare i punteggi della settimana 1 (sessioni 1–5) con quelli della settimana 4 (sessioni 16–20). Nello specifico, il NAP è una misura non parametrica della dimensione dell'effetto che determina la percentuale di coppie di osservazioni in cui il punteggio della fase finale supera quello della fase iniziale (range 0–100%; dove 50% indica assenza di effetto, >65% un effetto medio e >73% un effetto grande). La significatività statistica è stata saggiata mediante il test dei ranghi con segno di Wilcoxon (*W*), formulando a priori la direzione del cambiamento atteso su basi cliniche per ciascun item.

Per quanto riguarda i risultati, la paziente ha mantenuto una condizione di sottopeso per tutta la durata dello studio. Tuttavia, il peso corporeo è aumentato progressivamente da 42.6 kg al baseline (T0; BMI = 15.6, intervallo di gravità "grave" secondo il DSM-5-TR) a 43.2 kg al post-trattamento (T1; BMI = 15.9), fino a raggiungere 43.6 kg al *follow-up* a 4 mesi (T2; BMI = 16.0), passando così nella fascia di gravità "moderata". L'aumento ponderale durante le quattro settimane di stimolazione è stato minimo (+0.2 BMI), verificandosi per la maggior parte durante la fase di *follow-up* (Figura 10).

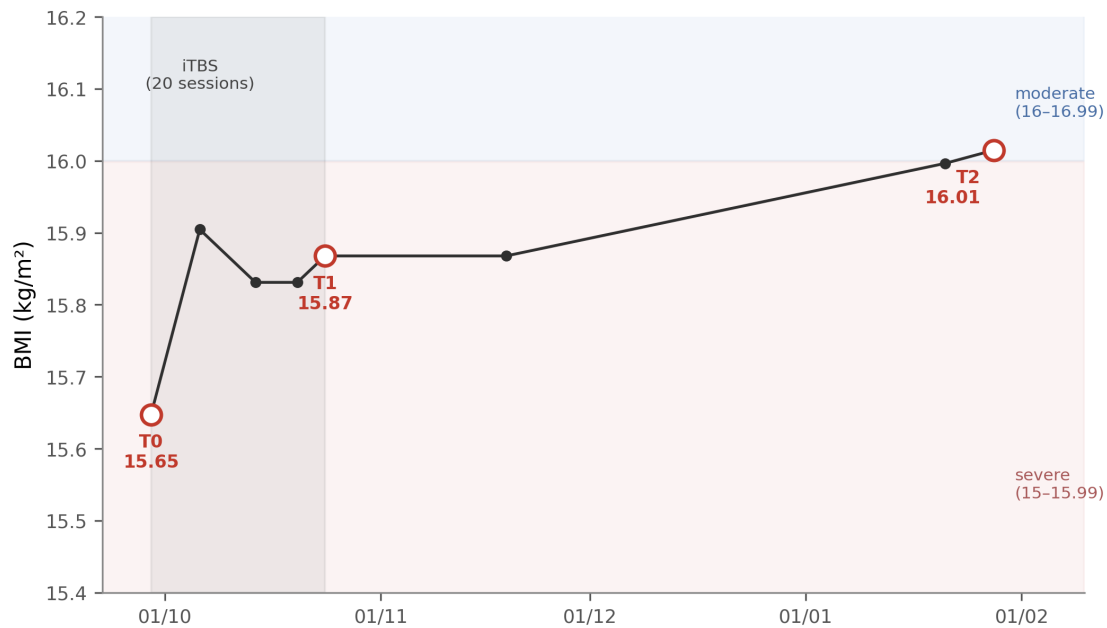


Figura 10. Andamento del BMI nel corso dello studio. BMI (kg/m²) dal basale (T0, pre-iTBS) attraverso il periodo di stimolazione di quattro settimane (area ombreggiata) fino al follow-up a quattro mesi (T2); i marcatori non ombreggiati indicano i tre punti temporali previsti dal protocollo. Le bande orizzontali indicano le fasce di gravità previste dal DSM-5-TR per l'AN (grave 15–15,99; moderata 16–16,99). La paziente è rimasta sottopeso per tutto il periodo, con un aumento di peso lento e monotono che l'ha portata dalla fascia grave a quella moderata al momento del follow-up.

Alla valutazione in cieco tramite CGI, la gravità della malattia (CGI-S) è stata valutata come “moderata” (CGI-S = 4) sia alla *baseline* che al post-trattamento, con un miglioramento globale minimo (CGI-I = 3) a T1 rispetto a T0.

Oltre alla valutazione in cieco, l'équipe curante ha osservato nell'arco del *follow-up* un incremento della flessibilità comportamentale e dell'iniziativa nella gestione delle attività quotidiane, indicativo di un miglioramento nel funzionamento globale coerente con i cambiamenti rilevati nella flessibilità esecutiva.

Per quanto riguarda le misure *self-report*, le scale STAI hanno evidenziato una riduzione dell'ansia sia di stato che di tratto, passate da valori pari al *cut off* clinico (stato = 40,

tratto = 44) a valori sotto la soglia al *follow-up* (stato = 31, tratto = 39). I punteggi alle scale specifiche per i disturbi alimentari (EDE-Q e BSQ) hanno rilevato un leggero aumento dalla *baseline* (0,39) al *follow up* (0,42), rimanendo però ampiamente al di sotto dei *cut-off* di rilevanza clinica, a tutti i *timepoint* (Mond et al., 2008). Analogamente, le preoccupazioni per la forma corporea (BSQ) hanno mostrato un aumento trascurabile da 38 a 40, restando sempre ampiamente sotto la soglia di attenzione clinica (Cooper et al., 1987). Queste misure *self report* si sono quindi mantenute ad un livello minimo per tutto il periodo, suggerendo una limitata sensibilità di questi strumenti nel rilevare eventuali cambiamenti in questo paziente.

I risultati delle analisi sessione per sessione alla VAS sono riportati nella Figura 11 e nella Tabella 1. Il benessere verso il proprio corpo, l'insoddisfazione corporea e il desiderio di mangiare hanno mostrato un miglioramento costante lungo l'intero protocollo, registrando trend nella direzione attesa e i tre valori di NAP più elevati del dataset: nello specifico, il benessere corporeo ha raggiunto un NAP = 100% ($B = 0.914$, $W = 0.0$, $p = .004$), il desiderio di mangiare un NAP = 76% ($B = 0.226$, $W = 6.0$, $p = .097$) e l'insoddisfazione corporea un NAP = 72% ($B = -0.226$, $W = 18.0$, $p = .128$). In particolare, il benessere corporeo ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra la prima e la quarta settimana (passando da una media di 51.0 a 68.0) aumentando progressivamente e raggiungendo punteggi sistematicamente superiori rispetto all'inizio. L'ansia e il bisogno di fare esercizio fisico hanno mostrato andamenti negativi relativamente marcati ($B = -0.717$, $B = -0.286$) ma valori di NAP modesti ($NAP = 64\%$ e $NAP = 60\%$). L'analisi dei dati sessione per sessione ha rivelato un punteggio marcato alla prima sessione, seguito da valori pressoché nulli in quelle successive, suggerendo che tali andamenti riflettano uno stato iniziale di forte agitazione precedente al primo incontro piuttosto che un miglioramento progressivo. Infine, l'impulso a restringere il cibo ($NAP = 40\%$), l'ansia per il pasto successivo ($NAP = 30\%$) e la focalizzazione sul corpo ($NAP = 20\%$) hanno mostrato andamenti trascurabili con punteggi medi prossimi allo zero per tutte le quattro settimane, mentre la flessibilità cognitiva ha registrato un modesto trend negativo ($B = -0.195$, $NAP = 34\%$), indicativo di un lieve peggioramento nel corso del protocollo.

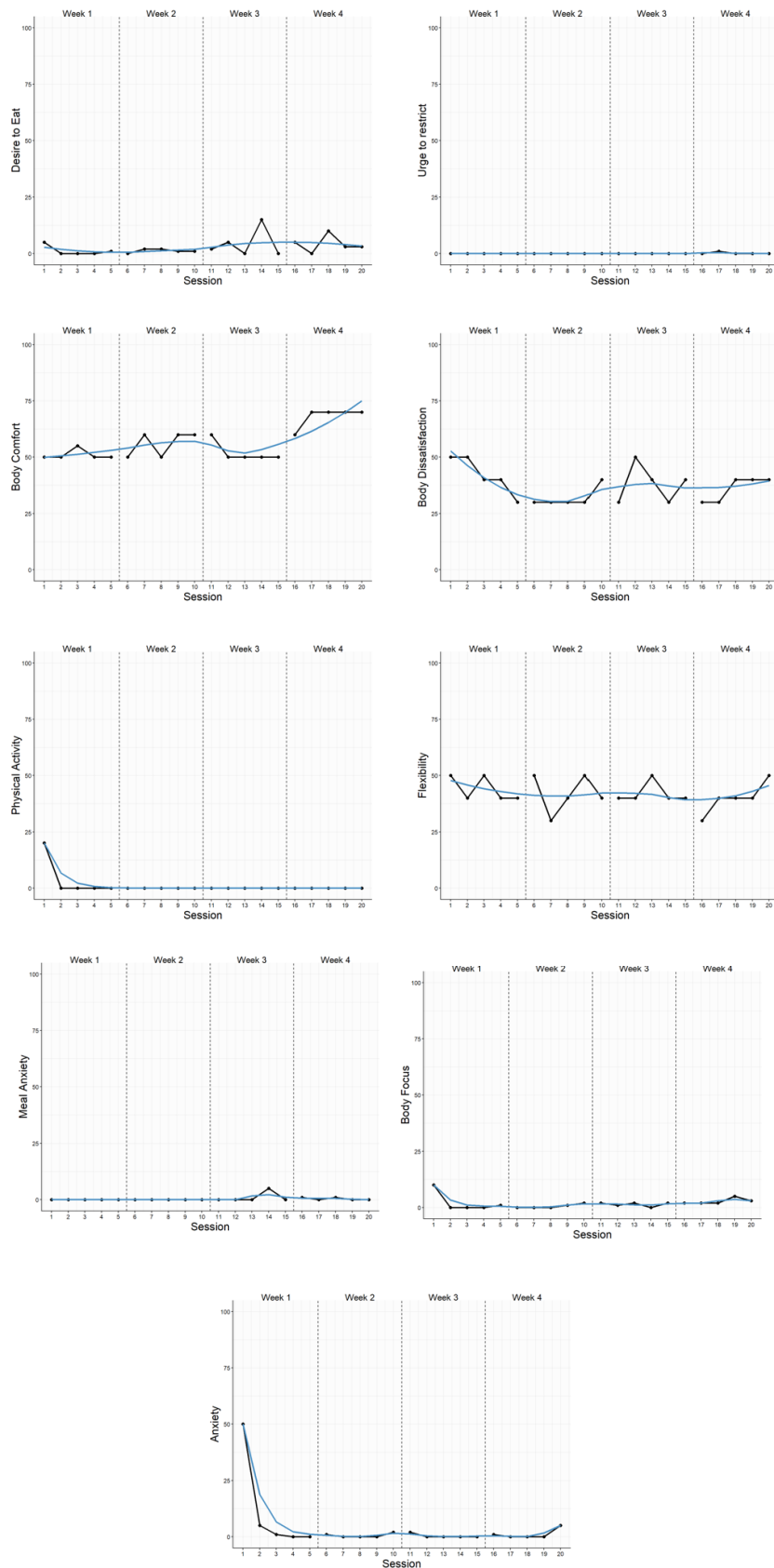


Figura 11. Misure self-report nel corso delle 20 sessioni di iTBS (settimane 1-4). Ogni pannello mostra un ambito di esito distinto, valutato su una scala da 0 a 100. Le linee nere rappresentano i punteggi grezzi per singola sessione; le linee blu rappresentano la media mobile tra le sessioni.

Tabella 1. Variazioni dei punteggi VAS di sessione in sessione

Misure	W1 (M)	W2 (M)	W3(M)	W4 (M)	B	NAP	W	p
Desiderio di mangiare	1.2	1.2	4.4	4.2	0.226	76	6.0	.097
Impulso a limitare l'assunzione di cibo	0.0	0.0	0.0	0.2	0.010	40	10.0	.885
Ansia legata ai pasti	0.0	0.0	1.0	0.4	0.046	30	7.5	.951
Benessere fisico	51.0	56.0	52.0	68.0	0.914	100	0.0	.004
Insoddisfazione corporea	42.0	32.0	38.0	36.0	-0.226	72	18.0	.128
Attenzione focalizzata sul corpo	2.2	0.6	1.4	2.8	0.035	20	5.0	.957
Impulso all'attività fisica	4.0	0.0	0.0	0.0	-0.286	60	15.0	.212
Flessibilità cognitiva	44.0	42.0	42.0	40.0	-0.195	34	16.5	.859
Ansia	11.2	0.6	0.4	1.2	-0.717	64	16.0	.250

M W1–W4 = punteggio VAS medio settimanale; B = coefficiente di tendenza lineare non standardizzato; NAP = Non-overlap of All Pairs; W = statistica di Wilcoxon per la somma dei ranghi; p = valore p a due code. I valori in grassetto indicano significatività statistica ($p < 0,05$).

5.2.3 Coinvolgimento del target corticale: modulazione della connettività funzionale in Resting-State

I dettagli sull'acquisizione delle immagini e sui passaggi di pre-processamento sono descritti nel par. 4.3. Al fine di valutare se il protocollo iTBS abbia modulato in modo significativo i pattern di connettività a riposo, la connettività post-trattamento (T1) tra il target individualizzato nella PPC (coordinate MNI [-40, -36, 48]) e la rete di riferimento (sovrapposizione *body representation* x *affordance*) è stata calcolata mediante correlazione di *Pearson* e confrontata con il valore della *baseline*. I valori di connettività

pre e post-trattamento sono stati contestualizzati rispetto alla distribuzione dei valori di un campione di controllo di donne sane ($n = 44$, età media = 24.93 ± 3.57 , BMI medio = 20.90 ± 1.71) acquisite con il medesimo protocollo RM, nell'ambito di uno studio separato.

Al T0, la connettività funzionale tra il target PPC individualizzato e la rete di riferimento era pari a $r = 0.76$ ($p < .0001$). Dopo le 20 sessioni di iTBS (T1), la connettività è aumentata a $r = 0.84$ ($p < .0001$), spostando il paziente verso la media del gruppo di controllo. Questo incremento si è verificato nella direzione ipotizzata a priori, coerentemente con l'effetto facilitatorio della iTBS nel rafforzare l'accoppiamento all'interno del network *target* (Figura 12); in particolare, la connettività, inizialmente più debole, si è progressivamente consolidata fino a raggiungere un valore paragonabile alla media osservata nel gruppo di controllo.

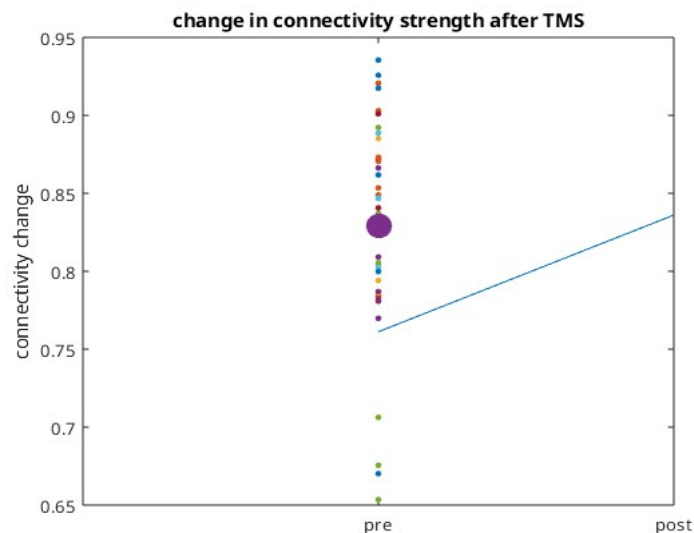


Figura 12. Coinvolgimento del target corticale. Sono illustrate le variazioni, prima e dopo l'intervento, nella connettività tra l'area bersaglio della TMS nella PPC e la rete di riferimento "body × affordance". Al T0 la partecipante mostrava una connettività debole tra le due regioni, che si è rafforzata nel tempo (linea blu). A seguito dell'iTBS, la connettività della partecipante ha raggiunto un valore paragonabile alla media (indicatore viola) osservata in un gruppo di controllo composto da $n=44$ donne sane. Ciascun valore di correlazione individuale nel gruppo di controllo è rappresentato da un punto di colore univoco.

5.2.4 Caratterizzazione multimodale: risultati comportamentali e neuropsicologici

Al fine di delineare un profilo clinico e cognitivo esaustivo della paziente, la valutazione si è avvalsa di un approccio multidimensionale volto a indagare quattro domini principali: il funzionamento neuropsicologico, esplorato valutandone le funzioni esecutive (in particolare la flessibilità cognitiva) e lo stile di elaborazione tramite l'indice di coerenza centrale; la rappresentazione corporea, scissa nelle sue componenti esplicita e implicita; lo spazio peri-personale; e gli atteggiamenti impliciti verso il cibo (Par. 4.5.3, 4.5.4). Di seguito verranno presentati i risultati delle misurazioni effettuate nei tre momenti di valutazione: alla *baseline*, nel post - trattamento e nel *follow up* a quattro mesi.

Profilo neuropsicologico

Per quanto riguarda le funzioni esecutive e la flessibilità cognitiva, la prestazione al *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* ha mostrato un marcato e progressivo miglioramento lungo l'intero percorso. Alla *baseline* la paziente presentava un profilo esecutivo severamente compromesso, caratterizzato da una bassa percentuale di risposte corrette (51%), un'elevata frequenza di errori perseverativi (31) e di risposte perseverative (36), e da una marcata difficoltà nella formazione e nel mantenimento dei concetti (1 sola categoria completata su 6). I punteggi si collocavano al 1° percentile rispetto ai dati normativi, indicando una prestazione inferiore al 99% della popolazione di riferimento. Al post-trattamento si è osservato un sostanziale recupero globale, tale per cui le risposte corrette sono salite all'80%, gli errori e le risposte perseverative si sono ridotti a 8 e tutte e 6 le categorie concettuali sono state completate con successo, portando il punteggio al 50° percentile (pienamente nella media normativa). Infine, al *follow-up* la prestazione è ulteriormente migliorata, raggiungendo l'84% di risposte corrette, soli 5 errori/risposte perseverative e un punteggio collocabile al 70° percentile.

Per quanto riguarda la coerenza centrale, misurata tramite l'indice di copia della *Figura Complessa di Rey (ROCF)*, le prestazioni si sono mantenute entro un buon range in tutti e tre i rilevamenti (1.67 alla *baseline*; 1.64 al post-trattamento; 1.47 al *follow-up*), con una sola lieve flessione osservata nella fase di *follow-up*.

Rappresentazione corporea

La dimensione esplicita della rappresentazione corporea è stata valutata tramite la scala di sagome corporee, in cui la paziente ha espresso in tutti i *timepoint* un BMI desiderato superiore rispetto a quello percepito, evidenziando un costante desiderio di aumentare di peso. L'insoddisfazione corporea complessiva è rimasta stabile tra *baseline* e post-trattamento (4 unità di BMI) per poi ridursi a 2 unità di BMI al *follow-up*. Per quanto concerne la distorsione esplicita delle dimensioni corporee, la paziente mostrava un'elevata accuratezza alla *baseline* (-0.01 unità di BMI), seguita da un leggero incremento nella sottostima al post-trattamento (-0.09) e al *follow-up* (-0.30).

Un andamento simile di crescente sottostima è stato riscontrato nel compito in realtà virtuale sulla rappresentazione implicita del corpo. All'inizio dello studio, la paziente ha mostrato una distorsione minima (- 0,73 cm), che è aumentata dopo il trattamento (- 4,60 cm) e al *follow-up* (- 3,54 cm) (Figura 13).

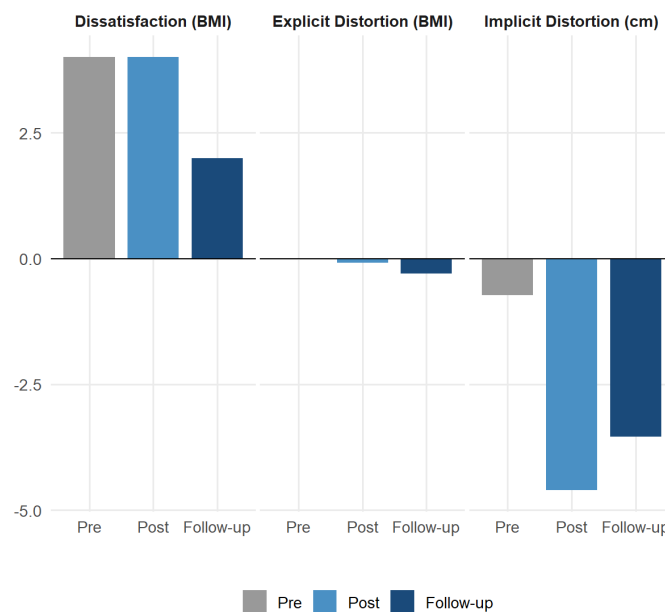


Figura 13. Indici di rappresentazione corporea nelle valutazioni pre-trattamento, post-trattamento e di follow-up. Pannello di sinistra: insoddisfazione corporea, calcolata come differenza tra il BMI desiderato e quello percepito. Pannello centrale: distorsione corporea esplicita, calcolata come differenza tra il BMI percepito e quello effettivo. Pannello di destra: distorsione corporea implicita, calcolata come differenza tra i contorni corporei percepiti e quelli effettivi (in cm).

Spazio Peripersonale

Nel compito visuo-tattile in RV, relativo allo spazio peripersonale, la paziente ha mostrato un cambiamento marcato tra la *baseline* e la fase post-trattamento, mantenutosi poi stabile al *follow-up* (Figura 14). Tale variazione non è risultata specifica per gli stimoli alimentari, ma ha coinvolto la rappresentazione generale dello spazio peripersonale, come suggerito dall'intercetta della funzione lineare (che riflette l'estensione del PPS): essa ha mostrato una netta variazione, passando da valori fortemente negativi alla *baseline* (-55.6 per il cibo; -57.0 per gli oggetti neutri) a valori decisamente più contenuti al post-trattamento (-1.23 per il cibo; -7.59 per gli oggetti). Questo spostamento indica che la facilitazione multisensoriale avveniva a distanze maggiori alla *baseline* (evidenziando uno spazio peripersonale inizialmente più esteso e dilatato), per poi normalizzarsi e restringersi a seguito della stimolazione iTBS.

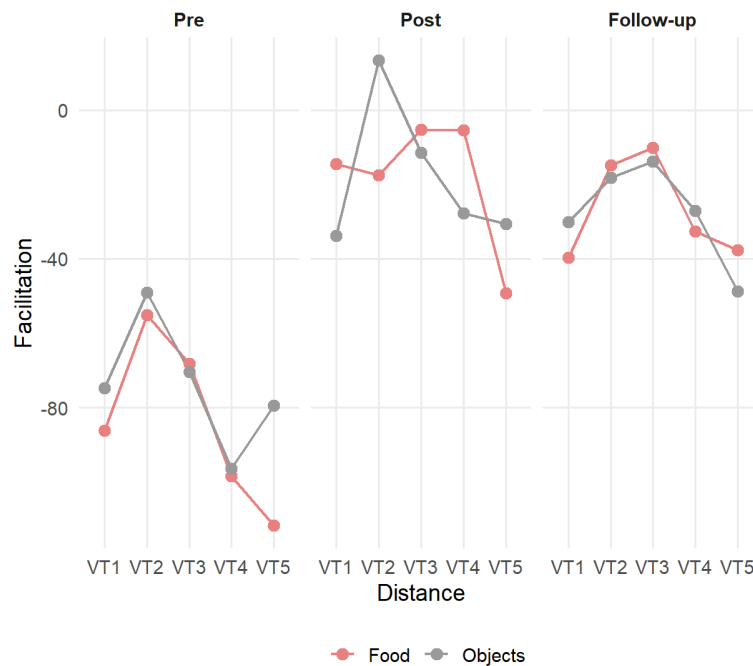


Figura 14. Indice di facilitazione nelle cinque distanze visuo-tattili (VT1-VT5), dalla più lontana alla più vicina, prima del trattamento, dopo il trattamento e al follow-up, separatamente per gli stimoli alimentari e quelli con oggetti neutri.

Atteggiamenti impliciti verso il cibo

L'*Approach-Avoidance Task (AAT)* mobile ha permesso di rilevare le tendenze comportamentali implicite della paziente. Alla *baseline* la paziente mostrava un *bias* di approccio positivo (risposte di avvicinamento più rapide rispetto a quelle di evitamento) sia per gli stimoli alimentari ad alto contenuto calorico (91.4 ms) che per quelli a basso contenuto calorico (69.2 ms), a fronte di un *bias* ridotto per gli oggetti neutri (22.0 ms). Al post-trattamento, la variazione più marcata è stata osservata per le immagini di cibo a basso contenuto calorico, per le quali la tendenza di avvicinamento è aumentata notevolmente (205.9 ms), per poi riavvicinarsi ai livelli di base al *follow-up* (104.7 ms). Al *follow-up*, il *bias* di approccio verso il cibo ad alto contenuto calorico ha mostrato una progressiva e graduale diminuzione attraverso i tre punti di valutazione (passando da 91.4 ms a T0, a 87.0 ms a T1, fino a 73.4 ms a T2) (Figura 15).

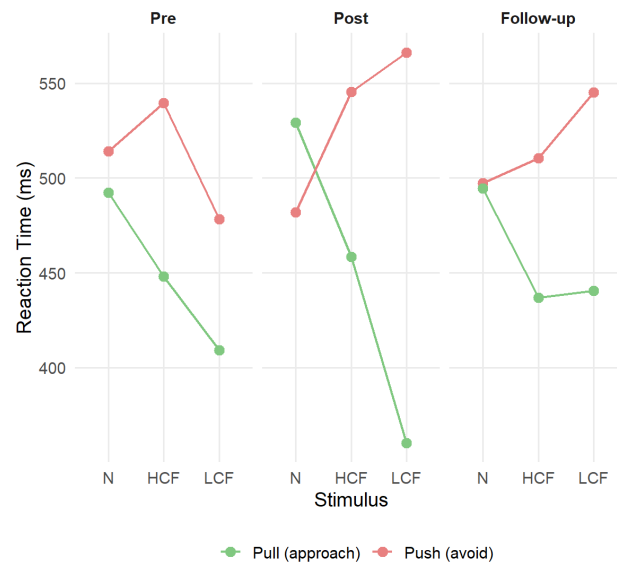


Figura 15. Tempi di reazione nel compito di avvicinamento-evitamento in funzione del tipo di stimolo (N, neutro; HCF, alimento ipercalorico; LCF, alimento ipocalorico) e della direzione della risposta (tirare/avvicinarsi vs. spingere/evitare), riportati separatamente per le fasi pre-trattamento, post-trattamento e di follow-up.

CAPITOLO 6: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il presente lavoro di tesi si è proposto di affrontare una delle principali sfide cliniche e neurobiologiche dell'AN, ovvero la frequente refrattarietà terapeutica e la tendenza alla cronicizzazione di questa patologia. Gli interventi convenzionali (psicoterapici e psicofarmacologici) agiscono prevalentemente sui processi cognitivi espliciti, verbali o su sistemi neurotrasmettitoriali diffusi, lasciando sostanzialmente inalterati i meccanismi patogenetici impliciti e automatizzati che contribuiscono al mantenimento del disturbo. Parallelamente, la letteratura sulla TMS nell'AN si è concentrata soprattutto sulla DLPFC, poiché guidata dall'ipotesi di potenziare il controllo cognitivo *top-down* e la regolazione affettiva. Tuttavia, come evidenziato nei capitoli introduttivi, l'AN non sembra essere caratterizzata primariamente da un deficit del controllo inibitorio, quanto piuttosto da un suo patologico iperfunzionamento, affiancato dalla progressiva trasformazione delle condotte restrittive in abitudini rigide, sostenute dai circuiti fronto-striatali dorsali (Foerde et al., 2015; Morris et al., 2016; Steinglass & Walsh, 2016). A questo si aggiungono profonde alterazioni dello schema corporeo e dell'integrazione multisensoriale, che modificano la rappresentazione del corpo e dello spazio peripersonale a un livello non verbale e inconsapevole (Gadsby, 2017; Serino, 2019). Alla luce di tali criticità, il protocollo presentato in questa tesi (Capitolo 4) ha proposto un cambio di paradigma, individuando la PPC come nuovo target d'intervento mirato. La PPC integra infatti i circuiti sensorimotori e visuo-spaziali responsabili della costruzione dinamica dello schema corporeo e della modulazione dello spazio peripersonale, oltre a interagire con i circuiti cortico-striatali implicati nella salienza percettiva e nell'attivazione automatica di risposte motorie legate all'*affordance* visiva (Berlucchi & Aglioti, 2010; Chancel et al., 2022; Sakreida et al., 2016; Tsakiris, 2010). L'applicazione preliminare di questo paradigma a un caso singolo con AN restrittiva grave e cronicizzata (Capitolo 5) ha fornito dati iniziali a sostegno della sua fattibilità, sicurezza ed efficacia biologica del protocollo, rafforzando il razionale metodologico dello studio.

Dal punto di vista della fattibilità e della sicurezza clinica, l'intervento si è dimostrato ben tollerato; il completamento dell'intero ciclo di 20 sessioni previste senza interruzioni, in assenza di eventi avversi di rilievo e con livelli di disagio soggettivo pressoché nulli nella quasi totalità delle sessioni, conferma la piena fattibilità del protocollo iTBS anche in un quadro clinico caratterizzato da fragilità organiche e severo sottopeso. Questo favorevole

profilo clinico è ulteriormente corroborato dalla verifica esplorativa condotta sull'integrità del parenchima corticale stimolato, a supporto della sicurezza e della tollerabilità biologica del protocollo. L'assenza di variazioni dell'intensità del segnale T1 normalizzato a livello del target parietale documenta l'assenza di alterazioni strutturali macroscopiche riconducibili al trattamento, quali edemi corticali locali o fenomeni regressivi a carico della sostanza grigia. Questo dato preliminare è indicativo del mantenimento dell'integrità tissutale locale della paziente, suggerendo l'assenza di alterazioni macrostrutturali indotte dalla stimolazione e fornendo un iniziale supporto alla sicurezza biologica dell'intervento.

Sul piano clinico e ponderale, sebbene la paziente sia rimasta in una condizione di sottopeso per tutta la durata dello studio, si è registrato un incremento graduale e costante del peso corporeo (con un BMI passato da 15.6 al baseline a 16.0 al *follow-up* a quattro mesi), che ha consentito il passaggio da una classe di gravità DSM-5-TR "grave" a una "moderata", parallelamente a un lieve miglioramento globale espresso dalla scala CGI-I (CGI-I = 3). Sebbene tale variazione sia quantitativamente modesta in termini assoluti, essa assume un valore clinico non trascurabile se contestualizzata all'interno di una storia di malattia dodicennale caratterizzata da molteplici fallimenti terapeutici e dall'assenza di remissioni durature. L'interpretazione di questi dati richiede tuttavia un'attenta cautela metodologica, legata a due fattori principali: in primo luogo, il fatto che il guadagno ponderale si sia manifestato prevalentemente durante la fase di *follow-up* a quattro mesi risulta compatibile con la natura ritardata e cumulativa dei meccanismi di plasticità sinaptica a lungo termine (*LTP-like*), noti per essere indotti dalla iTBS. L'iTBS, infatti, innesca processi di plasticità cumulativi e una progressiva riorganizzazione delle reti neurali, i cui effetti necessitano di un arco temporale prolungato per consolidarsi e tradursi in cambiamenti comportamentali (Huang et al., 2005; Bliss & Cooke, 2011). Ciononostante, la natura non controllata del *single case* non consente di disaccoppiare con certezza tale guadagno dal naturale decorso temporale della patologia o dal contributo del *treatment-as-usual* ambulatoriale in corso. In secondo luogo, i miglioramenti concomitanti riscontrati dall'equipe curante nella flessibilità comportamentale, nell'iniziativa e nel funzionamento globale derivano da valutazioni *open-label* non in cieco, e devono pertanto essere considerati come osservazioni cliniche di carattere puramente descrittivo, piuttosto che come misure d'esito controllate.

Un elemento chiave nell'interpretazione di questi dati risiede nella peculiarità del profilo psicometrico della paziente. I punteggi alla *baseline* ampiamente inferiori alle soglie di rilevanza clinica nei questionari *self-report* specifici per i disturbi alimentari e la forma corporea (EDE-Q e BSQ) evidenziano un marcato effetto pavimento (*floor effect*), il quale, anziché indicare una semplice insensibilità dello strumento di misurazione, rispecchia in modo coerente il fenotipo clinico egosintonico tipico dell'AN a lunga durata e cronicizzata (Konstantakopoulos et al., 2011). In questa fase di malattia, infatti, la restrizione alimentare e il mantenimento del sottopeso tendono a perdere la loro valenza acuta e fonte di distress esplicito per strutturarsi come automatismi comportamentali rigidi, abitudinari e profondamente radicati, che operano al di fuori di un'attiva sofferenza cognitiva esplicitata. Analogamente, nelle registrazioni giornaliere tramite VAS, la paziente riportava livelli di psicopatologia e disagio spesso vicini allo zero. Tuttavia, proprio la continuità e il monitoraggio longitudinale hanno permesso di cogliere un graduale e progressivo miglioramento nel rapporto della paziente con il proprio corpo (evidenziato dal significativo aumento del benessere corporeo e dalla riduzione dell'insoddisfazione), affiancato da una normalizzazione dei livelli di ansia generale sia di stato che di tratto (STAI), passati da valori di significato clinico al T0 a valori pienamente sottosoglia al T2.

Dal punto di vista neurobiologico, gli indicatori di *target engagement* hanno confermato pienamente le ipotesi formulate a priori sulla base della natura eccitatoria della iTBS. Infatti, la connettività funzionale in *resting-state* tra il target individualizzato nella PPC e la rete di riferimento meta-analitica (*body representation* x *affordance*) ha mostrato un incremento significativo a seguito della stimolazione ($r = 0.76 \rightarrow 0.84$). Questo incremento dell'accoppiamento funzionale può essere interpretato come espressione di una riorganizzazione neurofunzionale e sinaptica di tipo *LTP-like*, indotta dall'iTBS. Entro i limiti interpretativi propri di uno studio su caso singolo e considerando il carattere qualitativo di tale osservazione, questo riscontro documenta un effettivo ingaggio del bersaglio corticale, a supporto della validità biologica dell'algoritmo di targetizzazione personalizzata, basato sulla connettività funzionale. Di primario rilievo teorico è il fatto che, al termine delle 20 sessioni di iTBS, la forza dell'accoppiamento di rete della paziente abbia raggiunto valori sovrapponibili alla media rilevata nel gruppo di controllo di 44 individui sani; questo riscontro suggerisce come l'intervento mirato possa aver

favorito il ripristino della fisiologica coesione tra i nodi parietali deputati all'integrazione multisensoriale del corpo e i sistemi di programmazione dell'azione.

A tale modulazione positiva della connettività di rete ha fatto riscontro una riorganizzazione coerente e meccanicisticamente plausibile delle dimensioni comportamentali, percettive e neuropsicologiche supportate dalla corteccia parietale. Per quanto riguarda la rappresentazione delle dimensioni corporee, sia a livello esplicito che implicito, si è osservata una transizione verso una maggiore sottostima delle dimensioni corporee, sia al task delle *silhouette* che nel paradigma in RV. Sebbene questo pattern sembri indicare primariamente un calo dell'accuratezza percettiva a seguito della stimolazione, in realtà l'andamento rispecchia la tipica distorsione riscontrabile nei controlli sani, in cui una modesta sottostima del proprio corpo è fisiologica e si associa a un atteggiamento corporeo più positivo e protettivo (Ralph-Nearman et al., 2019). L'analisi del PPS tramite il task visuo-tattile in RV ha mostrato una marcata contrazione e normalizzazione dei suoi confini tra la *baseline* e le sessioni post-stimolazione. Alla baseline, la paziente presentava un'intercetta della funzione di *fitting*⁷ fortemente negativa, indicativa di una facilitazione multisensoriale attiva anche a distanza elevate dal corpo, e quindi di un PPS anomalo ed esteso rispetto ai pattern tipici dei controlli sani. Dopo l'iTBS, l'intercetta è aumentata in modo netto (spostandosi da valori ampiamente negativi verso lo zero), indicando un restringimento dei confini peripersonali, che si è mantenuto stabile al *follow-up*. È opportuno notare che tale modifica del PPS non si è mostrata cibo-specifica, manifestandosi in modo analogo sia per gli stimoli alimentari sia per quelli relativi a oggetti neutrali. Questo riscontro avvalorava l'ipotesi che la stimolazione parietale abbia agito sui meccanismi multisensoriali di rappresentazione dei confini corporei supportati dalla PPC (Serino, 2019), piuttosto che con un meccanismo d'azione specifico per la sfera alimentare. Parallelamente, gli atteggiamenti impliciti verso il cibo, nel task mobile AAT, hanno subito una modulazione nel tempo, evidenziando in particolare una progressiva e costante riduzione del *bias* di avvicinamento per gli stimoli alimentari ad alto contenuto calorico. Tale riscontro suggerisce una possibile attenuazione dell'automatismo motorio disfunzionale guidato dalla salienza dello stimolo alimentare.

⁷ La funzione di *fitting* del PPS rappresenta una regressione lineare, applicata ai dati di facilitazione multisensoriale rilevati alle diverse distanze spazio-temporali dal corpo. Tale funzione consente di estrarre: 1) l'intercetta, che quantifica l'estensione complessiva dello spazio peripersonale; un'intercetta con valori fortemente negativi a tutte le distanze indica una facilitazione presente anche per stimoli lontani dal corpo, riflettendo un PPS anomalo ed esteso; 2) la pendenza (*slope*), che esprime la nitidezza della transizione tra lo spazio extrapersonale (lontano) e quello peripersonale (vicino).

Infine, le prestazioni al WCST hanno registrato un recupero marcato, passando dal 1° percentile della *baseline* (profilo severamente compromesso) al 50° percentile nel post-trattamento e al 70° percentile al *follow-up*, suggerendo un recupero sostanziale della capacità di *set-shifting* e di aggiornamento delle strategie concettuali. E' doveroso però interpretare questo andamento tenendo in considerazione anche un possibile effetto di apprendimento o di familiarizzazione, indotto dalla ripetizione longitudinale del test. Ciononostante, l'entità del cambiamento resta compatibile con una riorganizzazione neurofunzionale dei circuiti fronto-parietali deputati al controllo esecutivo. La stimolazione della PPC potrebbe aver contribuito a potenziare proprio queste reti, favorendo una maggiore flessibilità cognitiva e allineandosi con i miglioramenti riferiti dall'équipe curante nella vita quotidiana della paziente. Nel loro insieme, tali modificazioni comportamentali, percettive e neuropsicologiche appaiono meccanicamente plausibili e interpretabili come manifestazioni a valle della modulazione parietale indotta dal trattamento, in linea con il ruolo ampiamente documentato della PPC nella codifica delle metriche corporee, dello spazio peripersonale e dell'azione orientata basata sull'*affordance* (Serino, 2019; Sakreida et al., 2016; Meregalli et al., 2026).

6.1 Punti di forza, limiti dello studio e prospettive future

Il valore e il contributo principale del presente lavoro risiedono nella rilevanza concettuale, metodologica e tecnologica del protocollo di studio nel suo complesso, piuttosto che negli esiti clinici in sé. Infatti, i risultati preliminari del caso singolo, di natura essenzialmente descrittiva, costituiscono una prima prova di principio e di fattibilità biologica. Sul piano concettuale, il punto di forza cardine del protocollo è rappresentato dalla rottura rispetto ai tradizionali approcci TMS nell'AN, finora focalizzati sulla DLPFC, nell'idea di ripristinare il controllo esecutivo *top-down* (Bahadori et al., 2025; McClelland et al., 2016). Tuttavia, come evidenziato nell'inquadramento teorico, l'AN non è sostenuta da un deficit inibitorio, bensì da un ipercontrollo patologico che favorisce l'ancoraggio a routine restrittive rigide e automatiche (*habit-centered model*; Foerde et al., 2015; Steinglass & Walsh, 2016) a cui si aggiungono alterazioni dello schema corporeo, al di fuori della consapevolezza (Gadsby, 2017). La scelta della PPC permette quindi di intercettare direttamente il nodo tra l'elaborazione

multisensoriale del sé corporeo e i programmi motori di approccio ed evitamento guidati dall'*affordance* (Sakreida et al., 2016; Serino, 2019), collocandosi così nel quadro dimensionale dell'RDoC e della psichiatria di precisione (Buckholz & Meyer-Lindenberg, 2012; Williams et al., 2024). Sul piano metodologico e tecnologico, il trial si discosta dall'approccio standard basato su coordinate stereotassiche fisse o punti cranici 10-20 EEG, adottando invece un algoritmo di targetizzazione individualizzata basato sulla connettività intrinseca in *resting-state*. L'elemento innovativo consiste nel fatto che la rete di riferimento (*body representation* x *affordance*) è stata derivata tramite meta-analisi automatizzate su ampia scala (*Neurosynth Compose*; Kent et al., 2026), integrando a priori i vincoli biofisici della TMS in modo da escludere le aree mediali e profonde irraggiungibili dai campi magnetici di superficie e garantire che la sotto-regione individuata fosse stimolabile in piena sicurezza (Schaefer et al., 2018). A ciò si affiancano: l'impiego dell'algoritmo bayesiano SAMT per una stima rapida ed efficiente della soglia motoria, che riduce l'affaticamento pre-sessione e garantisce un dosaggio accurato nel tempo (Wang et al., 2026); la neuronavigazione stereotassica co-registrata in tempo reale, che ha assicurato una riproducibilità millimetrica del posizionamento della bobina seduta dopo seduta. Un ulteriore elemento di pregio consiste nell'ampia caratterizzazione multimodale e multilivello adottata nello studio. L'integrazione di *neuroimaging* funzionale e strutturale, compiti in RV e su smartphone, batterie neuropsicologiche e monitoraggi esperienziali ad alta frequenza (VAS) ha permesso di valutare i costrutti impliciti e aggirare il filtro della consapevolezza verbale, dell'anosognosia e della desiderabilità sociale tipici del disturbo. A livello sperimentale, la formulazione a priori dell'ipotesi di *target engagement*, il disegno controllato con stimolazione *sham* e in doppio cieco per l'RCT, l'inclusione di un valutatore clinico indipendente in cieco e il *follow-up* a quattro mesi conferiscono elevato rigore metodologico all'intero progetto.

I riscontri emersi devono essere interpretati alla luce sia dei limiti intrinseci alla fase preliminare di fattibilità sul caso singolo, sia di alcuni vincoli strutturali del protocollo d'intervento complessivo. In primo luogo, nel contesto del caso singolo, il carattere *open-label* dell'intervento, l'assenza di un braccio di controllo *sham* e l'inserimento del trattamento nel contesto delle cure ambulatoriali abituali, non consentono di stabilire con certezza un rapporto causale tra la somministrazione dell'iTBS e i cambiamenti osservati. Non è quindi possibile escludere che tali modificazioni siano state influenzate, almeno in

parte, dall'andamento naturale della patologia, dagli interventi assistenziali concomitanti o da altri fattori aspecifici. Un ulteriore elemento di cautela riguarda la dinamica temporale del miglioramento ponderale, che si è manifestato prevalentemente durante la fase di *follow-up*. Sebbene tale andamento sia biologicamente compatibile con i tempi dei meccanismi neuroplastici *LTP-like*, esso non permette di distinguere con precisione l'effetto dell'intervento da quello del naturale decorso clinico o di eventuali fattori confondenti. A ciò si affianca la marcata insensibilità e l'effetto pavimento delle scale autosomministrate convenzionali (EDE-Q e BSQ), che potrebbero essere riconducibili alla natura egosintonica del disturbo e al ridotto livello di distress soggettivo dell'AN cronica (Konstantakopoulos et al., 2011). Parallelamente, emergono limitazioni metodologiche intrinseche al protocollo di stimolazione presentato. In primo luogo, la targetizzazione individualizzata si fonda esclusivamente sulla connettività a riposo (*rs-fMRI*), senza considerare la dipendenza dallo stato (*state-dependency*) dei circuiti corticali al momento della stimolazione (Silvanto et al., 2008; Wagner et al., 2009); infatti, la somministrazione di iTBS a riposo potrebbe limitare l'efficacia dell'intervento rispetto a paradigmi in cui la stimolazione viene accoppiata all'esecuzione simultanea di compiti percettivi o corporei (*task-concurrent TMS*). In secondo luogo, la somministrazione giornaliera standard su 4 settimane (20 sessioni) potrebbe risultare sub-ottimale rispetto ai recenti protocolli iTBS accelerati a più sessioni giornaliere, i quali mostrano un potenziale plastico e una rapidità d'azione superiori in quadri psichiatrici resistenti (Chung et al., 2016; Cole et al., 2020). Infine, la valutazione del target engagement tramite una singola scansione fMRI pre- e post-trattamento non consente di quantificare l'eventuale influenza della variabilità fisiologica *test-retest* del segnale BOLD a riposo (Noble et al., 2019), mentre l'assenza di una registrazione combinata TMS-EEG preclude la misurazione elettrofisiologica diretta e in tempo reale dell'eccitabilità corticale locale (TEP) della PPC stimolata (Rossini et al., 2015).

I risultati preliminari di questo lavoro svolgono una funzione essenzialmente generativa di ipotesi (*hypothesis-generating*), fornendo una solida base concettuale e metodologica per orientare gli sviluppi futuri della ricerca e motivando il completamento del *trial* clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con stimolazione *sham* (NCT07106645). In primo luogo, lo sviluppo della ricerca dovrà concentrarsi sulla validazione dell'efficacia clinica e di rete su campioni più ampi e controllati. Il completamento del disegno RCT permetterà di verificare con adeguata potenza statistica

se l'intervento iTBS attivo sulla PPC possa favorire miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi sul piano sintomatologico, ponderale e comportamentale rispetto alla condizione di controllo placebo, consentendo di quantificare e isolare l'eventuale influenza di fattori aspecifici e dell'aspettativa terapeutica. Parallelamente, sarà importante approfondire la specificità dei meccanismi neurobiologici coinvolti. A questo scopo, i trial futuri dovranno stabilire se la riorganizzazione della connettività *resting-state* rimanga selettivamente confinata al network *body representation x affordance* o se si estenda a reti di controllo aspecifiche; a questo scopo, l'impiego di scansioni di RM multiple, somministrate prima e dopo l'intervento, consentirà di monitorare e modellare la variabilità *test-retest* intrinseca del segnale BOLD a riposo, una fonte di rumore che rischierebbe di offuscare gli effetti reali del trattamento (Noble et al., 2019). Un secondo filone di indagine riguarderà l'ottimizzazione dei parametri di stimolazione mediante l'implementazione di protocolli di neuromodulazione accelerati. Alla luce delle evidenze emerse nei disturbi psichiatrici resistenti (come il protocollo SAINT; Cole et al., 2020), la somministrazione di sessioni multiple giornaliere di iTBS a intervalli temporali definiti potrebbe non solo accelerare i tempi di risposta terapeutica, ma anche potenziare l'induzione di plasticità sinaptica a lungo termine (*LTP-like*). Un simile approccio avrebbe inoltre il vantaggio di comprimere la durata complessiva del percorso, aggirando i vincoli logistici imposti dai protocolli giornalieri prolungati su molte settimane. Un'ulteriore prospettiva riguarda la sinergia tra stimolazione cerebrale e riabilitazione cognitivo-comportamentale attiva, secondo un approccio *state-dependent* o *task-concurrent* (Beynel et al., 2019; Silvanto et al., 2008). Poiché la iTBS crea una finestra temporale transitoria di aumentata suscettibilità neuroplastica, gli studi futuri potrebbero abbinare la stimolazione parietale a contesti di apprendimento mirati; tra le possibilità, l'immersione in scenari di RV finalizzati alla ricalibrazione dinamica dello schema corporeo e dei confini del PPS oppure training computerizzati di riqualificazione delle *affordance* alimentari, come l'AAT (Collantoni et al., 2023; Serino, 2019). In questo modo, la plasticità indotta dalla TMS non agirebbe su circuiti "a riposo", ma potrebbe essere canalizzata in modo mirato e *closed-loop* verso il consolidamento di rappresentazioni corporee e schemi motori non patologici. Infine, sul piano della valutazione degli esiti clinici, gli studi futuri potrebbero concentrarsi sull'integrazione di misure implicite, psicofisiche ed ecologiche quali *endpoint* primari. Infatti, il completamento dell'RCT permetterà di validare sul campione esteso il valore della

batteria multimodale e multilivello implementata nel protocollo. Nei quadri clinici a più lunga durata possono talvolta manifestarsi pattern comportamentali abitudinari o aspetti di egosintonia che rischiano di attenuare la sensibilità e la responsività al cambiamento delle tradizionali scale *self-report*. In questo contesto, i dati derivanti dai task comportamentali in RV per la rappresentazione corporea e lo spazio peripersonale dai paradigmi su dispositivo mobile come l'AAT e dai monitoraggi longitudinali ad alta frequenza (VAS) consentiranno di verificare l'efficacia di questi indici nel cogliere modificazioni funzionali sottili e pre-riflessive (Collantoni et al., 2023; (Serino, 2019). In una prospettiva futura, tale approccio potrebbe essere ulteriormente arricchito dall'integrazione di protocolli di Ecological Momentary Assessment (EMA) per campionare le micro-fluttuazioni sintomatologiche ed emotive direttamente nell'ambiente di vita quotidiana della paziente. La validazione empirica di questo impianto valutativo integrato potrà così promuovere l'adozione sistematica di *endpoint* digitali, comportamentali ed ecologici nella ricerca sui disturbi dell'alimentazione complessi, consolidando il paradigma della psichiatria di precisione (Williams et al., 2024).

6.2 Conclusioni

Il presente lavoro di tesi ha affrontato una delle sfide cliniche più complesse dell'AN, ovvero la possibilità di intervenire sui meccanismi corporei, impliciti e automatici della patologia, intercettando quelle dimensioni profonde che i trattamenti convenzionali spesso faticano a raggiungere. Su queste premesse, è stato proposto un cambio di paradigma rispetto alla letteratura precedente basata sulla DLPFC, individuando nella PPC un nodo associativo d'elezione. L'idea di fondo è che la iTBS sulla PPC possa agire come un ponte funzionale tra l'elaborazione integrata dello schema corporeo e i circuiti fronto-striatali implicati nella stabilizzazione e nella rigidità delle routine restrittive. L'applicazione preliminare di questo paradigma a una paziente con AN di tipo restrittivo, grave e resistente ha fornito una prima prova di fattibilità, sicurezza biologica e plausibilità dell'approccio di precisione. Il protocollo è risultato pienamente tollerato, e l'analisi *resting-state* ha documentato un effettivo coinvolgimento del bersaglio corticale, accompagnato da un incremento della connettività funzionale con la rete di riferimento. A tale riorganizzazione di rete hanno fatto riscontro modulazioni coerenti nella rappresentazione corporea, nel PPS, nelle tendenze implicite verso il cibo e nella

flessibilità cognitiva esecutiva. Sebbene il decorso clinico e l'incremento ponderale debbano essere interpretati con cautela alla luce della natura non controllata dello studio a caso singolo e dei possibili fattori aspecifici, la risposta riscontrata in un quadro cronicizzato supporta la solidità concettuale dell'ipotesi di partenza. Nel loro insieme, questi risultati motivano il completamento del RCT su 34 pazienti, necessario per verificare l'efficacia terapeutica controllata rispetto alla stimolazione *sham* e valutarne la durata degli effetti nel tempo. In una prospettiva più ampia, il presente contributo si inserisce nel paradigma della psichiatria di precisione, suggerendo che la neuromodulazione mirata a specifici network corticali possa aprire nuove prospettive terapeutiche per superare la resistenza ai trattamenti nell'AN.

BIBLIOGRAFIA

- Achamrah, N., Coëffier, M., & Déchelotte, P. (2016). Physical activity in patients with anorexia nervosa. *Nutrition Reviews*, 74(5), 301–311.
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual: Mental disorders*. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (2nd ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Arcelus, J., Witcomb, G. L., & Mitchell, A. (2014). Prevalence of Eating Disorders amongst Dancers: A Systemic Review and Meta-Analysis. *European Eating Disorders Review*, 22(2), 92–101.
- Bahadori, A. R., Javadnia, P., Bordbar, S., Zafari, R., Taherkhani, T., Davari, A., Tafakhori, A., Shafiee, S., & Ranji, S. (2025). Efficacy of transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 30(4), 1–14.
- Bailer, U. F., Frank, G. K., Price, J. C., Meltzer, C. C., Becker, C., Mathis, C. A., Wagner, A., Barbarich-Marsteller, N. C., Putnam, K., & Kaye, W. H. (2012). Interaction between serotonin transporter and dopamine D2/D3 receptor radioligand measures is associated with harm avoidant symptoms in anorexia and bulimia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 17(11), 1079–1091.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107.

- Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., and Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage* 37, 90-101.
- Berlucchi, G., & Aglioti, S. M. (2010). The body in the brain revisited. *Experimental Brain Research*, 200(1), 25–35.
- Bliss, T. V., & Cooke, S. F. (2011). Long-term potentiation and long-term depression: a clinical focus. *Journal of the Royal Society Interface*, 8(61), 1062-1081.
- Bricolo, F., Manganotti, P., Serpelloni, G., & Mozzoni, M. (2012). La stimolazione magnetica transcranica: cenni storici, funzionamento e applicazioni nelle tossicodipendenze. *Elementi di Neuroscienze e Dipendenze*, 179-188.
- Brody, A. L., & Saxena, S. (1996). Brain imaging in obsessive-compulsive disorder: Evidence for the involvement of frontal-subcortical circuitry in the mediation of symptomatology. *CNS Spectrums*, 1(1), 27–41.
- Bronleigh, M., Baumann, O., & Stapleton, P. (2022). Neural correlates associated with processing food stimuli in anorexia nervosa and bulimia nervosa: An activation likelihood estimation meta-analysis of fMRI studies. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 27(7), 2309–2320.
- Brooks, S. J., O'Daly, O. G., Uher, R., Friederich, H.-C., Giampietro, V., Brammer, M., Williams, S. C. R., Schiöth, H. B., Treasure, J., & Campbell, I. C. (2011). Differential Neural Responses to Food Images in Women with Bulimia versus Anorexia Nervosa. *PLoS ONE*, 6(7), e22259.
- Bruch, H. (1973). *Eating disorders: Obesity, anorexia nervosa, and the person within*. Basic Books.

- Buckholtz, J. W., & Meyer-Lindenberg, A. (2012). Psychopathology and the human connectome: toward a transdiagnostic model of risk for mental illness. *Neuron*, 74(6), 990-1004.
- Call, C., Walsh, B. T., & Attia, E. (2013). From DSM-IV to DSM-5: Changes to eating disorder diagnoses. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(6), 532–536.
- Calugi, S., Chignola, E., & Dalle Grave, R. (2019). A longitudinal study of eating rituals in patients with anorexia nervosa. *Frontiers in Psychology*, 10, Article 15.
- Cass, K., McGuire, C., Bjork, I., Sobotka, N., Walsh, K., & Mehler, P. S. (2020). Medical Complications of Anorexia Nervosa. *Psychosomatics*, 61(6), 625–631.
- Castellini, G., Fossati, A., Ricca, V., Lelli, L., & Balestri, M. (2013). Are eating disorder symptoms and body image disturbances related to mental rotation ability? *Journal of Psychosomatic Research*, 75(6), 539–544.
- Chail, A., Saini, R. K., Bhat, P. S., Srivastava, K., & Chauhan, V. (2018). Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. *Industrial psychiatry journal*, 27(2), 172-180.
- Chancel, M., Iriye, H., & Ehrsson, H. H. (2022). Causal inference of body ownership in the posterior parietal cortex. *Journal of Neuroscience*, 42(37), 7131-7143.
- Chang, C.H., Liou, M. F., Liu, C. Y., Lu, W. H., & Chen, S. J., (2022). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with methamphetamine use disorder: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Frontiers in Psychiatry*, 13, Article 904252.
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5), 1398-1403.

- Chung, S. W., Hill, A. T., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2016). Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 63, 43-64.
- Clemente-Suárez, V. J., Ramírez-Goerke, M. I., Redondo-Flórez, L., Beltrán-Velasco, A. I., Martín-Rodríguez, A., Ramos-Campo, D. J., Mielgo-Ayuso, J., & Tornero-Aguilera, J. F. (2023). The impact of anorexia nervosa and the basis for non-pharmacological interventions. *Nutrients*, 15(11), Article 2594.
- Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., ... & Williams, N. R. (2020). Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(8), 716-726.
- Collantoni, E., & Favaro, A. (2024). Brain treatments and eating disorders. In *Eating Disorders: An International Comprehensive View* (pp. 1365-1383). Cham: Springer Nature Switzerland.
- Collantoni, E., Madan, C. R., Meneguzzo, P., Chiappini, I., Tenconi, E., Manara, R., & Favaro, A. (2020). Cortical complexity in anorexia nervosa: a fractal dimension analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 833.
- Collantoni, E., Menon, V., Fontanello, D., Meneguzzo, P., Chiappini, L., Marzola, E., Tenconi, E., Santonastaso, P., Favaro, A., & Frank, G. K. W. (2016). Neurobiology of anorexia nervosa: Serotonin dysfunctions link self-starvation with body image distortion. *Genes, Brain and Behavior*, 16(4), 433–444.
- Collantoni, E., Meregalli, V., Granziol, U., Gerunda, C., Zech, H., Schroeder, P. A., ... & Favaro, A. (2023). Easy to get, difficult to avoid: behavioral tendencies toward high-calorie and low-calorie food during a mobile approach-avoidance task interact with body mass index and hunger in a community sample. *Appetite*, 188, 106619.

- Cooper, P. J., Taylor, M. J., Cooper, Z., & Fairbum, C. G. (1987). The development and validation of the Body Shape Questionnaire. *International Journal of eating disorders*, 6(4), 485-494.
- Critchley, H. D., & Harrison, N. A. (2013). Visceral influences on brain and behavior. *Neuron*, 77(4), 624-638.
- Dalle Grave, R. (2005). *Anoressia nervosa: i fatti*. Positive Press.
- Davis, C., Katzman, D. K., Kaptein, S., Kirsh, C., Brewer, H., Kalmbach, K., Olmsted, M. F., Woodside, D. B., & Kaplan, A. S. (1997). The prevalence of high-level exercise in the eating disorders: Etiological implications. *Comprehensive Psychiatry*, 38(6), 321-326.
- de Wit, S., Watson, P., Harsay, H. A., Cohen, M. X., van de Vijver, I., & Ridderinkhof, K. R. (2012). Corticostriatal connectivity underlies individual differences in the balance between habitual and goal-directed action control. *Journal of Neuroscience*, 32(35), 12066-12075.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P., ... & Rothwell, J. C. (2004). The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical neurophysiology*, 115(2), 255-266.
- Ehrlich, S., Geisler, D., Ritschel, F., King, J. A., Seidel, M., Boehm, I., Breier, M., Clas, S., Weiss, J., Marxen, M., Smolka, M. N., Roessner, V., & Kroemer, N. B. (2015). Elevated cognitive control over reward processing in recovered female patients with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 40(5), 307-315.
- Ehrsson, H. H., Spence, C., & Passingham, R. E. (2004). That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science*, 305(5685), 875-877.

- Fairburn, C. G., & Beglin, S. J. (1994). Assessment of eating disorders: Interview or self-report questionnaire?. *International journal of eating disorders*, 16(4), 363-370.
- Favaro, A., Busetto, P., Collantoni, E., & Santonastaso, P. (2019). The age of onset of eating disorders. In G. de Girolamo, P. D. McGorry, & N. Sartorius (Eds.), *Age of onset of mental disorders: Etiopathogenetic and treatment implications* (pp. 203–216). Springer International Publishing.
- Favaro, A., & Sambataro, F. (2021). *Manuale di Psichiatria*. Piccin Nuova Libreria.
- Favaro, A., Santonastaso, P., Gabelli, C., & Tenconi, E. (2012). The involvement of the inferior parietal lobule in anorexia nervosa. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(3), 3–9.
- Favaro, A., Tenconi, E., Degortes, D., Manara, R., & Santonastaso, P. (2015). Gyrification brain abnormalities as predictors of outcome in anorexia nervosa. *Human Brain Mapping*, 36(12), 5113–5122
- Favaro, A., Tenconi, E., & Santonastaso, P. (2006). Perinatal factors and the risk of developing anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Archives of general psychiatry*, 63(1), 82-88.
- Fernandes, B. S., Williams, L. M., Steiner, J., Leboyer, M., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2017). The new field of ‘precision psychiatry’. *BMC medicine*, 15(1), 80.
- Feusner, J. D., Nowacka, A., Ly, R., Luders, E., & Kurth, F. (2024). Corpus callosum morphology and relationships to illness phenotypes in individuals with anorexia nervosa. *Scientific reports*, 14(1), 11112.
- Fitzsimmons, S. M., van der Werf, Y. D., van Campen, A. D., Arns, M., Sack, A. T., Hoogendoorn, A. W., & van den Heuvel, O. A. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and pairwise/network meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 302, 302–312.

- Fladung, A.-K., Grön, G., Grammer, K., Herrnberger, B., Schilly, E., Grasteit, S., Wolf, R. C., Walter, H., & von Wietersheim, J. (2010). A Neural Signature of Anorexia Nervosa in the Ventral Striatal Reward System. *American Journal of Psychiatry*, *167*(2), 206–212.
- Foerde, K., Steinglass, J. E., Shohamy, D., & Walsh, B. T. (2015). Neural mechanisms supporting maladaptive food choices in anorexia nervosa. *Nature Neuroscience*, *18*(11), 1571–1573.
- Frank, G. K. W., Bailer, U. F., Henry, S., Wagner, A., & Kaye, W. H. (2004). Neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectrums*, *9*(7), 539–548.
- Fritsch, G. T., & Hitzig, E. (1870). On the electrical excitability of the cerebrum. In G. von Bonin (Ed. & Trans.), *Some papers on the cerebral cortex* (1960, pp. 73–96). Charles C Thomas.
- Gadsby, S. (2017). Distorted body representations in anorexia nervosa. *Consciousness and cognition*, *51*, 17-33.
- Galmiche, M., Déchelotte, P., Lambert, G., & Tavalacci, M. P. (2019). Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *109*(5), 1402–1413.
- Gardner, R. M., & Brown, D. L. (2014). Body size estimation in anorexia nervosa: A brief review of findings from 2003 through 2013. *Psychiatry Research*, *219*(3), 407–410.
- Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2015). Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biological psychology*, *104*, 65-74.
- Garner, D. M. (1993). Pathogenesis of anorexia nervosa. *The Lancet*, *341*(8861), 1631–1635.

- Garner, D. M., Anderson, M. L., Keiper, C. D., Whynott, R., & Parker, L. (2016). Psychotropic medications in adult and adolescent eating disorders: clinical practice versus evidence-based recommendations. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 21(3), 395–402.
- Gentili, S., Meregalli, V., Risso, G., Giovannini, S., Zambon, E., Bassolino, M., ... & Collantoni, E. (2025). Mapping body-related research within the experimental landscape of anorexia nervosa: a scoping review. *Frontiers in Neuroscience*, 19, 1662018.
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., ... & Sackeim, H. A. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Archives of general psychiatry*, 67(5), 507-516.
- George, M. S., Taylor, J. J., & Short, E. B. (2013). The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Current opinion in psychiatry*, 26(1), 13-18.
- Gorelick, D. A., Zangen, A., & George, M. S. (2014). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327(1), 79-93.
- Graziano, M. S., & Botvinick, M. M. (2002). How the brain represents the body: insights from neurophysiology and psychology. *Common mechanisms in perception and action: Attention and performance XIX*, 19, 136-157.
- Graziano, M. S. A., & Botvinick, M. M. (2002). How the brain represents the body: Insights from neurophysiology and psychophysics. *Psychological Bulletin*, 128(1), 98–110.
- Greve, D. N., and Fischl, B. (2009). Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage* 48, 63–72.

- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., ... & Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 63(4), 369-376.
- Guy, W. B. R. R. (1976). CGI clinical global impressions. *EC-DEU Assessment Manual for Psychopharmacology*.
- Hagman, J., Gardner, R. M., Brown, D. L., Gralla, J., Fier, J. M., & Frank, G. K. W. (2015). Body size overestimation and its association with body mass index, body dissatisfaction, and drive for thinness in anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 20(4), 449–455.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147-150.
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187-199.
- Hambleton, A., Pepin, G., Le, A., Maloney, D., Aouad, P., Barakat, S., Boakes, R., Brennan, L., Bryant, E., Byrne, S., Caldwell, B., Calvert, S., Carroll, B., Castle, D., Caterson, I., Chelius, B., Chiem, L., Clarke, S., Conti, J., ... Maguire, S. (2022). Psychiatric and medical comorbidities of eating disorders: findings from a rapid review of the literature. *Journal of Eating Disorders*, 10(1), 132.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test manual: Revised and expanded*. Psychological Assessment Resources.
- Holsen, L., Lawson, E., Blum, J., Ko, E., Makris, N., Fazeli, P., Klibanski, A., & Goldstein, J. (2012). Food motivation circuitry hypoactivation related to hedonic and nonhedonic aspects of hunger and satiety in women with active anorexia

nervosa and weight-restored women with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 37(5), 322–332.

Huang, Y. Z., Rothwell, J. C., Chen, R. S., Lu, C. S., & Chuang, W. L. (2011). The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 1011-1018.

Hubley, A. M., & Jassal, S. (2006). Comparability of the Rey-Osterrieth and Modified Taylor Complex Figures using total scores, completion times, and construct validation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(8), 1482-1497.

Huys, Q. J., Maia, T. V., & Frank, M. J. (2016). Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. *Nature neuroscience*, 19(3), 404-413.

Jagielska, G., & Kacperska, I. (2017). Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatria polska*, 51(2), 205-218.

Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., and Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brainimages. *NeuroImage* 17,825–841

Kaye, W. H., Bulik, C. M., Thornton, L., Barbarich, N., & Masters, K. (2004). Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *The American journal of psychiatry*, 161(12), 2215–2221.

Kaye, W. H., Fudge, J. L., & Paulus, M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(8), 573–584.

Kaye, W. H., Wagner, A., Fudge, J. L., & Paulus, M. (2015). Advances from neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectrums*, 20(3), 255–265.

- Keating, C., Tilbrook, A. J., Rossell, S. L., Enticott, P. G., & Fitzgerald, P. B. (2012). Reward processing in anorexia nervosa. *Neuropsychologia*, 50(5), 567– 575.
- Kent, J. D., Lee, N., Laird, A. R., Salo, T., Peraza, J., Bottenhorn, K. L., & Yarkoni, T. (2026). Neurosynth compose: A web-based platform for flexible and reproducible neuroimaging meta-analysis. *Imaging Neuroscience*, 4, 1–18.
- Khalsa, S. S., Portnoff, L. C., McCurdy-McKinnon, D., & Feusner, J. D. (2017). What happens after treatment? A systematic review of relapse, remission, and recovery in anorexia nervosa. *Journal of eating disorders*, 5(1), 20.
- Kim, J. H., Kaushal, S., Khan, S., & Blum, B. (2023). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Strategies in the Treatment of Anorexia Nervosa: A Literature Review. *The American Journal of Psychiatry Residents' Journal*, 18(3), 3-7.
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*, 2(3), 145-156.
- Konstantakopoulos, G., Tchanturia, K., Surguladze, S. A., & David, A. S. (2011). Insight in eating disorders: clinical and cognitive correlates. *Psychological medicine*, 41(9), 1951-1961.
- Kring, A. M., Johnson, S. L., Davidson, G. C., & Neale, J. M. (2017). *Psicologia Clinica*. Zanichelli.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., ... & Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 471(1), 501-519.
- Lavender, J. M., Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., Engel, S. G., Mitchell, J. E., Crow, S., Peterson, C. B., & Le Grange, D. (2013). A naturalistic examination of body checking and dietary restriction in women with anorexia nervosa. *Behaviour Research and Therapy*, 51(8), 507–511.

- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Brem, A. K., Brunelin, J., Carra, S., ... & Rossini, P. M. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474-528.
- Liang, K., Li, H., Bu, X., Li, X., Cao, L., Liu, J., ... & Huang, X. (2021). Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Translational psychiatry*, 11(1), 332.
- Liu, X., & Wang, H. (2025). Neuromodulations in psychiatric disorders: emerging lines of definition. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 94(1), 31-39.
- Lock, J., & Le Grange, D. (2012). *Treatment manual for anorexia nervosa: A family-based approach (2nd ed.)*. Guilford Press.
- Lovibond, S. H. (1995). Manual for the depression anxiety stress scales. *Sydney psychology foundation*
- Maier, S., Joos, A., Tebartz van Elst, L., Ebert, D., Endres, D., Domschke, K., ... & Nickel, K. (2022). Reduced structural connectivity in the corpus callosum in patients with anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 30(4), 341-352.
- Makin, T. R., Holmes, N. P., & Zohary, E. (2008). Is that your final answer? The role of the body in action representation. *Cognitive Neuropsychology*, 25(2), 247–259.
- Manuel-Apolinar, L., Rocha, L., Damasio, L., Tesoro-Cruz, E., & Zarate, A. (2014). Role of prenatal undernutrition in the expression of serotonin, dopamine and leptin receptors in adult mice: Implications of food intake. *Molecular Medicine Reports*, 9(2), 407–412.

- Martínez-González, L., Fernández-Villa, T., Molina, A. J., Delgado-Rodríguez, M., & Martín, V. (2020). Incidence of Anorexia Nervosa in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3824.
- Martinussen, M., Friborg, O., Schmierer, P., Kaiser, S., Øvergård, K. T., Neunhoeffter, A.-L., Martinsen, E. W., & Rosenvinge, J. H. (2017). The comorbidity of personality disorders in eating disorders: a meta-analysis. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 22(2), 201–209.
- McClelland, J., Kekic, M., Bozhilova, N., Nestler, S., Dew, T., Van den Eynde, F., ... & Schmidt, U. (2016). A randomised controlled trial of neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in anorexia nervosa. *PloS one*, 11(3), e0148606.
- Mehling, W. E., Price, C., Daubenmier, J. J., Acree, M., Bartmess, E., & Stewart, A. (2012). The multidimensional assessment of interoceptive awareness (MAIA). *PloS one*, 7(11), e48230.
- Meregalli, V., Gentili, S., Menardi, A., Vallesi, A., Olivo, D., Manara, R., ... & Collantoni, E. (2026). Individualized targeting of the posterior parietal cortex with intermittent theta burst stimulation in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, sham-controlled protocol. *Frontiers in Neuroscience*, 19, 1733280.
- Meregalli, V., Tenconi, E., Madan, C. R., Somà, E., Meneguzzo, P., Ceccato, E., Zuanon, S., Sala, A., Favaro, A., & Collantoni, E. (2022). Beyond body image: what body schema and motor imagery can tell us about the way patients with anorexia nervosa experience their body. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.
- Mereu, A., Fantoni, T., Caini, S., Monzali, F., Roselli, E., Taddei, S., ... & Pisano, T. (2022). Suicidality in adolescents with onset of anorexia nervosa. *Eating and weight disorders-studies on anorexia, bulimia and obesity*, 27(7), 2447-2457.

- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), 227-227.
- Miles, S., Gnatt, I., Phillipou, A., & Nedeljkovic, M. (2020). Cognitive flexibility in acute anorexia nervosa and after recovery: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 81, 101905.
- Mond, J. M., Myers, T. C., Crosby, R. D., Hay, P. J., Rodgers, B., Morgan, J. F., ... & Mitchell, J. E. (2008). Screening for eating disorders in primary care: EDE-Q versus SCOFF. *Behaviour research and therapy*, 46(5), 612-622.
- Monteleone, A. M., Monteleone, P., Serino, F., Scognamiglio, P., & Maj, M. (2013). Interaction between serotonin transporter and dopamine D2/D3 receptor polymorphisms in anorexia nervosa. *European Psychiatry*, 28(8), 459–464.
- Morasso, P., Casadio, M., Mohan, V., Rea, F., & Zenzeri, J. (2015). Revisiting the body-schema concept in the context of whole-body postural-focal dynamics. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 83.
- Morris, L. S., Kundu, P., Dowell, N., Mechelmans, D. J., Favre, P., Irvine, M. A., Robbins, T. W., Daw, N., Bullmore, E. T., Harrison, N. A., & Voon, V. (2016). Fronto-striatal organization: Defining functional and microstructural substrates of behavioural flexibility. *Cortex*, 74, 118–133.
- Muratore, A. F., & Attia, E. (2021). Current therapeutic approaches to anorexia nervosa: state of the art. *Clinical therapeutics*, 43(1), 85-94.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2017). *Eating disorders: Recognition and treatment* (NICE Guideline NG69). National Institute for Health and Care Excellence.

- Nieto-Castanon, A. (2020). "fMRI denoising pipeline," in Handbook of Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging Methods in CONN (pp. 17–25). Boston: HilbertPress.
- Noble, S., Spann, M. N., Tokoglu, F., Shen, X., Constable, R. T., & Scheinost, D. (2019). Influences on the test–retest reliability of functional connectivity MRI and its relationship with behavioral utility. *Cerebral Cortex*, 29(4), 1372–1385.
- Nunn, K., Frampton, I., Fuglset, T. S., Tørresen, L., Lask, B., & Evang, I. (2011). Interoceptive awareness in anorexia nervosa: The impact of malnutrition and disordered eating. *International Journal of Eating Disorders*, 44(7), 611–621.
- O'Hara, C. B., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2015). A reward-centred model of anorexia nervosa: a focussed narrative review of the neurological and psychophysiological literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 52, 131–152.
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 206–356.
- Pallanti S, Marras A, Grassi G. Outcomes with neuromodulation in obsessive compulsive disorder. *Psych Annals*. 2015; 45(6):316-320.
- Parker, R. I., & Vannest, K. (2009). An improved effect size for single-case research: Nonoverlap of all pairs. *Behavior therapy*, 40(4), 357-367.

- Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Cañete, C., & Catalá, M. D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of clinical neurophysiology*, 15(4), 333-343.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117(4), 847-858.
- Pearl, R. L., & Puhl, R. M. (2014). Measuring internalized weight attitudes across body weight categories: validation of the modified weight bias internalization scale. *Body image*, 11(1), 89-92.
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man: A clinical study of localization of function*. Macmillan
- Ralph-Nearman, C., Arevian, A. C., Puhl, M., Kumar, R., Villaroman, D., Suthana, N., ... & Khalsa, S. S. (2019). A novel mobile tool (Somatomap) to assess body image perception pilot tested with fashion models and nonmodels: cross-sectional study. *JMIR mental health*, 6(10), e14115.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, 8(3), 271-276.
- Rinck, M., & Becker, E. S. (2007). Approach and avoidance in fear of spiders. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 38(2), 105-120.
- Roberts, M. E., Tchanturia, K., & Treasure, J. L. (2013). Is attention to detail a similarly strong candidate endophenotype for anorexia nervosa and bulimia nervosa? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(6), 452-463.
- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmöller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V., Fox, M. D., George, M. S., Heiss, D., Ilmoniemi, R. J., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Peterchev, A. V.,

- Rothwell, J. C., ... Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 132(1), 269–306.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008-2039.
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., ... Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107.
- Roth, B. J., Saypol, J. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1991). A theoretical calculation of the electric field induced by magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81(1), 79–86.
- Sakreida, K., Effnert, I., Thill, S., Menz, M. M., Jirak, D., Eickhoff, C. R., ... & Binkofski, F. (2016). Affordance processing in segregated parieto-frontal dorsal stream sub-pathways. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 69, 89-112.
- Sanders, N., Smeets, P. A. M., van Elburg, A. A., Danner, U. N., van Meer, F., Hoek, H. W., & Adan, R. A. H. (2015). Altered Food-Cue Processing in Chronically Ill and Recovered Women with Anorexia Nervosa. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9.
- Schaefer, A., Kong, R., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Zuo, X. N., Holmes, A. J., ... & Yeo, B. T. (2018). Local-global parcellation of the human cerebral cortex from intrinsic functional connectivity MRI. *Cerebral cortex*, 28(9), 3095-3114.

- Schwarzlose, R. F., Baker, C. I., & Kanwisher, N. (2005). Separate face and body selectivity on the fusiform gyrus. *The Journal of Neuroscience*, 25(47), 11055–11059.
- Serino, A. (2019). Peripersonal space (PPS) as a multisensory interface between the individual and the environment, defining the space of the self. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 99, 138-159.
- Seymour, K. E., et al. (2022). A dopamine-to-serotonin circuit for the treatment of anorexia nervosa. *Nature Neuroscience*, 25(6), 678-685.
- Shafran, R., Fairburn, C. G., Robinson, P., & Lask, B. (2004). Body checking and its avoidance in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 35(1), 93–101.
- Silvanto, J., Muggleton, N., & Walsh, V. (2008). State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends in cognitive sciences*, 12(12), 447-454.
- Smink, F. R. E., van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of eating disorders: Incidence, prevalence and mortality rates. *Current Psychiatry Reports*, 14(4), 406–414.
- Solmi, M., Monaco, F., Højlund, M., Monteleone, A. M., Trott, M., Firth, J., Torales, J., Castaldelli-Maia, J. M., Rø, Ø., Favaro, A., Cuzzolaro, M., & Correll, C. U. (2024). Outcomes in people with eating disorders: A transdiagnostic and disorder-specific systematic review, meta-analysis and multivariable meta-regression analysis. *World Psychiatry*, 23(1), 124–138.
- Spielberger, C. D. (1983). *State-Trait Anxiety Inventory for adults: Manual, instrument and scoring guide*. Consulting Psychologists Press.
- Steinglass, J. E., & Walsh, B. T. (2016). Neurobiological model of the persistence of anorexia nervosa. *Journal of Eating Disorders*, 4(1), 19.

- Suchan, B., Busch, M., Schulte, D., Habel, U., & Kohn, N. (2010). Reduced connectivity between posterior parietal cortex and extrastriate body area in anorexia nervosa. *NeuroImage*, 51(2), 641–648.
- Swinbourne, J. M., & Touyz, S. W. (2007). The co-morbidity of eating disorders and anxiety disorders: a review. *European Eating Disorders Review*, 15(4), 253–274.
- Taquet, M., Geddes, J. R., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). Incidence and outcomes of eating disorders during the COVID-19 pandemic. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*.
- Tchanturia, K., Lloyd, S., & Lang, K. (2013). Cognitive remediation therapy for anorexia nervosa: current evidence and future research direction. *International Journal of Eating Disorders*, 46(5), 492–495.
- Tenconi, E., Santonastaso, P., Degortes, D., Bosello, R., Titton, F., Mapelli, D., & Favaro, A. (2010). Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: exploring putative endophenotypes. *The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11(6), 813–823.
- Treasure, J., Duarte, T. A., & Schmidt, U. (2020). Eating disorders. *Lancet (London, England)*, 395(10227), 899–911.
- Treasure, J., Zipfel, S., Micali, N., Wade, T., Stice, E., Claudino, A., Schmidt, U., Frank, G. K., Bulik, C. M., & Wentz, E. (2015). Anorexia nervosa. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15074.
- Tsakiris, M. (2010). My body in the brain: A neurocognitive model of body-ownership. *Neuropsychologia*, 48(3), 703–712.
- Tustison, N. J., Cook, P. A., Holbrook, A. J., Johnson, H. J., Muschelli, J., Devenyi, G. A., Duda, J. T., Das, S. R., Cullen, N. C., Gillen, D. L., Yassa, M. A., Stone, J. R.,

- Gee, J. C., & Avants, B. B. (2021). The ANTsX ecosystem for quantitative biological and medical imaging. *Scientific Reports*, 11(1), 9068.
- Ueno, S., Tashiro, T., & Harada, K. (1988). Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of electromagnetic induction. *Journal of Applied Physics*, 64(10), 5862–5864.
- van Eeden, A. E., van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2021). Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current Opinion in Psychiatry*, 34(6), 515–524.
- Virto-Farfan, H., Váscónes-Román, F. F., Rivera, V., Karpenko, O., Bochkina, E., Parshakova, E., ... & Pacheco-Barrios, N. (2026). Efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of combat-related PTSD: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 17, 1756576.
- Wagner, T., Rushmore, J., Eden, U., & Valero-Cabre, A. (2009). Biophysical foundations and concepts of adjunct therapies in noninvasive brain stimulation. *Current Opinion in Neurology*, 22(6), 579-584.
- Walsh, V., & Cowey, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 73-79.
- Walsh, V., & Pascual-Leone, A. (2003). *Transcranial magnetic stimulation: A neurochronometrics of mind*. MIT Press.
- Walton, E., Bernardoni, F., Batury, V.-L., Bahnsen, K., Larivière, S., Abbate-Daga, G., Andres-Perpiña, S., Bang, L., Bischoff-Grethe, A., Brooks, S. J., Campbell, I. C., Cascino, G., Castro-Fornieles, J., Collantoni, E., D'Agata, F., Dahmen, B., Danner, U. N., Favaro, A., Feusner, J. D., ... Ehrlich, S. (2022). Brain structure in acutely underweight and partially weight-restored individuals with anorexia nervosa: A coordinated analysis by the ENIGMA Eating Disorders Working Group. *Biological Psychiatry*, 92(9), 730–738.

- Wang, B., Peterchev, A. V., & Goetz, S. M. (2023). Three novel methods for determining motor threshold with transcranial magnetic stimulation outperform conventional procedures. *Journal of neural engineering*, 20(5), 056002.
- Wang, B., Shah, V. U., Koponen, L. M., Neacsu, A. D., Daskalakis, Z. J., Fitzgerald, P. B., ... & Peterchev, A. V. (2026). Stochastic Approximator of Motor Threshold (SAMT) for transcranial magnetic stimulation: Online software and its performance in clinical studies. *Transcranial Magnetic Stimulation*, 100312.
- Watson, H. J., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., Hübel, C., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., Bryois, J., Hinney, A., Leppä, V. M., Mattheisen, M., Medland, S. E., Ripke, S., Yao, S., Giusti-Rodríguez, P., Hanscombe, K. B., Purves, K. L., Adan, R. A. H., Alfredsson, L., Ando, T., ... Bulik, C. M. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature Genetics*, 51(8), 1207–1214.
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and individual differences*, 30(4), 669-689.
- Wilbert, J., & Lüke, T. (2023). *scan: Single-case data analysis for single and multiple baseline designs* (R package version 0.5.4) [Software]. Comprehensive R Archive Network (CRAN).
- Williams, L. M., Carpenter, W. T., Carretta, C., Papanastasiou, E., and Vaidyanathan, U. (2024). Precision psychiatry and research domain criteria: implications for clinical trials and future practice. *CNS Spectr.* 29, 26–39.
- Woerwag-Mehta, S., & Treasure, J. (2008). Causes of anorexia nervosa. *Psychiatry*, 7(4), 147–151.

- Zangen, A., Roth, Y., Voller, B., & Hallett, M. (2005). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clinical Neurophysiology*, 116(6), 1290-1299.
- Zhang, Y., Brady, M., & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(1), 45-57.
- Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Ridding, M. C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 496(3), 873-881.
- Zipfel, S., Giel, K. E., Bulik, C. M., Hay, P., & Schmidt, U. (2015). Anorexia nervosa: Aetiology, assessment, and treatment. *The Lancet Psychiatry*, 2(12), 1099–1111.